



診断に苦慮した多発性骨髄腫の肝浸潤の1例

中神 佳宏¹⁾、三須 陽介¹⁾、日下 めぐみ¹⁾、谷口 賢哉¹⁾、
三谷 絹子²⁾、大日方 謙介³⁾、黒田 一³⁾、楫 靖¹⁾

¹⁾ 獨協医科大学 放射線医学講座

²⁾ 獨協医科大学 血液・腫瘍内科講座

³⁾ 獨協医科大学病院 病理診断科

抄録

症例は70歳代、男性。主訴は体力の低下。近医を受診し、糖尿病、高ガンマグロブリン血症、肝門部腫瘍を指摘され、当院へ紹介受診となった。

高ガンマグロブリン血症に関しては、骨髄生検にて多発性骨髄腫の診断となった。

MRIの拡散強調像にて、肝門部に約9cm大の異常高信号域が認められた。T2強調像では周囲の肝実質とほぼ等信号、T1強調像では低信号を示し、肝内脈管系は保たれていた。18F-FDG PET/CTではこの異常信号域と一致して強いFDG集積を呈する腫瘍性病変が指摘された。

症状に乏しいため約半年間経過観察となっていたが、半年後の18F-FDG PET/CTにて肝門部の集積亢進の範囲が拡大した。悪性腫瘍の可能性を考慮し、肝生検が施行され、多発性骨髄腫の肝浸潤と診断され、化学療法施行。著効し、治療後の18F-FDG PET/CTにて肝の腫瘍性病変の縮小とFDGの集積低下が確認された。

多発性骨髄腫の肝浸潤は比較的稀とされているが、今回18F-FDG PET/CT検査の変化が診断の一助となった。肝浸潤のような軟部組織の髄外腫瘍の同定には18F-FDG PETが有益であるとの報告がある。そのため、診断時より18F-FDG PETの施行が推奨されている。髄外腫瘍が最初からあることもあり、また、その存在が予後不良につながるが、他の検査のみではそれが見逃されることがあるためである。

今回、多発性骨髄腫の肝浸潤の1例を経験した。これにつき、文献的考察を加え報告する。

key words | 多発性骨髄腫、18F-FDG PET、骨髄外骨髄腫

緒言

18F-FDG PET/CT検査が悪性腫瘍の診断に臨床応用されて久しい。多発性骨髄腫についても、18F-FDG PET/CT検査は、全身検索が容易であること、また、骨欠損病変のスクリーニングに加え、

骨髄の活動性病変を検出することで、高い診断精度が得られるとされている¹⁻⁵⁾。

また、治療後評価や予後との比較についても有用性が報告されている。しかし、実際にはあいまいな所見を示すことが多く、評価に難渋することも多い。

連絡先：〒321-0293

栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880

獨協医科大学病院 PETセンター 中神 佳宏

TEL：0282-85-1166 FAX：0282-85-1170

【投稿受付：令和元年12月25日】【査読完了：令和2年1月6日】

よって、18F-FDG を補完するために、11C-メチオニン PET を多発性骨髄腫の診断に利用する試みも多くなされている⁶⁾。

我々は、診断に苦慮した多発性骨髄腫の肝浸潤の1例を経験した。本症例では18F-FDG PET/CT 検査が診断に有用であった。ここに文献的考察を加え報告する。

症例

症例は70歳代、男性。高ガンマグロブリン血症・肝門部腫瘤を主訴に受診した。既往歴に黄色肉芽腫性胆嚢炎、糖尿病がある。家族歴は特記すべきことなし。

体力低下を主訴に近医を受診したところ、糖尿病、高ガンマグロブリン血症を指摘されたため、前医へ紹介受診された。前医でのCT・MRIにて肝門部腫瘤を指摘され、当院第二外科へ紹介受診。血液・

腫瘍内科併診となった。

入院時検査所見では採血でHb 10.8g/dlと貧血を示し、IgG 5889mg/dと高値を示したが、Cre 0.97mg/dlと腎機能は正常範囲であった。

骨髄穿刺が施行され、骨髄3系統は共に保たれ、成熟傾向も認められるが、一方で形質細胞もやや目立ち、異型も認められていた。形質細胞マーカーであるCD38/CD138陽性細胞は有核細胞面積の50%を占めていた。採血・骨髄穿刺等より、くすぶり型(無症候性)多発性骨髄腫の診断となり、経過観察の方針となった。

肝腫瘤性病変についての画像所見では、初診時MRIにおいては、肝右葉から左葉内側区域にかけて94×98mmの分葉状の腫瘤を認め、その内部の信号はT1強調像で低信号、T2強調像で正常肝実質よりはやや低信号であった(図1)。拡散強調像では辺縁優位の淡い高信号を呈し、ADC値は等～

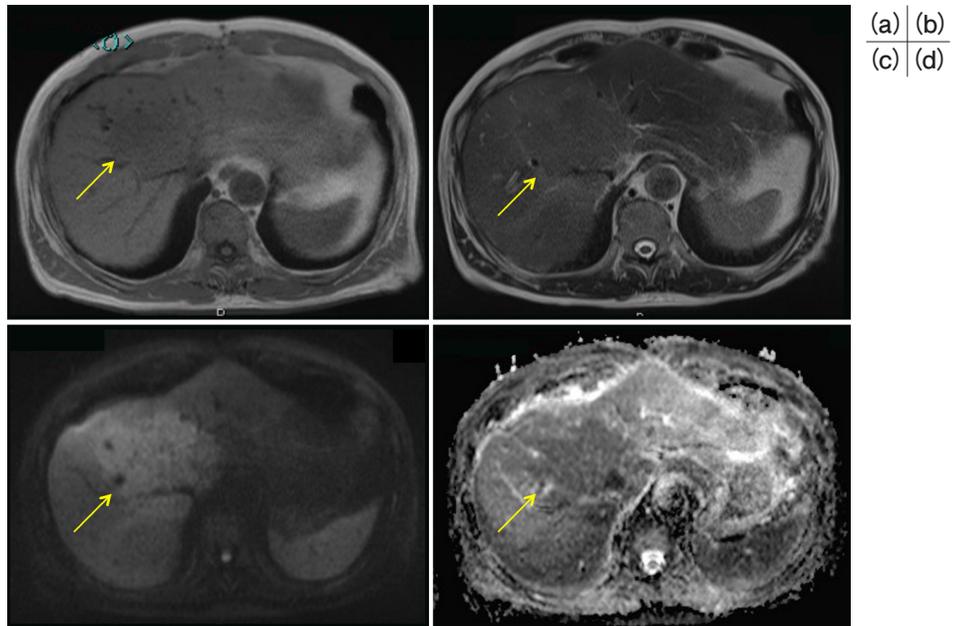


図1. 初診時MRI(その1)

(a) T1強調像軸位断、(b) T2強調像軸位断、(c) 拡散強調像軸位断、(d) ADC Map
肝右葉から左葉内側区域にかけて拡散強調像で淡い高信号を呈する腫瘤を認める(矢印)。

低値を示した。EOB 動脈相では辺縁優位の不均一な増強効果が認められ、門脈相で速やかに wash out され、肝細胞造影相では軽度低信号を呈していた (図 2)。既存構造の破壊が少なく胆管細胞癌が疑われたが、確定診断には至らなかった。

初診時の 18F-FDG PET/CT では、MRI で指摘された肝右葉から左葉内側区域にかけての腫瘤

に一致して強い FDG の集積を認め、早期相での SUVmax = 11.6、遅延相での SUVmax = 14.6 と悪性腫瘍を強く示唆していた (図 3)。

しかしながら、その後患者は第二外科の外来受診を自己中断してしまった。

初診から約 6 ヶ月後、貧血の進行、IgG 上昇、Cre 上昇を認めたため、症候性骨髄腫へ移行したと



図 2. 初診時 MRI (その 2)

(a) EOB 造影動脈相、(b) EOB 造影門脈相、(c) EOB 造影肝細胞造影相

EOB 動脈相では辺縁優位の不均一な増強効果が認められ、門脈相で速やかに wash out され、肝細胞造影相では軽度低信号を呈していた (矢印)。

(a) | (b) | (c)

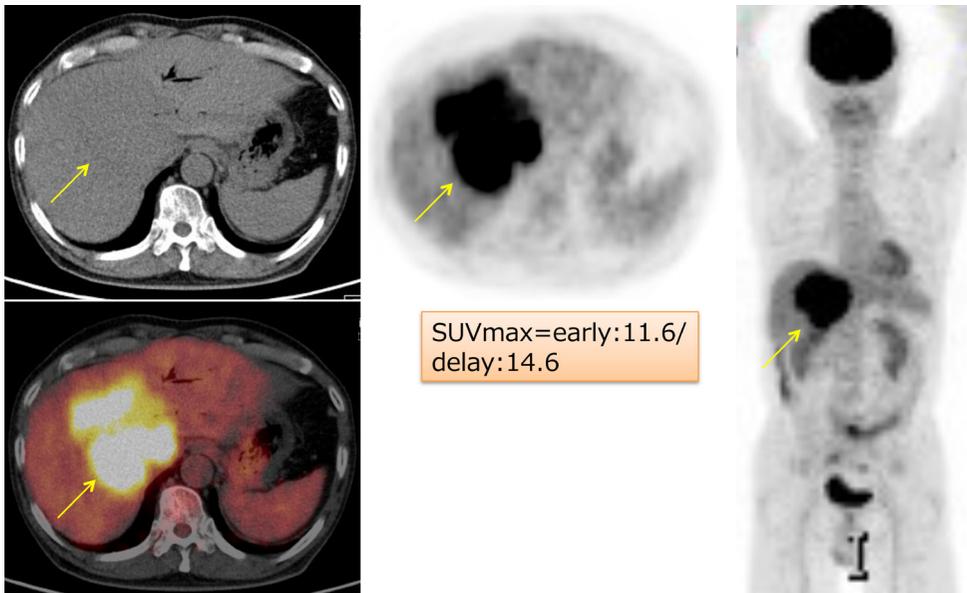


図 3. 初診時 18F-FDG PET/CT

(a) 単純 CT、(b) PET、(c) fusion 画像、(d) MIP 像

MRT で指摘された腫瘤に一致して強い FDG の集積を認める (矢印)。

(a) | (b) | (d)
(c) |

診断。治療開始にあたり 18F-FDG PET/CT 再検が行われた (図 4)。

無治療で 6 ヶ月経過観察されていたにもかかわらず、FDG 集積は SUVmax = 11.5 と初診時と大きな変化がないため、炎症性偽腫瘍などが鑑別に挙がるも、MTV (Metabolic tumor volume) は初診時の 205.79cm³ に対し 6 ヶ月後は 274.90 cm³ と上昇していたため悪性腫瘍の可能性を完全には否定できず、鑑別困難のため肝生検が施行された (尚、本症例では、MTV は fixed SUV threshold

method (40 % of SUVmax) により算出した。)

病理組織所見では、Hematoxylin-Eosin 染色において、小型円形核を有する細胞の浸潤増殖を認めており、細胞形態は、plasma cell 類似の形態を示す異型細胞を呈していた。異型細胞は light chain κ 優位であり、モノクローナル抗 CD38 抗体染色、モノクローナル抗 CD138 抗体染色においていずれも陽性であり、多発性骨髄腫の肝浸潤として矛盾しない所見であった (図 5)。以上より、肝腫瘤病変の確定診断は、多発性骨髄腫・肝浸潤となった。

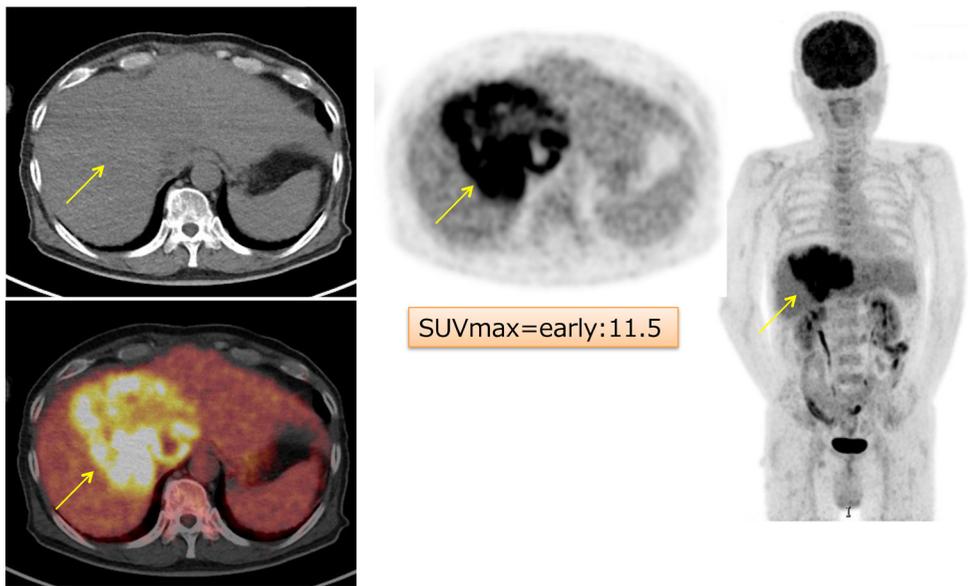


図 4. 治療開始前 18F-FDG PET/CT (a) 単純 CT、(b) PET、(c) fusion 画像、(d) MIP 像

無治療で 6 ヶ月経過観察されていたにもかかわらず、図 2 時に比べ、腫瘍の増大の程度が小さい (矢印)。

(a) | (b) |
(c) | (d)

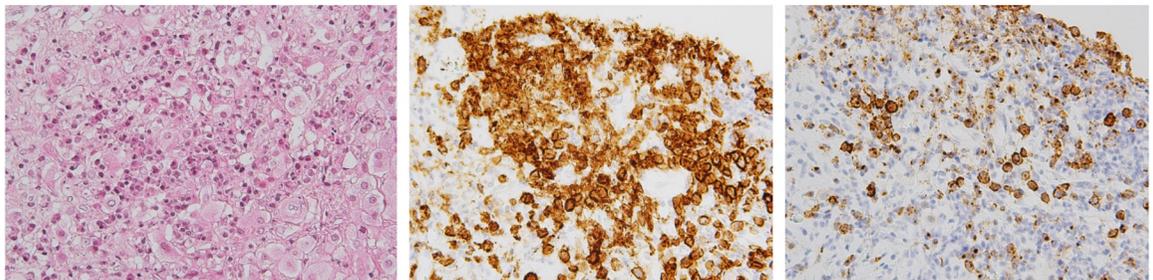


図 5. 病理組織所見

(a) Hematoxylin-Eosin 染色 (× 400) において、plasma cell 類似の形態を示す異型細胞を認める。これらは、(b) モノクローナル抗 CD38 抗体染色 (× 400)、(c) モノクローナル抗 CD138 抗体染色 (× 400) において、いずれも陽性であった。

(a) | (b) | (c)

治療としては、血液内科にてレナリドミド・デキサメサゾン治療の開始が検討されたが、当該患者についてはレナリドミドが薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test) で陽性であったため、ボマリドミド・デキサメサゾンへ処方を変更し投与。肝病変は縮小し、FDG 集積も低下した (図 6)。

考察

多発性骨髄腫 (multiple myeloma) は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) の血清・尿中増加により特徴づけられる疾患である。

本邦では人口 10 万人あたり約 5 人の発症率で、死亡者数は年間 4,000 人前後。全悪性腫瘍の約 1%、全造血器腫瘍の約 10% を占め、発症率、死亡率ともに年々増加傾向にある⁷⁾。

多発性骨髄腫の 18F-FDG PET/CT 所見としては、多発性骨髄腫の病変に一致した 18F-FDG の集積が認められるが、全身 MRI と比較して感度・特異度で劣るとする報告がある (感度 59% vs 68%、特異度 75% vs 83%)⁸⁾。

一方、FDG-PET は孤立性形質細胞腫の早期骨

髄浸潤の検出や、活動性疾患の程度の評価、骨髄外浸潤の検出または治療反応の評価に有用とする報告もあり⁹⁾、その有用性には評価が分かれるところである。本症例では、18F-FDG PET/CT が骨髄外浸潤の検出に有用であったとともに、治療効果判定にも有用であった。

本症例の MRI では、EOB 動脈相では辺縁優位の増強効果が認められ、胆管細胞癌が疑われたものの、門脈相で速やかに wash out される点が典型的な胆管細胞癌の所見と異なり確定診断に至らなかった。一般的に多発性骨髄腫の骨髄病変の MRI 像の特徴として、T1 強調像で低信号、T2 強調像や STIR 像で高信号を呈するとされているが¹⁰⁾、本症例の肝浸潤病変では T2 強調像でやや低信号を呈しており、この点が非典型的である。このことを考慮すると、肝浸潤病変は骨髄病変に比べ線維化に富んでいるものと推察される。Papamichail らは多発性骨髄腫の肝浸潤病変の MRI 所見について、T2 強調像は有用ではなく、拡散強調像が有用であるとしているが¹¹⁾、彼らの症例の肝病変は非常に小さな病変であったため、わずかな T2 信号変化を画像化することは困難であったのであろう。もし、もう少し大きな病変であったなら、本症例のように T2

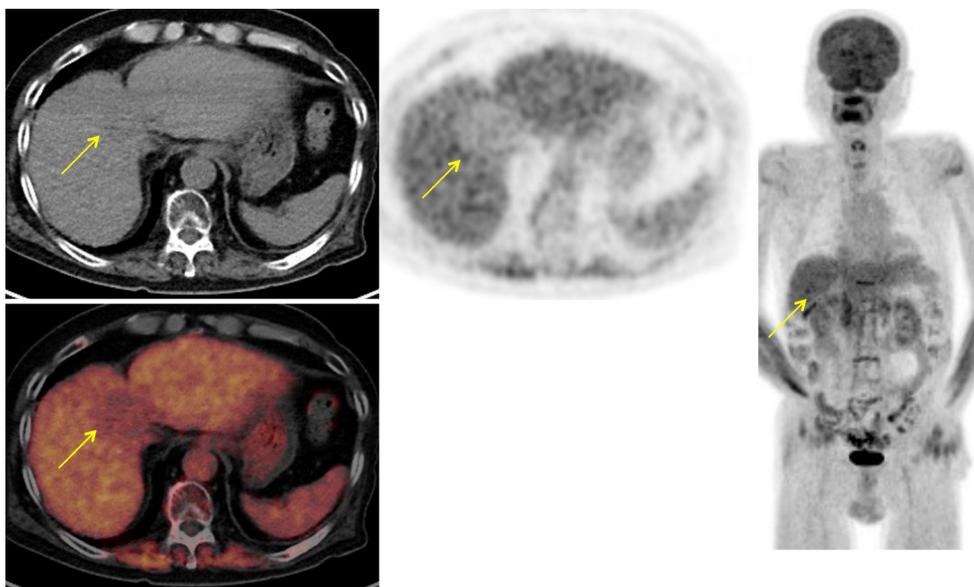


図 6. 治療終了後 18F-FDG PET/CT (a) 単純 CT、(b) PET、(c) fusion 画像、(d) MIP 像
肝病変は縮小し、FDG 集積も低下した (矢印)。

(a)	(b)	(d)
(c)		

強調像で軽度の低信号を呈する病変として捕らえることができたのかもしれない。更に、本症例の骨髄病変のFDG集積はそれほど高くないのに、肝病変については非常に強いFDG集積を呈し、骨髄病変と髄外病変とのFDG集積の程度に齟齬が生じていた。このような例にはしばしば遭遇するがその原因については未だ不明なことが多い。Cengizらは骨髄の形質細胞割合とFDGの集積率について相関があると報告している¹²⁾。彼らの報告を考慮すると、骨髄外骨髄腫では局所的に形質細胞が集中的に増

殖する傾向があるため、骨髄病変に比べFDGの集積も高い傾向にあると推察される。

今回、我々は、比較的稀な多発性骨髄腫の肝浸潤の症例を経験した。骨髄外骨髄腫を伴う多発性骨髄腫は予後不良である。そのため、診断時より18F-FDG PETの施行が推奨されている。多発性骨髄腫の症例で骨髄外のFDGの異常集積を認めたととき、骨髄外骨髄腫の可能性について考慮する必要があると考えられた。

参考文献

1. Ak I, Gulbas Z: F-18 FDG uptake of bone marrow on PET/CT scan: it's correlation with CD38/CD138 expressing myeloma cells in bone marrow of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 90: 81-87, 2011.
2. Sager S, Ergül N, Ciftci H, et al: The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 40: 843-847, 2011.
3. Sachpekidis C, Mai EK, Goldschmidt H, et al: (18) F-FDG dynamic PET/CT in patients with multiple myeloma: patterns of tracer uptake and correlation with bone marrow plasma cell infiltration rate. *Clin Nucl Med* 40: 300-307, 2015.
4. Haznedar R, Akı SZ, Akdemir OU, et al: Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 1046-1053, 2011.
5. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al: Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 53: 1829-1835, 2012.
6. Lapa C, Knop S, Schreder M, et al: 11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement. *Theranostics* 6: 254-261, 2016.
7. 造血管腫瘍診療ガイドライン作成委員会：第三章骨髄腫総論．造血管腫瘍診療ガイドライン2018年版 320-326, 日本血液学会編 金原出版東京, 2018.
8. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al: Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 192: 980-986, 2009.
9. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, et al: Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Res* 2011: 583439, 2011.
10. 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.
11. Papamichail D, Hog R, Goldschmidt H, et al: Imaging Features of Multiple Myeloma Extramedullary Lesions in the Liver with 18F-FDG PET/CT, Contrast-Enhanced CT and MRI. *Diagnostics (Basel)* 9: E179, 2019.
12. Cengiz A, Arda HÜ, Döğler F, et al: Correlation Between Baseline 18F-FDG PET/CT Findings and CD38- and CD138-Expressing Myeloma Cells in Bone Marrow and Clinical Parameters in Patients with Multiple Myeloma. *Turk J Haematol.* 35: 175-180, 2018.