多発性骨髄腫患者の脊椎 MRI 所見

Findings from Spinal Magnetic Resonance Image (MRI) in Patients with Multiple Myeloma

渡辺 剛史^{*1,2} 権藤 学司^{*1,2} 田中 雅彦^{*2} 山本 一徹^{*2}
堀田 和子^{*2} 玉井 洋太郎^{*3} 田中 聡^{*2}

Tsuyoshi Watanabe, M.D.^{*1,2}, Gakuji Gondo, M.D., Ph.D.^{*1,2}, Masahiko Tanaka, M.D., Ph.D.^{*2}, Kazuaki Yamamoto, M.D.^{*2},
Kazuko Hotta, M.D.^{*2}, Youtaro Tamai, M.D., Ph.D.^{*3}, Satoshi Tanaka, M.D.^{*2}

Abstract

The purpose of this article is to analyze the characteristics of spinal magnetic resonance images (MRI) in multiple myeloma patients.

Two hundred and eighteen patients were diagnosed with multiple myelomas at the Shonan Kamakura General Hospital from January 2009 to April 2018. Spinal MRIs were evaluated in 66 cases. Initial symptoms, spinal MRI findings, and blood sample test findings at the time of diagnosis were investigated.

There were 37 males and 29 females analyzed. Mean age at the time of diagnosis was 70.1 years (42 to 87 years). Main initial symptoms were low back pain (n=23), back pain (n=15), neck pain (n=1), lower limb weakness (n=6), lower limb pain/paresthesia (n=4), cranial nerve palsy (n=2), respiratory symptoms (n=6), renal failure (n=4), anemia (n=3) and asymptomatic (n=6). Spinal MRI revealed vertebral fracture (n=42), intravertebral tumor (n=35), epidural tumor (n=9), diffuse spotty signal (n=13), and diffuse low signal (n=4). There were only five cases where no abnormality was observed beyond the vertebral body fracture. Dural sac compression was observed in 16 cases, of which 12 cases were co-localized with the tumor and 4 cases were by a fractured bony fragment. The results of the blood sampling were confirmed in 65 patients. Anemia, decreased albumin/globulin ratio, hyperproteinemia, hypercalcemia, and increased alkaline phosphatase were observed in 57, 44, 29, 13, and 12 patients, respectively. Only 9 cases showed normal blood test results.

The most common symptom of multiple myeloma was lower back pain. As such, half of the patients had visited an orthopedic or spinal surgery clinic. Spinal MRI findings were classified as intervertebral focal lesion, epidural mass, diffuse spotty signal, or diffuse low signal. The presence of an abnormal finding was observed in 92% of patients by spinal MRI and in 86% by blood sampling. Spinal MRI and blood sampling examination should be considered in cases of vertebral fracture in order to prevent the misdiagnosis of multiple myeloma as an osteoporotic vertebral fracture.

(Received : February 18, 2019 ; accepted : May 10, 2019)

Key words

multiple myeloma, spinal lesion, vertebral fracture, magnetic resonance image, differential diagnosis

^{*1} 湘南鎌倉総合病院脊椎脊髄外科 / Department of Spinal Surgery, Shonankamakura General Hospital

連絡先 : 〒247-8533 鎌倉市岡本 1370-1 湘南鎌倉総合病院脊椎脊髄外科 権藤学司 [Address reprint requests to : Gakuji Gondo, M.D., Ph.D., Department of Spinal Surgery, Shonankamakura General Hospital, 1370-1 Okamoto, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8533, Japan]

^{*2} 湘南鎌倉総合病院脳神経外科 / Department of Neurosurgery, Shonankamakura General Hospital

^{*3} 湘南鎌倉総合病院血液内科 / Department of Hematology, Shonankamakura General Hospital

はじめに

多発性骨髄腫は、高齢になるほど発生頻度が増加する疾患で、近年の人口の高齢化に伴って患者数は増加している。多発性骨髄腫の初発症状の多くは腰痛や背部痛などで、整形外科や脊椎神経外科（当院では脳神経外科外来内に設置されている）を初めに受診することも多く、骨粗鬆症性椎体骨折との鑑別が重要である。当院で多発性骨髄腫と診断された患者の中から脊椎 MRI が施行された患者を抽出し、その臨床的特徴を分析して早期に診断する方法を検討したので報告する。

方 法

2009年1月～2018年4月の期間で湘南鎌倉総合病院血液内科にて多発性骨髄腫の診断を受けた218人の患者のうち、診断前ないし診断から3カ月以内に脊椎 MRI が施行されていた66例を対象とした。初発症状、初診時の診療科、診断までの期間、MRI 所見、多発性骨髄腫診断時の血液所見を、電子カルテを用いて後方視的に調査した。採血結果はヘモグロビン値、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、カルシウム濃度、アルカリフォスファターゼを調査し、ヘモグロビン値は男性 13.0 g/dl 以下、女性 10.9 g/dl 以下を貧血とし、総蛋白は 8.4 g/dl 以上を高蛋白血症、アルブミン/グロブリン比は 1.2 以下をアルブミン/グロブリン比低下、カルシウム 10.5 mg/dl 以上を高カルシウム血症、アルカリフォスファターゼ 360 U/l 以上を高アルカリフォスファターゼ血症とした。初診から診断までの期間の平均値の統計解析は t 検定を用いて行った。

結 果

今回検討対象とした66例の内訳は男性37名、女性29名で、診断時の平均年齢は70.1歳（42～87歳）であった。初発症状は腰痛23例、背部痛15例、頸部痛1例、下肢筋力低下5例、対麻痺1例、下肢痛2例、下肢しびれ2例、脳神経麻痺2例、呼吸症状6例、腎不全4例、貧血3例、ふらつき1例、倦怠感1例、無症状6例であった。66例中42例（64%）に脊椎神経由来の症状が認められ、腰痛や背部痛、頸部痛が39例、下肢運動障害が6例、下肢痛・しびれが4例であった（Table 1）。初めに受診した診療科は、整形外科24例、脊椎神経外科（脳神経外科）7例、内科32例、不明3例で、初診から多発性骨髄腫の診断までの平均日数は整形外科では144日、脊

Table 1 Patient demographics

Sex/age	
Male/female	37/29
Mean age	70.1
Initial symptom	
Low back pain	23
Back pain	15
Neck pain	1
Motor weakness of lower limb	5
Paraplegia	1
Leg pain	2
Leg paresthesia	2
Cranial nerve palsy	2
Respiratory disturbance	6
Renal failure	4
Anemia	3
General fatigue	1
Dizziness	1

椎神経外科（脳神経外科）で110日、内科では30日であった。整形外科ないし脊椎神経外科を初めに受診した患者31名の診断までの平均日数は137日で、内科を初めに受診した場合の平均日数30日との間には有意差が認められた（ $p<0.01$ ）。整形外科ないし脊椎神経外科を初めに受診した患者の初期診断は骨粗鬆症性椎体骨折19例（61%）、多発性骨髄腫疑い4例（13%）、脊髄硬膜外腫瘍2例（6%）、病的骨折2例（6%）、機能的腰痛2例（6%）、脊柱管狭窄症1例（3%）、坐骨神経痛1例（3%）であった。多発性骨髄腫疑い、硬膜外腫瘍、病的骨折と診断された以外の23例では、当初、腫瘍性病変は疑われず、その後の経過中に多発性骨髄腫と診断された。確定診断にいたった経緯としては、偶然採血をされた症例が8例、骨折治癒の遅れなどで脊椎 MRI を施行した症例が6例、経過中に下肢のしびれや運動麻痺などの神経症状のために MRI を施行した症例が5例、腎障害や貧血などの内科的異常があって採血された症例が4例であった。

脊椎 MRI では椎体骨折が42例（64%）に認められた。椎体骨折以外の MRI 所見を、椎体内限局性病変、硬膜外腫瘍、びまん性まだら信号、びまん性低信号の4型（Fig. 1）に分類して検討すると、椎体内限局性病変が35例（53%）に、硬膜外腫瘍が9例（14%）に、びまん性まだら信号が13例（20%）に、びまん性低信号が4例（6%）に認められた（Table 2）。椎体骨折以外の異常が認められなかったのは5例（8%）であった。腫瘍や骨折片による脊柱管狭窄が16例（24%）に認められ、うち12例（18%）では腫瘍による狭窄で、4例（6%）は骨折片による狭窄であった。採血結果が得られた65例中、ヘモグロビン値低下が57例（88%）に、アルブミン/グロブリン比低下が44例（68%）に、高蛋白血症が29例（45%）

Fig. 1 MRI patterns of multiple myeloma

a : Intravertebral focal lesion, b : epidural mass, c : diffuse inhomogeneous signal (salt-and-pepper pattern), d : diffuse low signal.

Table 2 Spinal MRI findings

Intravertebral focal lesion	35 (53%)
Epidural tumor	9 (14%)
Diffuse spotty	13 (20%)
Diffuse low	4 (6%)
Vertebral fracture	42 (64%)
Spinal canal compression	16 (24%)

Table 3 Abnormality of blood sampling test

Anemia	57 (88%)
Decreased albumin/globulin ratio	44 (68%)
Hyperproteinemia	29 (45%)
Hypercalcemia	13 (20%)
Increased alkaline phosphatase	12 (19%)

に、高カルシウム血症が13例(20%)に、高アルカリフォスファターゼ血症が12例(19%)に認められた(**Table 3**)。このうち4項目で異常を示したのが6例(9%)、3項目が24例(37%)、2項目が14例(22%)、1項目が12例(19%)であり、すべて正常だったのは9例(14%)であった。

代表的症例

1 症例1：72歳，男性

自転車で転倒して殿部を打撲し、腰痛を訴えて当院救急外来を受診し、胸腰椎単純X線(**Fig. 2 a**)にて第12胸椎椎体骨折と診断され、当科を紹介された。受傷後6日目に施行された胸腰椎MRI(**Fig. 2 b**)では脊柱管内への骨片突出は認められず、鎮痛剤内服とコルセット装着による保存的治療が行われた。2カ月後、近医内科にて高蛋白血症(総蛋白10.1g/dl)を指摘され、当院血液

Fig. 2

a : Lateral spinal X-ray shows a T12 vertebral body fracture (arrow : T12 vertebral body fracture).
b : T1 weighted MRI shows diffuse inhomogeneous signal change in all spinal vertebrae.

内科へ紹介された。血清蛋白電気泳動検査などにてIgGκ型多発性骨髄腫と診断され、入院して化学療法を受けた。

2 症例2：82歳，男性

3カ月前からの腰痛が悪化して起き上がりが困難となり、近医内科から紹介されて当科を受診した。腰椎X線では第1腰椎椎体骨折が認められ(**Fig. 3 a**)、3日後にMRIを施行されて、椎体のびまん性低信号変化が認められた(**Fig. 3 b**)。採血をしたところ高蛋白血症(総蛋白13.2g/dl)の所見があり、多発性骨髄腫の疑いで当院血液内科へ紹介された。血清蛋白電気泳動検査などの結果でIgGκ型多発性骨髄腫と診断され、入院し化学療法が行われた。

考 察

多発性骨髄腫の推定罹患率は2011年の時点で10万人に5.4人で、高齢者に多く、10万人あたり70歳代では20人、80歳代では27人である^{1,2)}。診断時には80%の例が骨病変を有し、65%では脊椎にも病変が認められる³⁾。一方、骨粗鬆症性椎体骨折の罹患率は70歳代では10~20%と報告され、10万人あたり1~2万人となり、多発性骨髄腫に比べて圧倒的に多い。椎体骨折の患者が多発性骨髄腫と診断される頻度は少ないが、鑑別診断として忘れてはならない疾患である。

多発性骨髄腫は形質細胞の単クローン性の腫瘍性増殖を本態とし、原発性の悪性骨腫瘍としては最も頻度が高い。通常多発性で、造血髄を有する脊椎、骨盤骨、肋骨、胸骨などの体幹骨や、大腿骨や上腕骨の近位部に認められる。多発性骨髄腫では、macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) や receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) を介して破骨細胞を活性化する一方で、secreted frizzled-related protein-2 (sFRP-2) や Dickkopf-1 (DDK-1) を産生し骨芽細胞の分化を抑制している^{3~5)}。このように、骨吸収が亢進するにもかかわらず骨形成が抑制されることから、高度の骨吸収や溶骨性病変を生じ、特に脊椎では多発性の椎体骨折を起こしやすい。

多発性骨髄腫の初発症状は腰痛や背部痛などが多く、整形外科もしくは脊椎脊髄外科を初めに受診することも多い。今回の検討でも、半数は整形外科ないし脊椎脊髄外科（当院では脳神経外科外来内に設置）を初めに受診していた。整形外科や脊椎脊髄外科を受診した際にX線やMRIで骨粗鬆症性椎体骨折と診断され、コルセット作成と鎮痛剤の処方経過観察となった症例が多かった。このため、初診から多発性骨髄腫の診断までに3~4カ月という長時間を要することになったと考える。一方、内科を初めに受診した場合は、初期の段階でX線に加えて採血が行われることが多く、採血結果の異常から多発性骨髄腫が疑われた症例が多かった。初診から診断確定までの期間は、内科では平均30日で、整形外科や脊椎脊髄外科を初めに受診した患者の平均137日より有意に短かった。

多発性骨髄腫の診断時には約80%の例で骨病変を有しており、脊椎65%、肋骨45%、頭蓋骨40%、肩甲骨40%、骨盤30%の頻度で認められる³⁾。多発性骨髄腫患者の脊椎MRI所見は、骨吸収を伴う椎体内腫瘤を形成するものから、骨梁の破壊を伴わず骨髓浸潤をきたすものまでさまざま、骨外に腫瘤を形成し硬膜外腫瘍を呈す

Fig. 3

- a : Lateral spinal X-ray shows an L1 vertebral compression fracture (arrow : L1 vertebral body fracture).
b : T1 weighted MRI shows diffuse homogenous low signal in all spinal vertebrae.

る場合もある⁶⁾。MRI信号は非特異的で、正常な造血組織と脂肪組織、腫瘍組織の量の違いで信号強度が変化する⁷⁾。多発性骨髄腫のように細胞密度の高い腫瘍は、造血組織に比べてT1強調画像でより低信号、T2強調画像およびshort T1 inversion recovery (STIR) でより高信号となり、ガドリニウムでの造影効果が高い^{6,8~11)}。通常、椎体はT1強調画像でもT2強調画像でも高信号であり、腫瘍性病変が低信号となるT1強調画像のほうが腫瘍の検出は容易である。T1強調画像で椎体内の円形の低信号や、びまん性まだら信号、びまん性低信号を見落とさないことが重要である。

Dimopoulosら⁹⁾は多発性骨髄腫のMRI所見を①正常、②局所型、③均一なびまん性浸潤型、④びまん性浸潤と局所浸潤の混在型、⑤まだら型の5型に分類し、局所病変7個以上、もしくは、びまん性病変では予後が悪いと報告している。著者らは、脊椎脊髄外科医の観点から、Dimopoulosらによる分類の局所型を椎体内限局性病変と手術になる可能性が高い硬膜外腫瘍に分けて分類した。

骨折した椎体以外の椎体にT1強調画像で低信号の局在性病変が多発する場合は、骨粗鬆症性骨折以外の多発性骨髄腫や転移性脊椎腫瘍などを鑑別する必要がある。また、脊椎全体にびまん性のまだら信号や低信号を呈する場合は、多発性骨髄腫や、転移性腫瘍、悪性リンパ腫などの骨髓播種を考える必要がある。多発性骨髄腫患者の脊椎MRIにおいて局所病変の数が多い場合、びまん性の信号異常を呈する場合は、化学療法に対する反応が不良で予後が悪いと告げられている^{9,11)}。

多発性骨髄腫患者におけるルーチンの血液検査での異

常としては、血液蛋白もしくは尿蛋白の増加、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、赤沈の亢進などが認められている。貧血が最も一般的な異常で、初診時に73%、全経過中には97%に認められ、腎機能障害は19%、高カルシウム血症は13%に認められる¹²⁾。骨髄腫細胞から異常に産生される単クローン性グロブリンが増加することで、血中アルブミン/グロブリン比が低下しつつ血液蛋白が増加することが特徴である²⁾。

多発性骨髄腫患者の脊椎MRIで椎体骨折以外に異常がないのは66例中5例(8%)だけであり、一般的な採血検査項目でまったく異常がないのは65例中9例(14%)のみであった。多発性骨髄腫の診断には血清蛋白免疫電気泳動検査でモノクローナル蛋白の増加を確認することが重要ではあるが、椎体骨折患者全員に必要ともいえない。椎体骨折患者の診療時に、MRIを詳細に検討することにルーチンの採血を加え、多発性骨髄腫を疑う異常があれば、免疫電気泳動検査によるモノクローナル蛋白測定を行うことが、脊椎脊髄外科医としては現実的と考える。

結 語

脊椎MRIを施行した多発性骨髄腫患者66例について、初診時の臨床的特徴を検討し報告した。脊椎MRIでは椎体骨折以外に、椎体内限局性病変(53%)、硬膜外腫瘍(14%)、びまん性まだら信号(20%)、びまん性低信号(6%)が認められた。脊椎MRIでは92%の患者で、ルーチンの採血では86%の患者で異常が認められた。多発性骨髄腫は骨粗鬆症性椎体骨折の鑑別診断の1つとして重要であり、脊椎MRIを詳細に検討することに加えて、初

診時に採血をルーチン化することが重要と考えられた。

利益相反開示

筆頭著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文に関して申告すべきCOIはありません。

文 献

- 1) 半田 寛：多発性骨髄腫の疫学と予後の変遷。日内会誌 **105**：1202-1208, 2016
- 2) 日本血液学会：骨髄腫。造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版。東京、金原出版, 2018 (Web 版 <http://www.jshem.or.jp/>)
- 3) 宇高憲吾, 尾崎修治：多発性骨髄腫の骨病変。日内会誌 **105**：1216-1223, 2016
- 4) Oshima T Abe M, Asano J, et al : Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood* **106** : 3160-3165, 2005
- 5) Tian E, Zhan F, Walker R, et al : The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* **349** : 2483-2494, 2003
- 6) 江原 茂, 名嘉山哲雄：多発性骨髄腫/単形成形質細胞腫。柳下 章 (編)：エクスパートのための脊椎脊髄疾患のMRI 第3版。東京、三輪書店, 2015, pp156-158
- 7) Vogler JB 3rd, Murphy WA : Bone marrow imaging. *Radiology* **168** : 679-693, 1988
- 8) Hanrahan CJ, Shah LM : MRI of spinal bone marrow : Part 2, T1-weighted imaging-based differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* **197** : 1309-1321, 2011
- 9) Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al : Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma : a consensus statement. *J Clin Oncol* **33** : 657-664, 2015
- 10) Derlin T, Bannas P : Imaging of multiple myeloma : Current concepts. *World J Orthop* **5** : 272-282, 2014
- 11) Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al : Magnetic resonance imaging in multiple myeloma : diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* **25** : 1121-1128, 2007
- 12) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al : Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* **78** : 21-33, 2003