下顎骨に初発症状を呈し、急性腎障害をきたした 多発性骨髄腫の1例

長谷川稔洋¹⁾・名島悠峰²⁾・家崎憲博^{1,3)}
安井佑太¹⁾・小川千晴¹⁾・大山定男¹⁾

A case of multiple myeloma causing acute kidney injury, with first symptoms in the mandible

HASEGAWA Toshihiro¹⁾・NAJIMA Yuho²⁾・IESAKI Norihiro^{1,3)}
YASUI Yuta¹⁾・OGAWA Chiharu¹⁾・OHYAMA Sadao¹⁾

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a disease characterized by a plasmocytic monoclonal proliferation and an increase in the serum and/or urine of monoclonal immunoglobulin (M-protein) produced. Therefore, it presents various clinical symptoms. We report a case of an MM patient who presented a primary symptom in the mandible, leading to acute kidney injury (AKI). A 75-year-old man was referred to our department as mandibular malignancy was suspected in another hospital. We performed a biopsy to make a definitive diagnosis. Ten days after the biopsy, he was referred for emergency treatment due to fatigue and oral feeding difficulty. A blood examination showed AKI of Cr 13.92 mg/dL. The biopsy result was undetermined, and when checked with a pathologist, a plasma cell tumor was suspected. First, we consulted a nephrologist and he started emergency hemodialysis under hospitalization. Since AKI due to MM was suspected, we then consulted a hematologist and performed additional examinations. The results led to a definitive diagnosis of symptomatic MM (IgG- λ). High-dose dexamethasone therapy was commenced immediately. The treatment was very effective, and hemodialysis was stopped. Nineteen months after the primary therapy, he has been continuing chemotherapy in another hospital, with good ADL.

Key words: multiple myeloma (多発性骨髄腫), primary symptom (初発症状), mandible (下顎骨), acute kidney injury (急性腎障害), hemodialysis (血液透析)

緒 言

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、形質細胞の単クローン性増殖と、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・尿中の増加により特徴づけられる疾患である¹⁾。多彩な臨床症状を呈するため、多くの診療科で診察の機会がある²⁾が、口腔内に初発症状を呈した報告は少ない。そのなかで、MM の診断に至るまでの間に急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) をきたした報告

はない。今回われわれは、下顎骨に初発症状を呈し、AKI をきたした MM の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 75 歳, 男性.
初 診: 2019 年 8 月.
主 訴: 左側頬部の腫脹.
既往歴: 高血圧症.

¹⁾ がん・感染症センター都立駒込病院歯科口腔外科
(主任: 山内智博科長)

²⁾ がん・感染症センター都立駒込病院血液内科
(主任: 大橋一輝副院長)

³⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター歯科口腔外科
(主任: 小佐野仁志教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (Chief: Dr. YAMAUCHI Tomohiro)

²⁾ Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (Chief: Dr. OHASHI Kazuteru)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Jichi Medical University Saitama Medical Center (Chief: Prof. OSANO Hitoshi)

受付日: 2020 年 4 月 14 日
採択日: 2021 年 3 月 23 日

家族歴：父親に肝臓がん、姉に乳がん。

現病歴：2019年7月中旬頃から左側頬部の腫脹を自覚し、某大学病院耳鼻咽喉科を受診した。そこで血液検査、尿検査、CT、MRIを実施したところ下顎骨悪性腫瘍が疑われるとのことで、同年8月に当科を紹介受診となった。

現 症：

全身所見：身長 160.2 cm、体重 56.3 kg。体格は中等度で栄養状態は良好であった。疼痛、体調不良や貧血などの自覚症状は認めなかった。

口腔外所見：左側頬部に腫脹、触診でやや硬結を認めた(写真 1A)。また、頬部の腫脹と同時期から左側オトガイ神経領域に知覚鈍麻を認めた。開口障害はなく、頸部リンパ節に明らかな腫大も認められなかった。

口腔内所見：左側頬粘膜にびまん性腫脹を認めたが、粘膜表面は正常であり、咬合異常は認めなかった(写真 1B)。

画像所見：パノラマ X 線写真と CT 画像では、左側下顎枝を中心に 45mm 大で境界不明瞭な骨破壊を呈する腫瘤を認めた(写真 2A, B)。MR 画像では、左側下顎枝相当部に 45×32mm 大、比較的境界明瞭で Gd 造影 T1 強調画像で内部が不均一に増強され、拡散制限を呈する腫瘤を認めた(写真 2C)。

血液検査所見：7月下旬の前医での血液検査では、RBC $364 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb 11.4g/dL と軽度貧血を認める程度で、電解質、腎機能は正常であった(表 1-①)。

臨床診断：左側下顎骨悪性腫瘍の疑い。

処置および経過：前医の検査結果より下顎骨悪性腫瘍が疑われた。しかし、口腔粘膜表面は正常で一般的な口腔扁平上皮癌としては非典型的であり、骨肉腫や顎骨中心性癌などが疑われた。確定診断をつけるため初診時に口腔内から生検を実施した。生検 10 日後に倦怠感、経口摂取困難にて緊急受診した。この時、生検結果はまだえられていなかった。まず血液検査、尿検査を行ったところ、Cr 13.92mg/dL、BUN 81mg/dL、K 7.2mEq/L と AKI、高カリウム血症を認めた。補正 Ca 値は 9.8mg/dL と正常であった。尿沈渣では、尿蛋白定量、尿 $\beta 2$ マイクログロブリン(MG)、尿 $\alpha 1$ MG、NAG の上昇を認めた(表 1-②、表 2)。AKI をきたす薬剤として、前医で CT 撮影時に使用したヨード造影剤が疑われたが、3 週間以上前であり可能性は低いと考えられた。そのため、病理医へ生検結果を問い合わせたところ形質細胞性腫瘍が疑われ、免疫組織化学染色中であるとの情報がえられた。全身精査のため CT を撮影したところ、下顎骨病変以外に第 7 胸椎(Th7)椎体部に 19 mm 大の骨破壊像を認めた(写真 2D)。12 誘導心電図では洞調律であったがテント状 T 波を認めた。心臓超音波検査では壁運動異常を認めなかった。まず腎臓内科医へ対診したところ、入院下で緊急血液透析(hemodialysis: HD)を

写真 2 パノラマ X 線写真と CT 画像、MR 画像

- A, B: 左側下顎枝を中心に 45mm 大で境界不明瞭な骨破壊を呈する腫瘤を認める。
 C: 左側下顎枝相当部に 45×32mm 大、比較的境界明瞭で Gd 造影 T1 強調画像で内部が不均一に増強される腫瘤を認める。
 D: Th7 椎体部に 19mm 大の骨破壊像を認める。

行うこととなった。AKI の原因として、心不全、薬剤、感染などの可能性は低く、経口摂取困難からくる脱水の可能性は否定出来なかったが、臨床経過が急激であることと生

表1 血液検査所見

	① 7月下旬の他院	② 緊急受診時
WBC	4,000 / μ L	6,200 / μ L
RBC	364 $\times 10^4$ / μ L L	331 $\times 10^4$ / μ L L
Hb	11.4 g/dL L	10.2 g/dL L
Plt	14.3 $\times 10^4$ / μ L	22.3 $\times 10^4$ / μ L
TP	7.7 g/dL	7.4 g/dL
Alb	3.8 g/dL L	3.0 g/dL L
BUN	13.1 mg/dL	81 mg/dL H
Cr	0.89 mg/dL	13.92 mg/dL H
UA	5.0 mg/dL	6.8 mg/dL
Na	142 mEq/L	137 mEq/L L
K	4.8 mEq/L	7.2 mEq/L H
Ca	9.2 mg/dL	8.8 mg/dL
T-bil	0.64 mg/dL	0.3 mg/dL
AST	23 U/L	24 U/L
ALT	16 U/L	17 U/L
ALP	138 U/L	126 U/L
LDH	207 U/L	245 U/L H
CRP	0.10 mg/dL	0.84 mg/dL H
Fe	67 μ g/dL	53 μ g/dL
iP	3.8 mg/dL	6.5 mg/dL H

表2 緊急受診時の尿検査所見

尿定性		
PH	7.0	
蛋白	1+	H
潜血	3+	H
白血球	3+	H
尿沈渣		
赤血球	30 ~ 49 /HPF	H
白血球	1 ~ 4 /HPF	
尿蛋白定量	173 mg/dL	H
尿 β 2 MG	14,151 μ g/L	H
尿 α 1 MG	33.7 mg/L	H
尿NAG	11.7 IU/L	H

検結果から形質細胞性腫瘍が認められていることから MM による AKI が最も疑われた。そのため、血液内科医にも対診し、追加検査を行ったところ、IgG 2,078mg/dL, β 2MG

写真3 治療経過のパノラマX線写真とCT画像

A, B: 左側下顎枝の腫瘍は縮小し、骨皮質の形成を認める。
D: Th7 椎体部の骨破壊像に著変はない。

7.9mg/L, 遊離L鎖 λ 型 5,430mg/Lと上昇を認めた。末梢血への形質細胞の出現は認めなかった。尿中蛋白分画ではMピークを認め、尿と血清の免疫電気泳動検査にて Bence Jones protein (BJP) - λ 型, IgG- λ 型のM蛋白を認めた。骨髓穿刺では、35.6%の形質細胞を認め、細胞表面抗原解析にて CD38, CD48, CD56, CD138, CD200 陽性の異常形質細胞であることが確認できた。また、下顎骨の生検結果も CD138 陽性, CD56 は一部で陽性, L鎖は λ 鎖に偏りを示す形質細胞性腫瘍の診断であった。これらの結果より症候性 MM (IgG- λ 型) の確定診断となった。治療に関しては、大量デキサメタゾン療法 (high-dose dexamethasone: HD-DEX) を第4病日から開始し、下顎骨病変に対しては、第15病日から放射線療法 (30Gy/10fr) を行った。治療開始後から左側頬部の腫脹は縮小を示した。HD に関しては、入院時から間欠的に9回実施したところ、血清Crは低下し尿量も 900~2,000mL/日と良好であり、第18病日以降透析を離脱した。症状が安定したため、第28病日に独歩退院となった。今後の治療が長期化することが予測され

写真1 初診時の口腔内外写真

- A：左側頬部に腫脹を認める。
B：左側頬粘膜にびまん性腫脹を認めるが、粘膜表面は正常である。

ため、自宅近くの病院へ転院となった。現在、転院先でDRd療法(daratumumab, lenalidomide, dexamethasone)にて治療介入がなされている。治療開始後19か月が経ち、免疫固定法で血清、尿ともにM蛋白は認めず、FLC(free light chain)比も正常である。骨髄穿刺は行っていないものの国際骨髄腫作業部会統一効果判定規準としてはsCR(stringent complete response)相当と考えられた。また、透析は離脱できたままでCrは1.44mg/dLまで改善して経過良好であるが、慢性腎臓病へ移行しており今後も経過を追っていく必要がある。パノラマX線写真、CT画像では、左側下顎骨病変は縮小し骨皮質の形成も進んでいるが、Th7病変に著変は認めなかった(写真3A～C)。しかし、PET-CTでは左側下顎骨病変、Th7病変ともにSUVmax 1.83、1.68と有意な集積はなく活動性は認めなかった。

病理組織学的所見：類円形核と好酸性細胞質を有する異型細胞がびまん性に増殖しており、ときに腫瘍細胞の核は偏在性であった。免疫組織化学染色では、CD3(－)、CD20

写真4 病理組織像

- A：H-E染色 B：CD138免疫染色
C：L鎖κ-ISH D：L鎖λ-ISH

(ISH：in-situ hybridization)

類円形核と好酸性細胞質を有する異型細胞がびまん性に増殖しており、ときに腫瘍細胞の核は偏在性である。免疫組織化学染色では、CD138(+)、L鎖はκで陰性、λに偏りを示す。

(－)、CD138(+)、CD56は一部で(+)、L鎖はλに偏りを示す形質細胞性腫瘍の所見であった(写真4A～D)。

病理組織学的診断：形質細胞性腫瘍。

確定診断：症候性多発性骨髄腫(IgG-λ型)。

考 察

MM は、形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である M 蛋白の血清・尿中の増加や臓器への沈着により多臓器に多種多様な症状を呈する疾患である²⁾。本邦での発症率は人口 10 万人あたり約 5 人、全悪性腫瘍の約 1 % とまれであるが、発症率、死亡率ともに年々増加傾向にある¹⁾。

代表的な症状としては、高カルシウム血症 (calcium increase)、腎機能障害 (renal insufficiency)、貧血 (anemia)、骨病変 (bone disease) や過粘稠度症候群、アミロイドーシス、免疫不全に伴う易感染性など (others) が挙げられ、CRAB (O) 症状 (骨髄腫診断事象 (myeloma defining events : MDE)) と呼ばれている²⁾。

腎機能障害については、MM の経過中に約 50 % が何らかの障害を呈し、そのなかで 12 ~ 20 % が AKI を起こし、10 % が維持透析に移行する³⁾。病因としては、大半が円柱腎症 (いわゆる骨髄腫腎) であり、その他 AL アミロイドーシス、monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) など M 蛋白が関与するものと高カルシウム血症、薬剤などの二次的なものがあり多彩である^{4~6)}。円柱腎症では、急速な腎障害をきたすため可及的早期の治療をしなくては腎死が避けられないことがある。その機序は、過剰に産生された L 鎖が近位尿管で再吸収されず、尿管上皮で生成分泌される Tamm-Horsfall 蛋白と結合し、円柱を形成することで尿管の閉塞をきたすためである。確定診断には腎生検が必要である^{4~6)}。自験例では、治療経過において補正 Ca 値は 9.0 ~ 9.8 mg/dL で推移しており高カルシウム血症は認めなかった。薬剤に関しては、前医で造影 CT が撮影されておりヨード造影剤による影響も考えられたが、撮影は当科受診の 3 週間前であり時間経過から否定的であった。今回、腎生検は行っていないため AL アミロイドーシスや MIDD との鑑別は困難であるが、臨床経過が急速で HD が必要なほど重度な AKI をきたしていることから円柱腎症が最も疑われた。

診断に関しては、国際骨髄腫作業部会 (international myeloma working group : IMWG) による診断基準が広く用いられている⁷⁾。代表的な病型は、症候性 MM、くすり型 MM、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS)、孤立性形質細胞腫である。

治療に関しては、くすり型 MM や MGUS では無治療経過観察が原則であり、CRAB 症状のうち 1 つ以上を有する症候性 MM に移行した時点で化学療法を開始する¹⁾。現時点で MM は治癒を期待できないため、治療介入により長期生存を目指すことが目標となる^{1,2)}。一般的に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応となる 65 歳未満の移植適応患者と、65 歳以上あるいは臓器障害のある移植非

適応患者で異なった治療が選択される¹⁾。また、骨髄腫細胞は放射線感受性が比較的良好であるため、限局性の溶骨病変や病的骨折部の除痛、神経根の圧迫が懸念される椎体病変に対して局所放射線療法が有効である¹⁾。自験例では、75 歳の移植非適応患者であったため、化学療法を行った。下顎骨病変については、腫瘍が大きく化学療法が効きにくいと考えられたため、局所放射線療法を併用した。Th7 病変に関しては、椎体内に止まっており圧迫骨折やそれに伴う脊髄損傷のリスクは低いと判断し、化学療法にてコントロールを図り、増大傾向を示した際には放射線療法を検討する方針とした。

過去 40 年間に於いて、本邦での口腔内に初発症状を呈した MM の報告は、われわれが渉猟しえた限り 26 例あった。そのなかで、診断に至るまでに AKI をきたした報告はなく、急速な症状変化を起こした報告も自験例を含め 5 例^{8~11)}のみであった。そのうち 3 例は診断から化学療法開始後 1 か月以内に原病死している^{9~11)}。急速な症状変化には、摂食・嚥下・構音障害以外に倦怠感、浮腫の増悪、息切れなどの貧血、AKI、高カルシウム血症、アミロイドーシスなどの合併に起因する、口腔内病変と関連がないような症状を呈する場合もあり^{10~11)}、これらの症状を見落とすことで初期対応が遅れて致死的な転帰をたどる可能性があるので注意が必要である。腎機能障害については、重度なほど生命予後も悪化する⁴⁾。透析を必要とした MM 患者 17 例のうち 14 例は 1 年以内に死亡した報告¹²⁾や、10 例のうち 6 例は 1 か月以内に、2 例は 1 年以内に死亡した報告¹³⁾があり、透析が必要になると予後は非常に悪くなる。しかし、早期に透析導入を行い腎機能が回復すると平均生存期間は約 2 年との報告⁴⁾や、透析を離脱できると平均生存期間は 33.5 か月との報告¹²⁾がある。また、骨髄腫腎患者 39 例においても腎機能回復例で平均生存期間は 42.7 か月、非回復例では 7.8 か月との報告¹⁴⁾がある。そのため、AKI を早期に診断して速やかに血液浄化療法を行うことは有用である^{14~17)}。自験例では AKI の診断後に即日 HD 導入ができ、第 2 病日には骨髄穿刺を含めた追加検査にて MM の診断に至り、第 4 病日には化学療法を開始できたことで、腎機能の早期改善をえて HD 離脱可能となり良好な経過につながったと考えられた。このように急速な症状変化、とくに AKI では迅速な対応が予後に影響するため、他科との密な連携は重要であると考えられた。一方で、自験例では初期対応が遅れば不幸な転帰となっていた可能性がある。また、生検を実施した当院初診時に血液検査を行っていれば何らかの所見がえられた可能性はある。MM が顎口腔領域に初発症状を呈した場合、その症状に特徴的な所見はなく、MM の診断をすることは困難であると八重垣ら¹⁸⁾は報告している。また、海外の報告^{19,20)}でも、顎口腔領域の

MMの徴候は見落とされたり、診断が遅れたり、誤診されることがあるため、非典型的な所見の場合は、MMも鑑別疾患として考慮すべきであるとしている。自験例でも口腔粘膜表面は正常であり、一般的な口腔扁平上皮癌としては非典型的であった。そのため、MMなどの全身疾患の可能性も念頭に置いて対応する必要があったと考えられた。

結 語

今回われわれは、下顎骨に初発症状を呈し、確定診断前にAKIをきたした1例を経験した。AKIに対して迅速な対応ができたことでHDから離脱でき良好な経過をたどったので、その概要とともに文献の考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、自験例に関して治療ならびに御助言を頂きました、がん・感染症センター都立駒込病院血液内科ならびに腎臓内科の先生方、病理科の河合繁夫先生、治療を継続して頂いている都立大塚病院血液内科の武藤秀治先生に深く感謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- 1) 飯田真介, 安倍正博, 他: 多発性骨髄腫. 中尾真二; 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 第2版, 金原出版, 東京, 2018, 320-382 頁.
- 2) 黒田純也: 多発性骨髄腫の診療 2018. 松仁会医誌 58: 1-9, 2018.
- 3) Hutchison CA, Bradwell AR, et al: Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 4: 745-754, 2009.
- 4) 今井裕一, 三浦直人: 血液疾患で生じる急性腎障害. 日内会誌 103: 1108-1115, 2014.
- 5) 高橋直人: 多発性骨髄腫と腎障害. 日臨 73: 38-41, 2015.
- 6) 水野真一: 多発性骨髄腫の腎病変 MGRS. 日内会誌 105: 1224-1230, 2016.
- 7) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15: 538-548, 2014.
- 8) 三上有史, 小川隆嗣, 他: オトガイ下部腫脹を主訴とした多発性骨髄腫に合併したアミロイドーシスの1例. 日口外誌 32: 2371-2376, 1986.
- 9) 酒向 誠, 村田千年, 他: AA 蛋白による舌アミロイドーシスが先行症状であった多発性骨髄腫の1例. 日口外誌 50: 616-619, 2004.
- 10) 岡田成生, 神部芳則, 他: 舌のアミロイドーシスから診断された多発性骨髄腫の1例. 日口腔内会誌 22: 84-87, 2016.
- 11) 兵頭誠治, 米本嘉憲, 他: 舌および頬粘膜アミロイドーシスが初発症状であった多発性骨髄腫の1例. 日口診誌 31: 146-150, 2018.
- 12) 内田満美子, 鎌田貢寿, 他: 多発性骨髄腫の腎機能障害に関する臨床的統計. 北里医 24: 501-512, 1994.
- 13) 吉田篤博, 両角國男, 他: 血液透析療法を必要とした多発性骨髄腫症例の検討—長期生存の2例を中心に—. 日透析療会誌 24: 443-448, 1991.
- 14) Hutchison CA, Cockwell P, et al: Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol 22: 1129-1136, 2011.
- 15) 小木幸人, 今田聡雄, 他: 腎不全を呈した多発性骨髄腫の検討. 日透析療会誌 22: 399-403, 1989.
- 16) 成山真一, 飯田正人, 他: ボルテゾミブとデキサメサゾン併用療法が奏功し血液透析から離脱できた急性腎不全合併 Bence-Jones 型多発性骨髄腫の1例. 日透析療会誌 44: 1023-1029, 2011.
- 17) 川邊万佑子, 山本 泉, 他: Myeloma cast nephropathy に対する最適な治療戦略. 日透析療会誌 50: 76-78, 2017.
- 18) 八重垣健, 亀山忠光, 他: 顎口腔領域に初発症状を呈した多発性骨髄腫の臨床統計学的研究—本邦ならびに外国報告の集計—. 日口外誌 29: 2266-2272, 1983.
- 19) Zhao XJ, Sun J, et al: Maxillary pain is the first indication of the presence of multiple myeloma: A case report. Mol Clin Oncol 2: 59-64, 2014.
- 20) Goetze E, Walter C, et al: Osseous Plasma Cell Neoplasm of the Mandible for Initial Diagnosis of Multiple Myeloma: Case Report and Literature. J Maxillofac Oral Surg 14: S469-S474, 2015.