下顎骨にみられた多発性骨髄腫の1例

——共焦点レーザ走査顕微鏡による観察——

西川 哲成・和唐 雅博・飯田 武*

岡野 博郎*・堂前 尚親**・田中 昭男

A case of multiple myeloma in the mandible

——Observations by confocal laser scanning microscopy——

Tetsunari NISHIKAWA・Masahiro WATO・Takeshi IIDA*

Hakuro OKANO*・Naochika DOMAE**・Akio TANAKA

Abstract: A 67-year-old man with periodontitis underwent dental panoramic radiography at a dental clinic. A thumb-sized, punched-out radiolucency was observed in the mandibular left molar region, and the patient was referred to our hospital. Symptoms included mandibular swelling and tenderness. Histological examination of biopsy specimens revealed round or ovoid cells exhibiting abundant eosinophilic cytoplasm with eccentrically placed nuclei, as well as dense infiltration and proliferation of large cells with clear nuclei. Large, prominent nucleoli and signs of mitosis were also observed. Tumor cells were immunohistochemically positive for monoclonal IgA and λ chain. A bone marrow smear indicated 31.5% plasma cells. Laboratory examination showed an increased blood IgA level (4,960 mg/dl), decreased IgG (673 mg/dl) and IgM levels (42 mg/dl), and the presence of urinary Bence-Jones protein. Confocal laser scanning microscopy disclosed enlargement of both the cytoplasm and nuclei of tumor cells with many sponge-like vacuoles, as compared with those of normal plasma cells. As sharply punched-out radiolucencies were also observed in the humerus and the skull, multiple myeloma was diagnosed.

Key words: myeloma (骨髄腫), mandible (下顎骨), confocal laser scanning microscopy (共焦点レーザ走査顕微鏡)

緒 言

骨髄腫はBリンパ球の腫瘍で形質細胞腫ともよばれ、骨融解や単クローン性免疫グロブリンの上昇などをきたす^{1, 2)}。今回、われわれは下顎骨に発生した腫瘍により発見された多発性骨髄腫の1例を経験し、免疫組織化学的および免疫学的検索を行い、さらに本腫瘍細胞および慢性炎症における形質細胞について共焦点レーザ走査顕微鏡により観察し、その所見を比較検討したので報告する。

症 例

患 者: 67歳 男性。

初診日: 1994年8月■日。

現病歴: 平成6年8月■日下顎前歯部の出血、排膿のため某歯科医院を受診し、パノラマX線撮影を受けた。その際、左側下顎大臼歯骨体部に拇指頭大の透過像を指摘されたため、本学附属病院を紹介され受診した。

現 症: 左側下顎骨の膨隆および同部位の圧痛を認めた。

大阪歯科大学口腔病理学講座

(主任: 田中昭男教授)

*大阪歯科大学口腔外科学第2講座

(主任: 岡野博郎教授)

**大阪歯科大学内科学講座

(主任: 堂前尚親教授)

Department of Oral Pathology, Osaka Dental

University (Chief: Prof. Akio Tanaka)

*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Hakuro Okano)

**Department of Internal Medicine, Osaka Dental University (Chief: Prof. Naochika Domae)

受付日: 平成7年7月20日

写真1 初診時パノラマX線像

写真2 γ -globulin の免疫電気泳動像 写真3 骨髓像 (May Grünwald Giemsa 染色 $\times 272$)

X線写真所見：パノラマX線では左側下顎大臼歯骨体部に拇指頭大の境界明瞭な透過像を認めた(写真1)。なお、上腕骨および頭蓋骨にも複数の打ち抜き像を認めた。

血液検査所見：軽度の貧血と赤血球連鎖形成が観察され、白血球系と血小板数は異常はなく、出血時間、PTおよびAPTTとも正常範囲であった。血清検査では、総タンパク量が 9.93g/dl と上昇し、 γ -グロブリンの増加を認めた。とくに、IgAは $4,960\text{mg/dl}$ と正常値の10倍に近い値を示し、逆にIgGは 673mg/dl およびIgMは 42mg/dl と低下し、 λ 鎖の単クローン性増加が認められた(写真2)。

尿検査所見：尿糖、尿ケトン体、尿ビリルビンなどは認められなかったが、尿タンパクは強陽性でBence Jones タンパクが検出された。

骨髓像所見：赤芽球系、顆粒球系細胞に異常は認められなかったが、形質細胞は31.5%と著しく増加し、そのうち腫瘍細胞と疑われる細胞の割合は29.9%であった。これらの骨髓腫細胞では胞体が大きく泡状あるいはレース状を呈しているもの29.0%、大型の細胞で小さな核をもっておりNiemann-Pick細胞に似ている

写真4 摘出物の病理組織像 (HE 染色 $\times 136$) 写真5 摘出物の病理組織像 (抗 λ 鎖抗体染色 $\times 136$)

もの0.2%、そして2核のもの0.7%であった(写真3)。

病理組織学的所見：1994年8月■日骨原性腫瘍を疑い、局所麻酔下で生検を行った。その結果HE染色では、細胞成分の多い病変で、それらの細胞は明瞭な腫大した核小体や核分裂像などの異型を呈し、細胞質はエオジン好性で核は偏在していた(写真4)。鍍銀染色では、腫瘍細胞間に好銀線維がみられた。

免疫組織化学的染色では、ほとんどの腫瘍細胞の細胞質にIgAは陽性であり(写真5)、IgGとIgMは陰性であった。また、 λ 鎖は陽性であったが、 κ 鎖は陰性であった。以上の所見からIgA- λ 型の骨髓腫と診断した。

共焦点レーザ走査顕微鏡 (CLSM) 所見：HE染色標本をCLSM (LSM-GB200, オリンパス, 東京)によって、切片の表層から $0.5\sim 20\mu\text{m}$ の間隔でそれぞれの断層像を観察した。慢性炎症の形質細胞では、核の蛍光は全体的に弱く、細胞質は均一で強い蛍光を示し、細胞表面は滑らかであった(写真6)。骨髓腫細胞は、正常の形質細胞と比較して、核、細胞質ともに大きく、核小体は明瞭で腫大し強い蛍光を示し、核内に数個の小円形や線状構造物が観察された。細胞質は空胞様あるいはスポンジ様を、細胞膜は凸凹を呈した(写真7)。

処置および経過：8月■日の局所麻酔下での生検では、該当部の骨皮質は膨隆し、腫瘍塊と周囲骨との境界は比較的明瞭であった。病理組織検査の結果、9月■日■大学医学部第1内科に転医、Adriamycin, Vincristine などによる多剤併用療法が行われた。1995年2月頃より胸椎から腰椎にかけて骨髓腫が多発し、放射線療法が行われたが、歩行困難となり、5月■日腎不全のため死亡した。剖検は家族の承諾が得られず施行されなかった。

写真6 形質細胞の共焦点レーザ走査顕微鏡像

写真7 骨髄腫細胞の共焦点レーザ走査顕微鏡像

考 察

多発性骨髄腫は60歳以上の高齢者に多く、造血骨髄に初発することが多く、脊椎骨、肋骨、頭蓋骨、鎖骨にみられることが多い。顎骨では下顎の臼歯部、下顎角部、下顎枝に好発する³⁾。また、二次的に頬粘膜や歯肉にも発生することがある^{3, 4)}。骨髄腫の特徴として1) 骨融解を起こし、X線検査では打ち抜き像を呈する。2) 単クローン性免疫グロブリンが増加し、赤血球の連鎖形成や赤血球沈降速度の亢進を示す。3) γ -グロブリンの重鎖に対し軽鎖を過剰に産生するため余剰の軽鎖は血中に入り Bence Jones タンパクとして尿中に出現することがある。4) 骨髄の形質細胞の増殖に伴い他の造血細胞を抑制する^{1, 5)}。骨髄腫は産生される免疫グロブリンの種類によって分けられ、IgG型(55%)が最も多く、ついでIgA型(17%)、IgD型(7%)であり、IgA型の場合 κ/λ 比は1.0である¹⁾。今回、われわれは典型的な臨床の特徴を示すIgA- λ 型骨髄腫を経験し、その腫瘍細胞のCLSM像を慢性炎症の形質細胞と比較した。その結果、骨髄腫細胞の細胞質は空胞様あるいはスポンジ様に観察された。これらの像は骨髄の検索でも認められた。このような像は電子顕微鏡的にGolgi装置や粗面小胞体を示し、それらがきわめて良く発達しているものと考えられる⁶⁾。このように骨髄腫細胞は細胞質にはGolgi装置や粗面小胞体由来する多くの空胞を含むことがあり、mott cellあるいはgrape cellなどと呼ばれる形態をとることがある⁷⁾。また、骨髄腫細胞の細胞質には顆粒状のRussell bodyが多く含まれ⁸⁾、それは免疫グロブリンをはじめとする糖タンパクから

構成され则认为られている⁹⁾。

現在よく行われている治療は、アルキル化剤であるmelphalanと副腎皮質ホルモン受容器に作用するprednisoloneの投与や、インターフェロン療法、放射線療法であるが、近年Adriamycin, Vincristine, Cyclophosphamideなどの多剤併用療法により寛解率の向上がみられている¹⁰⁾。

骨髄腫の特徴は通常の光顕や電顕、そして免疫組織化学的に明らかになっているが、従来行われていないCLSMの観察では細胞質のスポンジ様構造物や細胞膜の凸凹がみられた。これらの構造物と従来の所見を検索するには、今後、骨髄腫のCLSM像と臨床所見とを収集し、多角的に検討する必要があると考える。

結 語

今回われわれは、67歳の男性の左側下顎大臼歯部に発生したIgA- λ 型の骨髄腫の1例を経験したので、共焦点レーザ走査顕微鏡の所見を加えて、その概要を報告した。

引 用 文 献

- 1) 柴田 進：図解血液病学。改訂2版，金芳堂，京都，1991，506-514頁。
- 2) 興梠 隆，名井 陽，他：骨・関節。青笹克之，石黒信吾，川野 潔監修；治療のための病理診断学。南山堂，東京，1995，399頁。
- 3) Furutani, M., Onishi, M., et al.: Mandibular involvement in patients with multiple myeloma. J Oral Maxillofac Surg 52: 23-25 1994.
- 4) 遊佐 浩，萩原敏之，他：下顎歯肉に発生したIgA- λ 型腫外形質細胞腫の1例。日口外誌 39: 55-57 1993.
- 5) Ramon, I.Y., Hertz M.: Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible. Dentomaxillofac Radiol 15: 31-36 1986.
- 6) Wickramasinghe S.N.: Bone Marrow. Sternberg S.S. ed.; Histology for pathologists, Raven Press, New York, 1992, p 1-31.
- 7) Bessis M.: Living blood cells and their ultrastructure. Springer-Verlag, Berlin, 1973, p632-642.
- 8) Jäck, H.M., Beck-Engeser, G., et al.: A different of Mott cell. Proc Natl Acad Sci USA 89: 11688-11691 1992.
- 9) El-Okda, M., Ko, Y.H., et al: Russell bodies consist of heterogenous glycoprotein in B-cell lymphoma cells. Am J Clin Pathol 97: 866-871 1992.
- 10) 天野正道，戸川 敦：白血病およびその類似疾患：骨髄腫。三輪史朗，青木延雄，他編集；血液病学。文光堂，東京，1995，1095-1108頁。