



Femoral marrow MRI is a non-invasive, non-irradiated and useful tool for detecting bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 池田, 翔平 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000361">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000361</a>

**Femoral marrow MRI is a non-invasive, non-irradiated  
and useful tool for detecting bone marrow involvement  
in non-Hodgkin lymphoma**

(大腿骨骨髓 MRI 検査は、非侵襲的かつ被ばくを伴うことなく、  
非ホジキンリンパ腫における骨髓浸潤を検出できる有用なツール  
である)

福島県立医科大学大学院医学研究科 博士課程

造血器腫瘍病態学分野（会津医療センター） 血液内科学講座

池田 翔平

# 論文内容要旨

学位論文題名	<b>Femoral marrow MRI is a non-invasive, non-irradiated and useful tool for detecting bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma</b> (大腿骨骨髓 MRI 検査は、非侵襲的かつ被ばくを伴うことなく、非ホジキンリンパ腫における骨髓浸潤を検出できる有用なツールである)
<p>MRI (Magnetic resonance imaging ; 核磁気共鳴画像法) は非侵襲的かつ放射線被ばくを伴わない診断装置である。成人の大腿骨骨髓はヒト最大の容積を持ち、近位端を除きほぼ均一に脂肪化している。MRI は水と脂肪成分との分解能に非常に優れており、脂肪組織への細胞浸潤を強いコントラストを以って視覚的に捉えることが可能である。造血器腫瘍において大腿骨骨髓 MRI は、細胞浸潤を大腿骨近位端から遠位端に向けての左右対称性の異常信号領域として捉えることができ、この所見を陽性と定義した。我々は、福島県立医科大学会津医療センター血液内科で診断した未治療非ホジキンリンパ腫 (NHL) 69 例に対して大腿骨骨髓 MRI を撮像し、前向き観察研究を行った。患者の年齢中央値は 73 歳 (30~89 歳) であった。大腿骨骨髓 MRI の異常信号 pattern は、その画像的な特徴から主に uniform pattern と non-uniform pattern に分類された。さらに大腿骨骨髓内において異常信号が占める範囲により、近位端から遠位方向に半分未満の場合は low-grade、半分以上の場合は high-grade に分類した。</p> <p>大腿骨骨髓 MRI 検査の陽性率は 62% と、骨髓検査 (23%) や PET-CT (22%) と比較して高かった。骨髓検査陽性の症例を全て捉えることが可能で、骨髓検査陰性かつ PET-CT 陰性の症例を 24 例 (35%) 検出することができた。これら従来診断法で限局期の 18 症例のうち、7 例 (39%) が大腿骨骨髓 MRI 陽性であった。陽性群は陰性群と比較し、また陽性群の中で high-grade は low-grade と比較し、どちらも log-rank 検定において有意差をもって全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) ともに不良であった。</p> <p>従って大腿骨骨髓 MRI 検査は、低侵襲で簡便な評価が可能であり、NHL において骨髓浸潤の検出率を向上させる可能性があり、その検査結果は強力な予後予測因子であることを証明した。</p>	

(J Clin Exp Hematop. 2021 Jun 5;61(2):78-84)

## 概要

MRI (Magnetic resonance imaging ; 核磁気共鳴画像法) は非侵襲的かつ放射線被ばくを伴わない診断装置である。成人の大腿骨骨髄はヒト最大の容積を持ち、また近位端を除きほぼ均一に脂肪化している。MRI は水と脂肪成分との分解能に非常に優れ、脂肪組織への細胞浸潤を強いコントラストを以って視覚的に捉えることが可能である。造血器腫瘍において大腿骨骨髄 MRI は、細胞浸潤を大腿骨近位端から遠位端に向けての左右対称性の異常信号領域として捉えられる。我々は、福島県立医科大学会津医療センター血液内科で診断した未治療非ホジキンリンパ腫 (NHL) 69 例に対して大腿骨骨髄 MRI を撮像し、前向き観察研究を行った。患者の年齢中央値は 73 歳 (30~89 歳) であった。大腿骨骨髄 MRI の異常信号 pattern はその画像的特徴により主に uniform pattern と non-uniform pattern に分類された。さらに大腿骨骨髄内において異常信号が占める範囲により、近位端から遠位方向に半分未満の場合は low-grade、半分以上の場合は high-grade と分類した。

大腿骨骨髄 MRI 検査の陽性率は 62% と、骨髄検査 (23%) や PET-CT (22%) と比較して高かった。骨髄検査陽性の症例を全て捉えることが可能で、骨髄検査陰性かつ PET-CT 陰性の症例を 24 例 (35%) 検出することができた。これら従来の診断法で限局期の 18 症例のうち、7 例 (39%) が大腿骨骨髄 MRI 陽性であった。陽性群は陰性群と比較し、また陽性群の中で high-grade は low-grade と比較し、どちらも log-rank 検定において有意差をもって全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) とともに不良であった。

従って大腿骨骨髄 MRI 検査は、低侵襲で簡便な評価が可能で、NHL において骨髄浸潤の検出率を向上させる可能性があり、その検査結果は強力な予後予測因子であることを証明した。

## 目次 (Content)

- 1 略語 (Abbreviation)
- 2 序論 (Introduction)
- 3 方法 (Material and Methods)
  - 3-1 対象患者
  - 3-2 MRI
  - 3-3 大腿骨骨髄 MRI における画像パターン
  - 3-4 統計解析
- 4 結果 (Results)
  - 4-1 患者背景
  - 4-2 MRI 所見と骨髄浸潤の評価
  - 4-3 生存解析
- 5 考察 (Discussion)
- 6 引用文献 (References)
- 7 図 (Figures) および 表 (Tables)
- 8 謝辞 (Acknowledgment)

# 1 略語 (Abbreviation)

略語	正式名称	日本語名称
AI	Artificial intelligence	人工知能
AL	Acute leukemia	急性白血病
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
CI	Confidence interval	信頼区間
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolone	(治療レジメンの名称)
CML	Chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMML	Chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮像法
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	(米国の腫瘍学の団体の名称)
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HR	Hazard ratio	ハザード比
IHC	Immunohistochemistry	免疫染色
IPI	International prognostic index	(リンパ腫の予後予測スコアの名称)
IQR	Interquartile range	四分位範囲
MCL	Mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
ML	Malignant lymphoma	悪性リンパ腫
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPAL	Mixed phenotype acute leukemia	混合型白血病
MPN	Myeloproliferative neoplasms	骨髄増殖性疾患
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
OS	Overall survival	全生存期間
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮像
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PMF	Primary myelofibrosis	原発性骨髄線維症
PS	Performance status	パフォーマンス・ステータス
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma	末梢性T細胞リンパ腫
R-B	Rituximab, Bendamustine	(治療レジメンの名称)
R-CHOP	Rituximab, CHOP	(治療レジメンの名称)

## 2 序論 (Introduction)

MRI は非侵襲的かつ放射線被ばくを伴わない画像診断装置である。本邦においてコンピュータ断層撮像法 (CT) や MRI といった医学装置は、他の先進国と比較しても群を抜いて普及しており<sup>1</sup>、今日の日常診療において大きな役割を果たしている。MRI は特に脂肪組織と細胞組織との分解能に優れている特徴がある。血液腫瘍領域では、一部の臨床状況 (例: 多発性骨髄腫患者の椎体骨を中心とした骨病変の詳細な評価、再生不良性貧血患者の補助診断項目としての残存赤色髄の確認など) では用いられているが、確定診断や詳細なリスク評価に関しては、昨今の技術革新により、遺伝子検査を中心としたよりミクロな視点に重点を置いたものに変化してきている。画像評価に関しては造影 CT や PET-CT (Positron emission tomography ; 陽電子放射断層撮影) の有効性が極めて高く、MRI の登場頻度は少ないのが現状である。

診療ガイドラインを参照すると、悪性リンパ腫細胞の骨髄浸潤の有無の判定は骨髄穿刺または生検を行い、その検体の病理診断により判断することがゴールドスタンダードである<sup>2-6</sup>。骨髄穿刺と生検の一致率は 70~80%程度とされ、悪性リンパ腫においても一部の症例では診断に乖離が見られる<sup>7-9</sup>。しかしながら侵襲がより高くなるため、当院では dry tap の症例や骨髄穿刺のみで診断困難な症例に限って、骨髄生検を行っている。骨髄穿刺は腸骨から骨髄液を 2mL 程度採取することで行う。骨髄検査は疼痛を伴う侵襲的な検査であるため、腸骨の 1~2 箇所からのサンプリングの結果をもとに骨髄浸潤の有無を判定している。しかしながら骨髄鏡検像や病理免疫染色像を参照すると、骨髄組織へのリンパ腫細胞の進展様式は決して一様ではなく、不均一な分布や一部に集簇している場合も認める。従って、骨髄検査の結果の解釈が必ずしも全身の骨髄病変を反映しているとは限らない。非常に少数の細胞浸潤の場合では、免疫染色

の結果に反映されずに骨髄浸潤の判定に乖離が生じる可能性がある。実際に骨髄浸潤の判定における骨髄検査の診断能力は、特異度は 100%と高いが、感度は 40%という報告がある<sup>10, 11</sup>。

一方、悪性リンパ腫においては PET-CT が病期診断や治療効果判定のツールとして、日常的に汎用されている。現在、悪性リンパ腫の骨髄浸潤の判定には、骨髄検査とともに PET-CT が推奨されており<sup>12-14</sup>、その感度・特異度ともに 80%以上と高いとするメタ解析が存在する<sup>15</sup>。しかしながら骨盤腔より遠位部における評価は不十分な場合があり、粗大な骨・骨髄病変の評価には有用だが、骨髄中に散在したリンパ腫病変の検出には一部弱い可能性がある<sup>16</sup>。そして被ばくや費用の問題があり、検査可能施設が限られる。また PET-CT 陽性は陰性と比較し、生存率で有意差が無かったため、予後予測因子として不十分な可能性が示唆された報告もある<sup>17</sup>。

骨髄は哺乳類において最も大きな造血器官である。骨髄における造血はダイナミックに変化し、造血巣の分布は加齢や環境要因によって変化していく。骨髄組織は主に細胞成分が主体の赤色髄と、脂肪成分が主体の黄色髄によって構成される。小児期までは全身において赤色髄が主体であるが、25～30 歳までの間に黄色髄への転換が進行、完了するとされる<sup>18, 19</sup>。黄色髄化は四肢遠位端から体幹中心部に向けて進行する。成人で残存する赤色髄は骨髄全体の半分以下とされ、体幹部や四肢近位部に一部分布するのみである。よって大腿骨骨髄を含む四肢の長管骨では、通常であればほぼ均一に脂肪髄化されていると考えられている<sup>20, 21</sup>。MRI は脂肪組織と細胞組織との分解能に優れており、特に T1 強調像においては、この均一に脂肪髄化した大腿骨骨髄を高信号領域 (high density area) として視覚的に捉えることが可能である。一方、通常造血に何らかの異常を来した場合 (腫瘍浸潤、ストレス、慢性貧血、造血幹細胞移植) では、均一に脂肪化した骨髄中に細胞成分が出現し、T1 強調像におい

て低信号領域（low density area）として捉えることができる

大腿骨骨髓 MRI 検査は、骨髓穿刺や生検のような侵襲を伴わず、CT・PET-CT 検査のような放射線被ばくを伴わない検査手段である。また冠状断での観察では、一度に広範な大腿骨骨髓の細胞成分の異常について視覚的に観察・評価することが可能である。血液腫瘍患者に対して大腿骨骨髓 MRI を用いて骨髓の評価を行った報告はいくつがあるが<sup>18, 22, 23</sup>、20 年以上前のものが多く、その臨床的意義に関しては不明な部分がある。血液腫瘍患者において大腿骨骨髓 MRI は、明確に細胞浸潤の有無を捉えることが可能である。細胞浸潤を認めた病変は異常信号として視覚的に捉えることができ、これらは大腿骨近位側から遠位側に向かって対称性に形成される<sup>22, 23</sup>。

骨髓浸潤の有無は、病期診断や治療方針、生命予後に大きく関与する重要な因子であり<sup>24, 25</sup>、より正確に診断できるツールの開発が望ましい。我々の研究の目的は、NHL 診療における大腿骨骨髓 MRI 検査の臨床的有用性の再検討である。具体的には MRI 画像の評価法を工夫し、PET-CT の結果と合わせて評価することで、骨髓浸潤の検出力を向上させ、より正確な予後予測因子として証明することである。

### 3 方法 (Material and Methods)

#### <対象患者>

この研究は会津医療センター血液内科における単施設前向き観察研究である。福島県立医科大学の倫理委員会の承認（承認年月日：平成 24 年 3 月 13 日、承認番号：1835）を受け、指定の承諾書を取得することで、全ての症例に対して通常診療と同様に保険適応内で大腿骨骨髄 MRI 検査を施行することが可能である。

2012 年から 2020 年まで当院を受診した未治療の NHL 症例に対し、大腿骨骨髄 MRI 検査が施行された 69 例を対象とした。我々は対象患者の基本情報、検査結果、治療内容、治療効果と予後などを全て電子診療録から入手した。骨髄穿刺または生検は後腸骨稜から行った。悪性リンパ腫が骨髄浸潤しているか否かの判断は、これらの骨髄液または骨髄組織の免疫染色 (immunohistochemistry : IHC) を用いて判断した。

対象となった NHL の組織型は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 42 例、濾胞性リンパ腫 (FL) 15 例、マントル細胞リンパ腫 (MCL) 5 例、末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) 4 例、及びその他の B 細胞性リンパ腫 4 例であった。B 細胞性リンパ腫が 65 例と全体の 94% を占めた。治療は B 細胞性リンパ腫に対しては、R-CHOP 療法 (Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine + Prednisone) または R-B 療法 (Rituximab + Bendamustine)、T 細胞性リンパ腫に対しては CHOP 療法を施行した。

#### <MRI>

本研究に使用した MRI は、Phased-array body coil を用いた 1.5T の MRI 装置 (Avant; Siemens AG, Erlangen, ドイツ) である。大腿骨の冠状 T1 強

調スピンエコー (SE) 画像は、連続した 5mm スライス を 200×320 マトリックスで、繰り返し時間 (TR) は 400ms、エコー時間 (TE) は 20ms、フリップ角 170°、信号の取得数は 2 で得られた。脂肪組織のような短いプロトン T1 値を持つ組織は、高い信号強度を持ち、T1 強調 SE 画像上で明るく見えるのに対し、細胞性骨髄のような長い T1 値を持つ組織は、低い信号強度を持ち、暗く見える。

### < 大腿骨骨髄 MRI における画像パターン >

大腿骨骨髄 MRI の正常像は、均一な脂肪髄であり、**Figure 1a** のような画像である。一方、大腿骨骨髄 MRI の異常信号は、その特徴から、uniform pattern (**Figure 1b**) と、nodular pattern と scattered pattern を含む non-uniform pattern (**Figure 1c**) とに分類できる。uniform pattern は脂肪髄が均一に細胞髄に置換され、nodular pattern は脂肪髄の中に focus を伴った結節状の異常信号を認める。これは T1 強調像で筋肉よりも低信号を示す。scattered pattern は uniform pattern と nodular pattern の中間的で、脂肪髄に focus を伴わない異常信号が不規則に存在する。しかし症例により nodular pattern と scattered pattern は混在し、判別が難しい場合が多く、これらを non-uniform pattern として解析した。

また異常信号が大腿骨近位端から遠位方向に広がる点に着目し、大腿骨骨髄内で異常信号の占める範囲が半分未満の場合は low-grade、半分以上の場合は high-grade に分類した (**Figure 1a** の赤線を参照)。大腿骨骨髄 MRI の画像 pattern 及び範囲は、放射線診断医及び 2 名の血液専門医により、盲検化された状態で評価された。

### < 統計解析 >

本研究における統計解析は、すべて EZR (Easy R ; 自治医科大学さいたま医療センターのホームページ URL :

<https://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmed.html> に記載され、無料で使用できるソフトウェア) を使用して行われた。汎用生物統計学統計 R コマンダーの修正版であり、パラメータの分布の正規性を分析するために、Kolmogorov-Smirnov 検定を使用した<sup>26-28</sup>。

正規分布を持つ全ての変数は平均値±標準偏差、対数正規分布を持つ全ての変数は中央値と四分位間距離 (IQR) で表現される。OS は MRI 施行時、すなわち疾患の診断日から死亡、または最終フォローアップまでの日数で定義した<sup>29</sup>。PFS は、MRI 評価時から再発、死亡、または最終フォローアップまでの日数で定義した。

OS 及び PFS は Kaplan-Maier 法により推定され、log-rank 法で比較された。潜在的な予後因子のハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (95%CI) は、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて算出した。単変量解析で  $p < 0.10$  の変数は、多変量解析では独立変数として解析に使用した。全ての統計的検定は両側検定で、有意水準として 0.05 を用いた。

## 4 結果 (Results)

### <患者背景>

本研究に登録された 69 例の年齢は 30 歳から 89 歳、中央値は 73 歳、45% が女性であった。

Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) の規定する performance status (PS) が 2 以上の患者が 38%、ヘモグロビンが 10 g/dL 未満の貧血の患者が 19% 存在した。LDH、sIL-2R が基準値以上の患者がそれぞれ 54%、84% と半数を超えていた。International Prognostic Index (IPI) が High-Intermediate 及び High 群に該当する患者は 74%、病期が III 以上の患者は 77% を占めた。骨髄検査で悪性リンパ腫の浸潤を認める症例は 15%、B 症状を有する症例は 32%、リンパ節外病変を有する症例は 74% であった。病理組織染色で Ki-67 が 50% 以上発現している症例は 41% であった (Table 1)。

### <MRI 所見と骨髄浸潤の評価>

NHL 患者における大腿骨骨髄 MRI の信号 pattern と範囲に関して Table 2 に示す。大腿骨骨髄 MRI の T1 強調像において、69 例中 42 例、全体の約 60% で異常信号が認められた。骨髄検査や PET-CT 検査の陽性率がそれぞれ 23%、22% であり、明らかに陽性率は高かった。uniform pattern は 3 例あり、2 例は low-grade、1 例は high-grade であった。scattered pattern と nodular pattern を含んだ non-uniform pattern は 39 例 (93%) と過半数を占め、16 例が low-grade、23 例が high-grade であった。捉えられた全ての異常信号は左右対称性であり、かつ大腿骨近位部から遠位方向へ広がっていた。

悪性リンパ腫の骨髄浸潤を確認する方法として、従来の骨髄検査や PET-CT

に大腿骨骨髄 MRI を加えたベン図を、**Figure 1d** に示す。本研究では、骨髄検査で骨髄浸潤を診断した症例を 15 例 (21.3%) 認めた。骨髄検査結果が不明確な 3 例を除き、これらの症例は全て大腿骨骨髄 MRI でも異常信号を認めた。PET-CT 陽性の症例は 11 例で、そのうち骨髄検査や大腿骨骨髄 MRI で陰性の症例が 5 例存在した。一方、24 症例 (35%) は大腿骨骨髄 MRI のみ陽性であり、骨髄検査や PET-CT では陰性であった。また、骨髄検査及び PET-CT で限局期と診断した 18 例中 7 例 (39%) が大腿骨骨髄 MRI 陽性であった。

次に、各リンパ腫の病型に分けて異常信号の範囲を分類したのが **Table 3** である。最も多数を占める DLBCL においては normal pattern が約 40% で 17 例、low-grade が 11 例、high-grade が 14 例であった。FL では、normal pattern が全体の半数以上を占める 8 例、low-grade が 5 例、high-grade が 2 例であった。MCL に関しては症例数が 4 例と少数であったが、全て high-grade の結果が得られた。

具体例として、悪性リンパ腫の骨髄浸潤を骨髄検査・PET-CT の両方で確認し得た典型症例を取り上げる。症例は 80 代の女性で組織型は DLBCL である。造影 CT では腹腔内・骨盤腔内の腫瘍性病変のみ指摘されたが、PET-CT では全身の広範囲の骨・骨髄内に高集積を認め、両側大腿骨骨髄内にも左右対称性に高集積を認めた (**資料 1**)。一方、骨髄検査で得られた骨髄液の塗抹鏡検像を **資料 2** に示す。40 倍で俯瞰すると、パーティクルと呼ばれる細胞集団の集塊と、それ以外の背景組織に大別される (左上)。100 倍で観察すると様々な細胞が観察されるが (右上)、さらに 400 倍で詳しく観察するとやや大型で核型が不整、細胞質に多数の空胞を含むリンパ球様異型細胞 (矢印) が散見される (左下・右下)。このような細胞は標本全体では有核細胞の 4.2% を占め、病理免疫染色では「CD20・PAX5・CD10・bcl-6・bcl-2 陽性、CD3 陰性の細胞」

と表現され、悪性リンパ腫の骨髄浸潤を証明することができた。大腿骨骨髄 MRI (T1 強調像) 画像を [資料 3](#) に示す。脂肪髄の白い背景に、悪性リンパ腫の浸潤を強く疑う黒い異常信号の混入を、強いコントラストをもって鮮やかに描くことが出来る。

### < 生存解析 >

大腿骨骨髄を直接生検することは被験者に対して侵襲が大き過ぎる。従って MRI 異常信号領域をサンプリングし、病理組織学的検討をすることは困難である。そのため臨床的意義、特に予後との関連を Kaplan-meier 法及び log-rank 検定により検討した。追跡期間中央値は 41 ヶ月 (95%信頼区間 confidence interval [CI] : 1~133 ヶ月) であった。大腿骨骨髄 MRI が normal pattern の患者の OS 中央値は 100 ヶ月 (95%CI:96 ヶ月~未到達)、abnormal pattern の患者では 46 ヶ月 (95%CI : 14 ヶ月~未到達) であった。2 群間比較で p 値 =0.043、有意に abnormal pattern は予後不良であった ([Figure 2a](#))。同様に PFS においては、normal pattern の患者では未到達 (95%CI : 41 ヶ月~未到達)、abnormal pattern の患者では 45 ヶ月 (95%CI : 7 ヶ月~未到達) であった。2 群間比較で p 値 =0.017、有意に abnormal pattern は予後不良因子であった ([Figure 2b](#))。

[Table 4](#) に OS と PFS に関連する独立因子を調べるための単変量解析を示す。OS に関して、PS 2 以上 (ハザード比 HR (Hazard ratio) 3.48 [95%CI 1.47-8.21], p=0.004)、LDH 高値 (HR 5.73 [95%CI 2.24-14.7], p<0.001)、B 症状あり (HR 2.58 [95%CI 1.09~6.08], p=0.031) の 3 項目が有意差をもって予後不良であることが分かった。LDH 高値 (HR 4.70[95%CI 2.00~11.1], p<0.001)、B 症状あり (HR 2.67 [95%CI 1.18~6.03], p=0.018) の 2 項目では、PFS に関して有意差をもって予後不良であることが判明した。

さらに Cox 比例回帰モデルを使用し、OS と PFS に関して多変量解析を行った。年齢 61 歳以上、PS 2 以上、LDH 高値、B 症状あり、MRI high-grade の 5 項目が独立因子として解析された。その結果、LDH 高値と MRI high-grade の 2 項目は、OS と PFS の両方に独立して影響する因子であることが分かった (LDH : ①OS→HR 5.29 [95%CI 1.76-15.9], p=0.003、②PFS→HR 6.07 [95%CI 2.08-17.8], p<0.001。MRI : ①OS→HR 3.23 [95%CI 1.16-8.98], p=0.025、②PFS→HR 2.92 [95%CI 1.16-7.37], p<0.023)。

**Figure 2c, d** に異常信号の範囲に関して high-grade 群と low-grade 群を Log-rank 法で解析した結果を示す。high-grade 群は low-grade 群と比較して、有意に OS 不良であり (p=0.015) 有意差は無いが、PFS 不良の傾向が見られた (p=0.11)。

**Table 5** に、悪性リンパ腫の組織型ごとに、high-grade または low-grade 及び normal の 2 群に分けて、log-rank 法で解析した結果を示す。DLBCL 患者において MRI の異常信号の範囲が広範囲であると、有意に OS 及び PFS 不良であった (それぞれ p<0.001, p=0.004)。

## 5 考察 (Discussion)

本研究では、大腿骨骨髄 MRI 検査により NHL において骨髄浸潤の検出力を向上させ、かつそれが強力な予後予測因子であることを示した。我々は臨床医が、実臨床の現場で素早く簡単に骨髄中の異常信号の範囲を判定できるように、**high-grade** と **low-grade** に分けたが、**high-grade** 群は強力な予後不良因子として同定された。

骨髄検査で骨髄浸潤陽性の症例は全て、大腿骨骨髄 MRI の異常信号として捉えることができた。さらに大腿骨骨髄 MRI は PET-CT で骨髄浸潤が特定できなかった症例においても、異常信号を捉えることができた。この結果から、大腿骨骨髄 MRI 検査には、NHL の骨髄浸潤を特定するために行われている従来の骨髄検査や PET-CT を補完する可能性がある。大腿骨骨髄 MRI の臨床的有用性は、以前からいくつかの論文で評価されてきたが<sup>18, 21, 30-32</sup>、骨髄浸潤の有無に関する言及はまれであった。最近の NHL に関する MRI の論文の多くは、病期の決定に関するものである<sup>20-23</sup>。また Ke らは骨盤 MRI 検査が PET-CT と同等の検出能力や正診率を有し、かつ正確な予後予測因子であると報告している<sup>16</sup>。しかし我々の結果では、大腿骨骨髄 MRI のほうが検出力において上回った。

大腿骨骨髄 MRI 異常画像所見において、**nodular pattern** と **scattered pattern** の明確な区別が困難な症例が存在する。これらの **pattern** の違いは生存率の結果に寄与せず、また **uniform pattern** はごく少数例にとどまることから、MRI 異常信号 **pattern** の臨床的意義を明らかにするのは難しいかもしれない。この点を検証するには、さらに大規模な研究が必要である。本研究では、全ての **uniform pattern** の所見は大腿骨近位部に左右対称性に観察され、遠位側にのみ認めることはなかった。従って異常信号として捉えられる細胞髄が大

腿骨近位端から遠位方向に広がっていることを示していると考えられる。骨髄の栄養血管の分布が影響し、経時的に pattern を形成していくためかもしれない。

本研究における limitation は、大腿骨骨髄 MRI の異常 pattern と範囲の評価法における客観性・再現性・妥当性である。臨床医が特別な機材や技術を使用することなく簡易的に評価できる点は優れている。さらに定量的なデータを用いた客観的な評価法の開発し、現在の評価法の有用性を強化したい。そのため会津大学情報システム学部門の Xhu らと人工知能 (artificial intelligence ; AI) を用いた深層学習 (deep learning)、「Radiomics (放射線医学分野における比較的新しい言葉で、医用画像から定量的な特徴を多く抽出することを意味する)」<sup>37</sup>の研究を行っている。

また質的問題として、大腿骨骨髄 MRI 検査の異常信号が真に悪性リンパ腫の骨髄浸潤を捉えているかどうかの組織学的確証が無い。典型的な画像診断の評価法はあり<sup>18,19</sup>、異常信号の検出力は向上した。PET-CT も同様であるが、炎症性疾患による非特異的陽性所見<sup>16</sup>、一部結節様に残る残存赤色髄、溶血性貧血に代表される体内の造血能が亢進する疾患でも細胞髄化を認める可能性があり、これらの偽陽性を考慮する必要がある。臨床経過や所見を丁寧に追うことで、ある程度の除外は可能である。また、大腿骨は椎体骨のように変性や圧迫骨折のような外的要因の影響を受けにくい利点がある<sup>38</sup>。しかしながら、従来の骨髄検査または PET-CT を参照基準として骨髄浸潤の感度・特異度の正しい算出は困難と思われる。

最後に、治療前から治療中、そして治療後の大腿骨骨髄 MRI 評価を経時的に評価していない点がある。治療介入後に異常信号の改善ないしは正常化が得られた場合、それが何を示すのか、臨床的意義があるのかは未だ不明である。今後は、新規症例に加えて治療後の大腿骨骨髄 MRI データの収集を積極的に

行い、治療内容・治療効果と照らし合わせながら、大腿骨骨髄 MRI の経時的変化を観察していく必要がある。

悪性リンパ腫に限らず、幅広く造血器疾患に対して大腿骨骨髄 MRI を施行している。骨髄原発の疾患と、骨髄非原発の疾患とに大別して考察する必要がある。通常骨髄中に病変を伴わないことが多い悪性リンパ腫に関しては、本論文のように骨髄浸潤の評価が重要となるが、骨髄病変が主体の急性白血病（acute leukemia ; AL）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome ; MDS）、多発性骨髄腫（multiple myeloma ; MM）、骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms ; MPN）に関しては、画像 pattern と範囲、生存解析を主体に研究を進めている。概ね各疾患群において、80～90%の症例で異常信号を認めている。今後、それぞれ症例集積を行いながら解析を進めていく。

以上のように、大腿骨骨髄 MRI 検査は、低侵襲で簡便な検査・評価法として、実臨床で幅広く応用可能である。NHL に対しては、骨髄浸潤の検出力を向上させ、かつ強力な予後予測因子として有用な可能性が示唆された。

## 6 引用文献 (References)

1. OECD Health at a Glance: Europe 2014
2. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2011; 29:186-191.
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN guidelines insights: hodgkin lymphoma, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16:245-254.
4. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014; 123:837-842.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17:650-661.
6. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, et al. NCCN guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16:123-135.
7. Amrish Pandya, Tejas Patel, Neelam Shah. Comparative utility of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy. *J Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2012; 1(6):987-93

8. Taj Ali Khan, Irfan Ali Khan, Khalid Mahmood, et al. Diagnostic role of bone marrow aspiration and trephine biopsy in haematological practice. *J Postgrad Med Inst.* 2014; 28(2): 217-221
9. Sudha Horakereppa, Krishnappa Rashmi, Rishi Bhavika. Correlation of bone marrow aspirate, biopsies and touch imprint findings in pancytopenia. *J Hematol.* 2013;2(1):8-13
10. Domenico Albano, Caterina Patti, Roberto Lagalla, et al. Whole-body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45:1082-1089
11. Anjum Bashir Khan, Sally Fiona Barrington, Nabegh George Mikhaeel, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood.* 2013;122:61-67
12. Bruce D Cheson, Richard I Fisher, Sally F Barrington, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J clin Oncol.* 2014;32:3059-3067.
13. H Tilly, M Gomes da Silva, U Vitolo, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v116-v125.
14. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版 日本血液学会編

15. Hugo J A Adams, Thomas C Kwee, Bart de Keizer, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:565-574.
16. Qing Ke, Cheng-Cheng Liao, Xiao-Hong Tan, et al. Diagnostic accuracy of pelvic magnetic resonance imaging for the assessment of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *PLos one*. 2021 May 27;16(5)
17. 伊田 英恵, 蒔田 真一, 前島 亜希子ら. 未治療 DLBCL における FDG-PET/CT および 骨髄検査による骨髄浸潤評価の予後への影響. 第 82 回日本血液学会学術集会, 京都 (on line) , 2020 年
18. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*. 1997; 90:2127-2147.
19. Jose Roberto Silva Jr, Daichi Hayashi, Takenori Yonenaga, et al. MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies. *Diagn Interv Radiol*. 2013; 19: 393-399
20. Tsunoda S, Takagi S, Tanaka O, et al. Clinical and prognostic significance of femoral marrow magnetic resonance imaging in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1997; 89:286-290.
21. Takagi S, Tsunoda S, Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymphoma*. 1998; 29:515-522.
22. Vogler JB, 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988; 168:679-693.

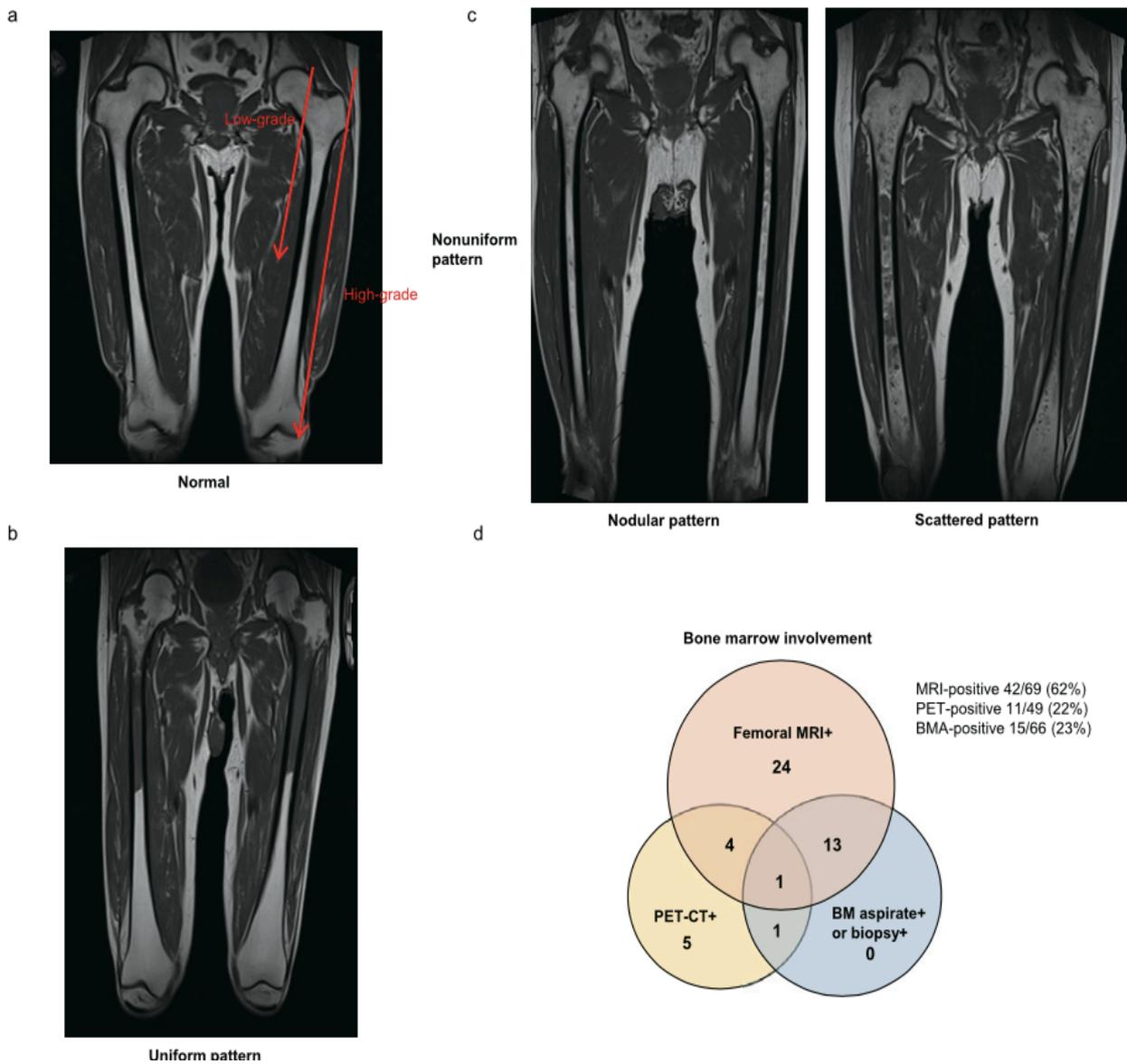
23. Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiol.* 1985; 14:10-19.
24. James O Armitage, Randy D Gascoyne, Matthew A Lunning, et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2017;390:298-310.
25. Sara Alonso-Alvarez, Miguel Alcoceba, Maria Garcia-Alvarez, et al. Biological Features and Prognostic Impact of Bone Marrow Infiltration in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancers.* 2020;12:474.
26. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:452-458.
27. Koyama D, Sato Y, Aizawa M, et al. Soluble alphaKlotho as a candidate for the biomarker of aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 467:1019-1025.
28. Yamamoto S, Koyama D, Igarashi R, et al. Serum endocrine fibroblast growth factors as potential biomarkers for chronic kidney disease and various metabolic dysfunctions in aged patients. *Intern Med.* 2020; 59:345-355.
29. Minakata D, Fujiwara S, Ito S, et al. A low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus a daunorubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia: a propensity score analysis. *Leuk Res.* 2016; 42:82-87.

30. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague B, Malghem J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol.* 1998; 8:1335-1344.
31. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Shulman HM. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood.* 1991; 78:728-738.
32. Gronningsaeter IS, Ahmed AB, Vetti N, Johansen S, Bruserud O, Reikvam H. Bone marrow abnormalities detected by magnetic resonance imaging as initial sign of hematologic malignancies. *Clin Pract.* 2018; 8:1061.
33. Albano D, Bruno A, Patti C, et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in lymphoma: state of the art. *Hematol Oncol.* 2020; 38:12-21.
34. Kharuzhyk S, Zhavrid E, Dziuban A, Sukolinskaja E, Kalenik O. Comparison of whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in lymphoma staging. *Eur Radiol.* 2020; 30:3915-3923.
35. Spijkers S, Littooij AS, Kwee TC, et al. Whole-body MRI versus an FDG-PET/CT-based reference standard for staging of paediatric Hodgkin lymphoma: a prospective multicentre study. *Eur Radiol.* 2020; doi: 10.1007/s00330-020-07182-0.
36. Mayerhoefer ME, Archibald SJ, Messiou C, Staudenherz A, Berzaczy D, Schoder H. MRI and PET/MRI in hematologic malignancies. *J Magn Reson Imaging.* 2020; 51:1325-1335.

37. Burak Kocak, Emine Sebnem Durmez, Ece Ates, et al. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019 Nov;25(6):485-495
38. Jose Roberto Silva Jr, Daichi Hayashi, Takenori Yonenaga, et al. MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19:393-399

## 7 図 (Figures) および 表 (Tables)

**Figure. 1**



**Table. 1****Table 1. Patient characteristics.**

Characteristic	Patients
Patients, n	69
Age, median [min, max]	73 [30, 89]
Women, n (%)	31 (45)
BMI (<20 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	14 (20)
Performance status, n (%)	
0-1	43 (59)
2-4	26 (38)
Unknown	4 (5.8)
Histology, n (%)	
B cell lymphoma	65 (94)
DLBCL	42 (61)
FL	15 (22)
MCL	5 (5.8)
Others	4 (5.8)
T cell lymphoma	4 (5.8)
IPI, n (%)	
Low risk	16 (23)
Intermediate risk	27 (39)
High risk	24 (35)
Unknown	2 (2.9)
Stage, n(%)	
I	10 (14)
II	7 (10)
III	16 (23)
IV	37 (54)
Bone marrow involvement, n (%)	15 (22)
B symptoms present, n (%)	22 (32)
Extranodal lesion, n (%)	51 (74)
Anemia (Hb <10), n (%)	13 (19)
Serum LDH (≥ Upper normal limit; 240)	37 (54)
Soluble IL-2R high (U/mL) (≥ Upper normal limit; 500)	58 (84)
Ki-67 high (≥50%), n(%)	28 (41)

**Table. 2****Table 2.** The frequencies of patterns and ranges of femoral marrow MRI in NHL patients.

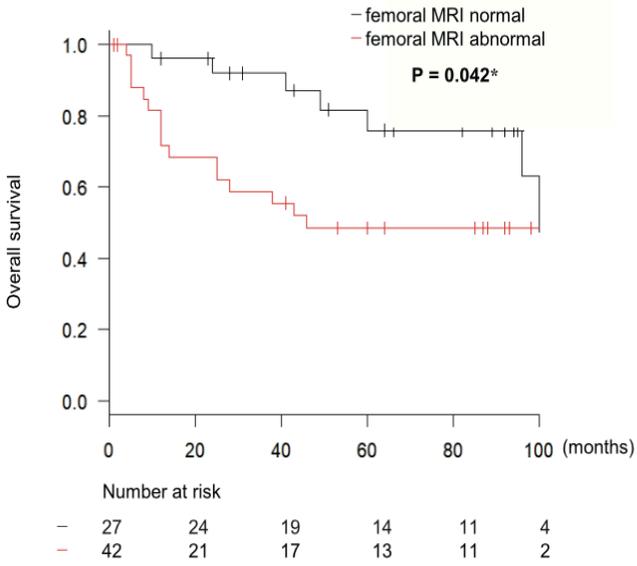
Pattern	Normal	Range n, (%)	
		Low-grade	High-grade
Uniform	-	2 (2.9)	1 (1.4)
Nonuniform			
Scattered	-	6 (8.7)	10 (15)
Nodular	-	10 (15)	13 (19)
Normal	27	-	-
Total	27	18	24

**Table. 3****Table 3.** The frequency of the femoral marrow MRI range in NHL

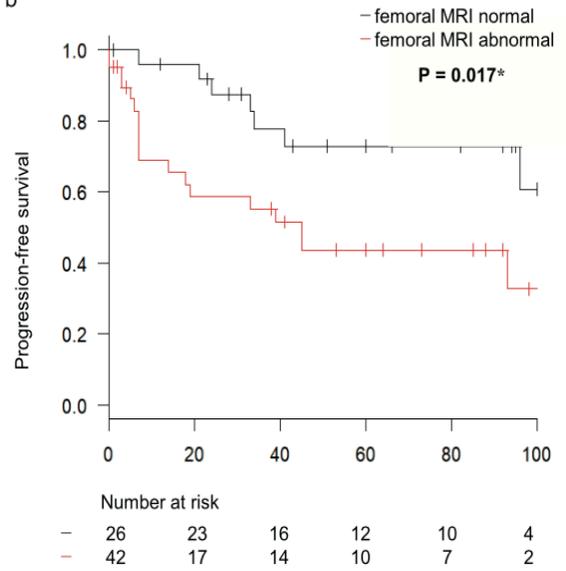
Variable	Negative	Low-grade	High-grade	Total
DLBCL	17	11	14	42
MCL	0	0	4	4
FL	8	5	2	15

**Figure. 2**

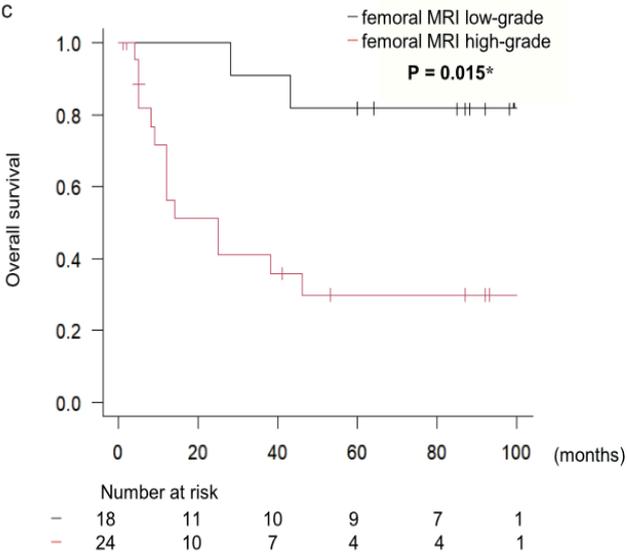
a



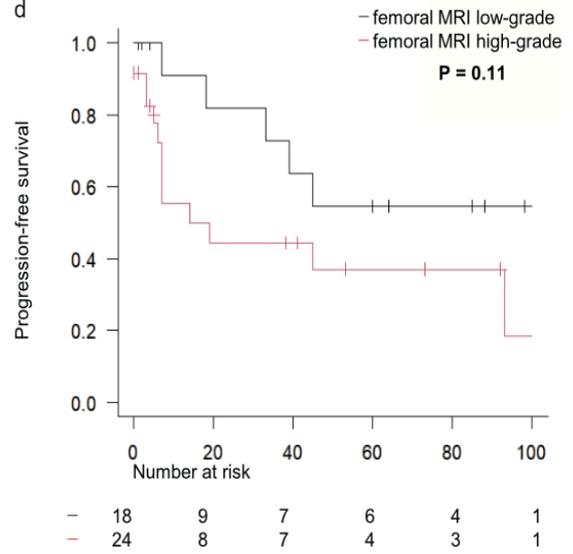
b



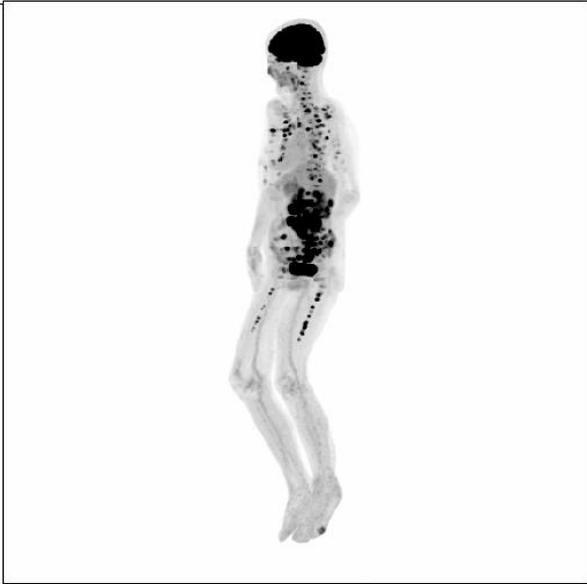
c



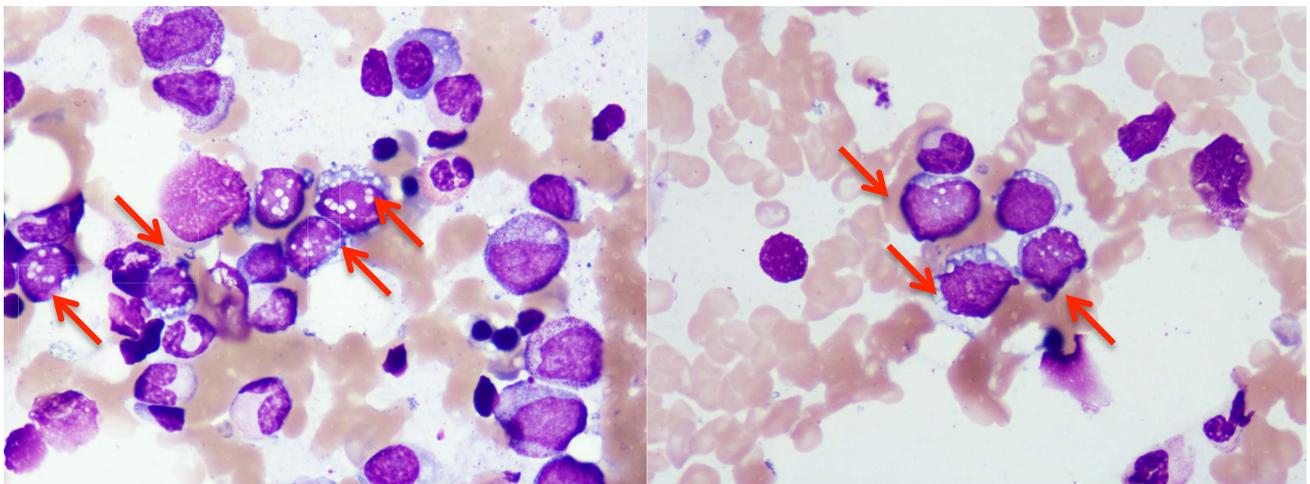
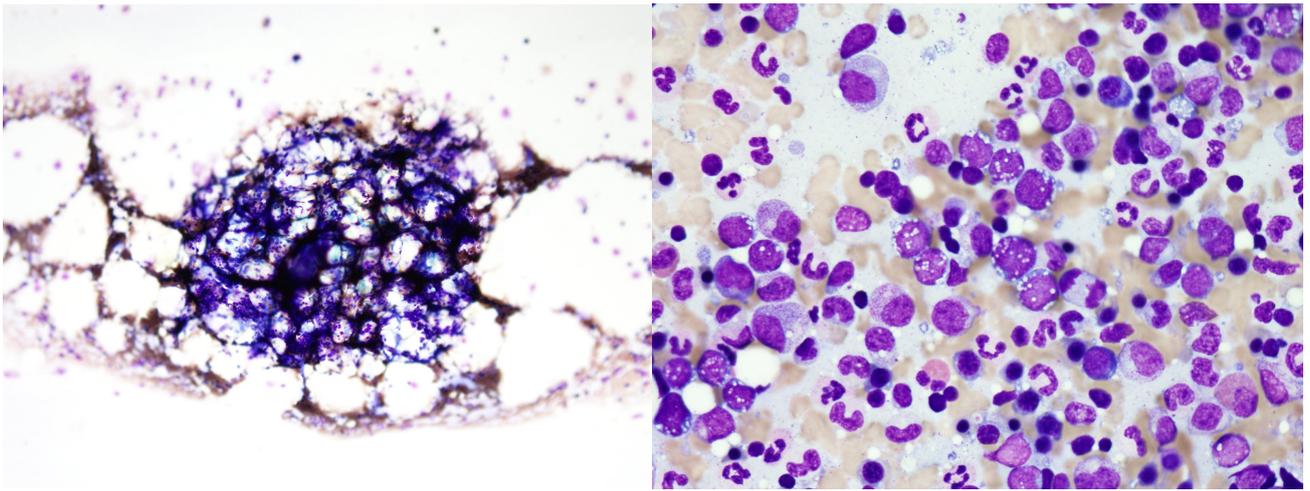
d



資料 1



資料 2



資料 3



**Table. 4****Table 4.** Table 4. Univariate and multivariate analysis of overall survival and progression-free survival.

Variable	Overall survival		Progression-free survival	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Univariate analysis				
Age ( $\geq 61$ )	1.23 (0.44-3.42)	0.39	1.06 (0.42-2.69)	0.90
Sex	0.67 (0.29-1.56)	0.35	0.79 (0.36-1.75)	0.56
Hb >10	0.61 (0.23-1.66)	0.33	0.53 (0.21-1.35)	0.18
sIL-2R (>UNL)	1.99 (0.46-8.56)	0.35	1.45 (0.43-4.89)	0.55
BMI < 20 kg/m <sup>2</sup>	1.32 (0.45-3.89)	0.61	1.59 (0.54-4.64)	0.40
PS $\geq 2$	3.48 (1.47-8.21)	0.004**	2.18 (0.98-4.86)	0.058
Serum LDH (>UNL)	5.73 (2.24-14.7)	< 0.001***	4.70 (2.00-11.1)	< 0.001***
Abnormal femoral marrow MRI	2.43 (1.01-5.95)	0.042*	2.76 (1.15-6.66)	0.023*
B symptoms	2.58 (1.09-6.08)	0.031*	2.67 (1.18-6.03)	0.018*
Ki-67 $\geq 50\%$	1.07 (0.47-2.47)	0.87	0.68 (0.30-1.55)	0.35
Multivariate analysis				
Age ( $\geq 61$ )	0.86 (0.27-2.64)	0.79	1.04 (0.36-2.98)	0.94
B symptoms	1.12 (0.43-2.92)	0.82	1.33 (0.53-3.36)	0.54
PS ( $\geq 2$ )	1.86 (0.72-4.81)	0.20	0.89 (0.34-2.33)	0.81
Serum LDH (>UNL)	5.29 (1.76-15.9)	0.003**	6.07(2.08-17.8)	< 0.001***
Abnormal femoral marrow MRI	3.23 (1.16-8.98)	0.025*	2.92 (1.16-7.37)	0.023*
MRI low-grade vs high-grade in MRI positive patients	6.42 (1.44-28.6)	0.015*	2.33 (0.82-6.57)	0.11

**Table. 5****Table 5.** Univariate analysis of survival and progression-free survival with the log-rank test with or without high-grade femoral marrow MRI findings.

Variable	Overall survival p-value	Progression-free survival p-value
DLBCL	P < 0.001***	P = 0.004**
FL	P = 0.068	P = 0.91

## 8 謝辞 (Acknowledgment)

本研究をまとめるにあたり、御指導と御鞭撻を賜りました福島県立医科大学会津医療センター 大田 雅嗣 病院長兼血液内科学講座教授、角田 三郎 血液内科学講座教授に深く感謝申し上げます。また、症例蓄積にあたりご尽力頂いた助川 真純 血液内科学講座助教、三澤 恭平 元血液内科学講座助手に感謝いたします。また解析を中心とした論文執筆から出版まで教えを頂きました、自治医科大学分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部 小山 大輔 講師、当院薬剤部 鈴木 学 主任薬剤技師に深く感謝いたします。悪性リンパ腫の病理所見に関しては北條 洋 病理診断学講座教授に常に詳細な検討を頂き感謝致します。また MRI 画像の読影、及び解析に関しましては、放射線科 歌野 健一 教授、歌野 有香 助手、柳沼 佑基 助手、また会津大学生体医用情報工学講座 朱 欣 上級准教授に感謝の意を申し上げます。最後に博士課程への進学に対して、温かく見守り続けてくれた家族に感謝致します。