下顎骨内の X 線透過性病変から発見された多発性骨髄腫の 1 例

荒 木 正 夫^{1,2)} 橋 本 光 二^{1,2)} 西 村 敏^{3,4)}
松 本 光 彦^{5,6)} 松 本 直 行^{4,7)} 小 宮 山 一 雄^{4,7)}

要旨：多発性骨髄腫は形質細胞の腫瘍性増殖性疾患で、孤立性形質細胞腫として診断されるものがみられその後に多発性骨髄腫と進行するものが多い。骨髄腫の発生は 40-70 歳代に多くみられ 40 歳以前ではほとんどみられない。多発性骨髄腫は下顎骨では臼歯部、下顎角部、上行枝部、関節頭部にみられることが多い。多発性骨髄腫の X 線学的特徴は主に骨融解性を示すが、いろいろな所見がみられるため注意深い鑑別診断が必要となる。頭蓋骨にみられる X 線の特徴は多発する骨の打ち抜き像である。われわれは初診時に右側下顎臼歯部にみられた透過性病変に遭遇したが、他の施設の口腔外科では悪性リンパ腫として診断された。

画像検査の結果、エンハンス CT では骨破壊部は不均一な膨隆する腫瘍塊として示された。MR 像では T1 強調画像で低信号、脂肪抑制 T2 強調画像で骨髓と比べて高信号であった。造影 MR 像では薄く均一に強調されていた。全身の骨シンチグラムでは右側の上腕骨、大腿骨に集積像がみられた。最終診断は画像診断、臨床検査、FACS 解析、免疫学的な病理組織学的診断で多発性の骨髄腫と診断された。

キーワード：多発性骨髄腫, X 線透過性病変, 下顎骨, 画像診断

緒 言

多発性骨髄腫は形質細胞の腫瘍性増殖性疾患といわれ¹⁾、孤立性形質細胞腫として診断されるものがありその後、本病変と進行するものが存在する¹⁻⁴⁾。多発性骨髄腫の発生は 40-70 歳代の患者に多いことが言われており^{1,3,5-9)}、平均年齢は 63 歳で 40 歳代以前に生じることとはまれであるとの報告もある^{10,11)}。病変の多くは多発性に骨を侵襲するがまれに髄外性にもみられる⁸⁾。下顎骨での好発部位は、下顎臼歯部骨体、下顎角部、下顎枝、関節突起部であり、単発性のものも存在するが多発性の 17% ほどである⁸⁾。

骨髄腫の X 線像は骨の融解像が主な所見であるが^{5,10-16)}、その X 線像は多様性に富んでいるため鑑別診断にも注意が必要となる。多発性のものでは、典型的な X 線像は頭蓋骨に多発性の境界明瞭な打ち抜き像 (punched out) とよばれ、周囲に骨硬化縁を伴わない骨破壊像を有する^{1,3,6,9,10,13,15,17)}。

本症例は最初に某総合病院口腔外科から下顎骨の透過性病変が悪性リンパ腫の疑いがあると診断され治療依頼目的

で来院した患者である。その後の各種画像診断や医学部血液内科との連携および病理組織診断から多発性骨髄腫との診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69 歳，女性。

初診：2002 年 2 月 28 日。

主訴：右側下顎部の透過像の精査と治療。

現病歴：来院 1 か月前から右側下顎臼歯部に鈍痛があり某歯科に来院し、X 線検査後同部位に透過像を指摘され某総合病院歯科を紹介された。そこで 2 週間前に「654」の抜歯を受け同時に生検を施行された。その時に患者は悪性リンパ腫との診断を受け日本大学口腔外科に精査治療を依頼され来院した。

既往歴：患者は 20 年前に胆石の手術、急性腎不全にて透析を受け現在は完治している。

家族歴：特記すべき事項はない。

現症：右側頬部の軽度の腫脹がみられた。口腔内では、「76」に抜歯窩がみられ同部位に圧痛があり、表面は潰瘍を形成しその周囲は硬結を触知する (写真 1)。

X 線所見：初診時のパノラマ像 (写真 2) では「765」相当部を中心に境界不明瞭な透過像が広範囲に存在し、下顎管は消失し下縁皮質骨も菲薄化し吸収像を示した。口内法 X 線像では「8」が水平埋伏しておりその周囲の病変の辺縁は不整で内部に小さな骨吸収像を多数認め浸潤性骨吸収像を示した。咬合像では頬舌側皮質骨の膨隆はなく骨幅の萎縮 (osteopenia) がみられるが、骨膜反応像はみられなかつ

¹⁾ 日本大学歯学部放射線学教室

²⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究高度先進医療研究部門

³⁾ 日本大学歯学部口腔外科学第 1 講座

⁴⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究部生体防御部門

⁵⁾ 日本大学歯学部口腔外科学第 2 講座

⁶⁾ 日本大学歯学部系統生物学・腫瘍学部門

⁷⁾ 日本大学病理学教室

〔受付：2005 年 7 月 6 日，受理：2005 年 11 月 29 日〕

写真 1 口腔内写真：76 部に抜歯窩が存在し表面には潰瘍を認める。その周辺の歯肉部には硬結を触知する。

写真 2 パノラマ X 線写真：右側下顎大白歯部に境界が比較的明瞭な透過性病変がみられ下顎下縁の皮質骨を菲薄化している。下顎管は病変内では不明瞭化している。

写真 3 後頭前頭位 X 線写真：右側下顎角前方に透過性病変がみられ、頭蓋部には大小の円形の透過像が存在する。

A

B

写真 4 CT X 線写真：単純 CT 像では病変は頬舌側の皮質骨を破壊して骨外に進展してみられ（矢印）（A），エンハンス CT 像では病変全体が不均一に増強してみられる（B）。

写真 5 MRI 画像写真：A は冠状断の STIR 画像 (TR : 6172, TE : 90.0), B は軸位断 T1 強調画像 (TR : 500, TE : 14.0), C は軸位断脂肪抑制 T2 画像 (TR : 4487, TE : 102.0), D は軸位断 Gd-T1 強調画像 (TR : 500, TE : 14.0) である。STIR 画像 (A) では境界明瞭で膨脹性の病変を認め、T1 強調画像 (B) では病変は周囲の脂肪髄と比べて低信号強度を示し、脂肪抑制 T2 画像 (C) では周囲の脂肪髄と比べて高信号強度を示す。Gd-T1 強調画像 (D) では病変は全体的に淡く増強されている。

た。後頭前頭位撮影像では右側下顎角部の透過性の亢進を示したが、骨膨隆はなかった。また頭頂部に大小の円形の透過像が数個存在した (写真 3)。この時点では下顎骨の形質細胞性肉芽腫などの急性の感染症、骨髓炎などの炎症性病変、線維肉腫、転移性骨腫瘍、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髓腫などの悪性腫瘍性病変が疑われたため、各種の画像診断を行うこととした。

CT 像では頬舌側に皮質骨を破壊し骨外に突出した病変

の一部がみられ (写真 4A)、エンハンス CT 像で病変は不均一に増強されてみられた (写真 4B)。MR 画像では病変は、STIR 像 (写真 5A) で境界明瞭で膨脹性を呈する像としてみられ、T1 強調画像 (写真 5B) で周囲の脂肪髄と比較して低信号強度、脂肪抑制 T2 強調画像 (写真 5C) で周囲の脂肪髄と比べて高信号を呈した。造影 T1 強調画像 (写真 5D) にて全体的に淡く増強されていた。CT や MRI 所見から下顎骨の原発性の悪性腫瘍が強く疑われ、

転移の有無，全身との関係をみるために全身のシンチグラフィを行った。

Tc^{99m} 骨シンチグラフィ像では右上腕骨と右大腿骨に集積像がみられたが右側下顎臼歯部には集積像はほとんどみられなかった（写真 6）。Ga⁶⁷ 腫瘍シンチグラフィ像および SPECT 像で右側下顎臼歯部に集積像がみられた（写真 7A, B）。

これらの総合画像所見から，全身への転移もしくは多発する病変が疑われ右側下顎骨部の骨中心性の悪性腫瘍と考えられた。Ga⁶⁷ シンチグラフィ所見からは骨中心悪性リンパ腫の診断の可能性も否定的でなかったが，Tc^{99m} 骨シンチグラフィ像から下顎骨に集積がみられないが Ga⁶⁷ シンチグラフィ像で集積増がみられたことや，頭頂部に大小の円形の透過像の存在を考えると多発性骨髄腫が強く考えられた。

病理所見：本学口腔外科で 3 月 6 日に右側下顎臼歯部から生検を採取した。病理組織像（写真 8A, B）から病理組織診断は形質細胞腫と診断を得た。

治療および経過：初診時から全身性の疾患も視野に入れて治療を進めるために，日本大学口腔外科では日本大学駿河台病院血液内科と連携を取るため 3 月 1 日に対診させ，3 月 6 日の生検時に一部を FACS（fluorescence-activated cell sorter）解析に供した結果，単クローン性形質細胞の証明がみられた。

そのため患者は日本大学駿河台病院血液内科へ化学療法のため 3 月 14 日に入院した。その後の検査では，骨髄穿

刺から形質細胞が 15.8% 占めてみられ，血清の免疫電気泳動検査では IgG, IgA, IgM は減少し微量の Bence Jones Lambda を認め，尿では蛋白の大部分は Bence Jones Lambda であったことから，Bence Jones Lambda 型多発性骨髄腫と診断された。そこで全身精査後，3 月 26 日より MCNV-VMP 療法を 1 コール施行し，5 月 18 日に症状

写真 6 全身の骨シンチグラフィ像 (Tc-99m) である。右側上腕骨と右側大腿骨に集積像がみられる。

写真 7 A: SPECT 像 (Ga-67, transverse), B: 全身の腫瘍シンチグラフィ (Ga-67) 右側下顎骨部に集積像を認める。

写真 8 右側下顎骨臼歯部から採取した生検像

A：腫瘍細胞は既存骨を破壊し増殖している（HE，弱拡大）。

B：形質細胞類似の腫瘍細胞が monotonous な増殖を示している（HE，強拡大）。

写真 9 初診から約 1 年後のパノラマ X 線写真 (A) と後頭前頭位 X 線写真 (B)

パノラマ X 線写真 (A) では右側下顎大臼歯部の透過像の辺縁部が不明瞭になり内部の透過性に変化が出て来ている。後頭前頭位 X 線写真 (B) では頭蓋部にみられた大小の円形な透過像はほとんど消失してきている。

軽快のため退院した。その後引き続き外来にて 5 月 25 日と 7 月 5 日に再度 MCNU-VMP 療法を施行した。さらに約 5～6 週に一度 MCNU-VMP 療法を施行中である。同時に本学口腔外科にて下顎骨と頭蓋骨に関して経時的に X 線撮影を行い経過観察を続けている。

初診から約 1 年後のパノラマ X 線写真 (写真 9A) と後頭前頭位撮影像 (写真 9B) で、右側の下顎骨の透過像に変化が現れており、頭部の円形の透過像も初診時に比べて境界が不鮮明に成ってきたことを確認できた。同時期に行った右側下顎智歯の抜歯時に病変部から生検を行ったと

ころ、病理組織診断により瘢痕組織であるとされたため、病変部は治癒傾向を示してきていると考えられた。現在患者は予後良好であるが、再発等が十分に考えられるので日本大学駿河台病院血液内科と連携を取り全身検査を含めて十分なる経過観察を行っている。

考 察

骨髄腫は中高年者で貧血あるいは腎機能不全による全身倦怠感、腰痛を主症状として、M 蛋白、白血症があれば骨髄腫が疑われるといわれている。骨髄腫は病態により、多発性骨髄腫、孤立性骨髄腫、髄外性形質細胞腫、形質細胞白血病に分けられる^{11, 18)}。骨髄腫の診断基準がある¹⁸⁾が、確定診断となるには単クローン性形質細胞の証明であるといわれている。

近年、顎顔面領域の病変に対して画像診断法が応用され、総合画像所見から診断に導く方法は大きな成果をあげている。この中で核医学の画像診断法(シンチグラフィー)は全身との関係を見るために広く応用されてきている。とくに⁶⁷Ga-クエン酸を使用する腫瘍シンチグラフィーは発育増殖の盛んな悪性リンパ腫や未分化癌、肉腫によく集積するといわれ、大きな腫瘍では中心部などに壊死している所があるときはそこには集積はみられず活動している癌細胞の部分に集積する。しかし、早期の癌など小さな癌細胞の検出率は高くないといわれている²⁰⁾。一方骨シンチグラフィーは^{99m}Tc-MDP が用いられ骨造成の盛んな部位に集積するといわれる。最も用いられるのは悪性腫瘍患者の骨転移の検索診断で、骨転移部は腫瘍細胞により骨破壊が起るため反応性に骨造成も盛んになり RI の集積が高度になるからである²⁰⁾。

多発性骨髄腫においては、骨シンチグラフィーは有効な画像診断法の1つである¹³⁾。つまり、多発性骨髄腫は通常の骨疾患と異なり病変部にほんのわずかに集積することが多く、集積のない症例もみられる。この理由として、骨髄腫の骨溶解作用がほとんど骨新生を伴わないためである。また、本症例では腫瘍シンチグラフィーでは頭部の透過像の部分ではほとんど集積がなく右側下顎臼歯部に集積像がみられ、悪性リンパ腫の集積像とは異なることから鑑別が可能であった。一方では、多発性骨髄腫の診断が疑われるときは、骨シンチグラフィーよりも単純 X 線写真による全身骨の検索をすべきであるとの指摘もある²⁾。これは典型的には多発性の境界明瞭な“punched-out (打ち抜き像)”様の骨溶解性病変が認められるからである。骨シンチグラフィーは骨髄腫細胞によって骨新生が妨げられるために骨シンチグラフィーでは集積像が得られないからである¹⁹⁾。本症例では骨シンチグラフィーで全身骨への転移と考えられる集積像が右上腕骨と右大腿骨にみられたが、

原発と考えられた右側下顎大臼歯部と頭蓋部にはみられなかった。これは上記に記載した理由が考えられるからである。

さらに、MR 画像では下顎骨内部にみられる不均一な骨破壊像がみられ、パノラマ像では病変の辺縁が比較的明瞭にみられたが、病巣は頬舌側皮質骨を破壊して周辺軟組織へ限局性ではあるが侵襲を与えている所見を呈していた。多発性骨髄腫について Pisano⁷⁾ が報告した 13 例のうち 1 例で膨張性骨破壊を呈するものがみられていると報告しているが、大部分は侵襲性の強い病変である。

多発性骨髄腫は他の骨に先行して下顎骨に多く存在してみられる。このことに関しては頭蓋骨、肋骨、脊椎、骨盤などの赤色髄を有する扁平骨の部類に属するものと考えられるため好発すると思われ、長管骨では大腿骨と上腕骨があげられている¹²⁾。

本疾患の臨床症状の1つは骨痛がみられ様々な痛みを呈することであるが、本症例も下顎臼歯部がうずくような痛みを主訴としていた。一般的には歯の動揺や無痛性の違和感から痺れる様な感覚がみられていくことが骨中心性の悪性腫瘍の病態像と思われるが、臨床症状から想定することは甚だ難しい。X 線学的にも溶骨性変化を示す骨髄炎との鑑別が困難であることがある。このように多発性骨髄腫は、形質細胞肉芽腫などの急性の感染症、骨髄炎などの炎症性病変や悪性リンパ腫、転移性骨腫瘍、白血病、ホジキン病などの悪性病変と X 線画像が類似するため十分なる注意が必要であるが、今日画像診断の発展とともにある程度の鑑別ができるようにあると考えている。

多発性骨髄腫は尿中に単クローン性 L 鎖すなわち Bence Jones 蛋白が形成されるものが多く^{1, 3)}、また高カルシウム (Ca) 血症がみられる症例があるといわれている²¹⁾。これは、多発性骨髄腫の骨転移等の腫瘍細胞の局所的な骨溶解により骨吸収が亢進し骨破壊および高 Ca 血症を引起すためである²²⁾。多発性骨髄腫を有する患者の 60% では高カルシウム (Ca) 血症がみられるとの報告もあるが²³⁾、本患者ではこのような状況はみられなかった。一般にこのような状態が続けば腎臓に沈着し腎障害を起こす結果ともなる。多発性骨髄腫は合併症が多くみられ、患者の 10% は全身性のアミロイド症を伴い^{1-3, 17, 19)}、貧血、腎不全、循環系の合併症、出血あるいは血栓などの血液学的な合併症がみられるが、ほとんどは感染症によって死亡するといわれている。

本症例は、臨床的あるいは X 線学的そして病理組織学的、免疫学的な手段を用いて確実な診断に結びつけた結果、比較的早期に多発性骨髄腫と確定診断されたものである。下顎骨の透過像から悪性腫瘍が強く疑われ、しかも全身的な病変であるということから医学部の血液内科と連携して対処していったことが、このような結果になったもの

と考えている。多発性骨髄腫の病態像には臨床的、X線学的特徴はみられるが、病初期での診断法には十分なる注意が必要となるものと考えられた。

現在患者は通院加療中であるが、現時点（初診からおよそ3年）では全身の多発性の透過性病変に変化もみられてきており治療傾向を示している。5年生存率は患者の10%ともいわれており^{2, 12, 21)}、今後再発の可能性も残されているため十分なる注意が必要である。

結 語

69歳の女性の下顎骨に単胞性の比較的境界明瞭で辺縁不整なX線透過性病変としてみられ、その後の各種画像検査ならびに病理組織学的検査によって多発性骨髄腫と診断された症例を報告した。

文 献

- 1) Epstein, J.B., Voss, N.J.S., et al.: Maxillofacial manifestations of multiple myeloma: an unusual case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57 : 267-271, 1984.
- 2) 大澤 忠, 片山 仁監訳: 必修 骨軟部の画像診断, 第1版, 医学書院, 東京, 1997, 257-265.
- 3) 下野正基, 賀来 亨監訳: 臨床口腔病理診断学, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1994, 460-463.
- 4) Cataido, E., Meyer, I.: Solitary and multiple plasma-cell tumors of the jaws and oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 22 : 628-639, 1966.
- 5) Baykul, T., Aydin, U., et al.: Unusual combination of presenting features in multiple myeloma. *Dentomaxillofac Radiol* 33 : 413-419, 2004.
- 6) Mozaffari, E., Mupparapu, M., et al.: Undiagnosed multiple myeloma causing extensive dental bleeding: Report of a case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94 : 448-453, 2002.
- 7) Pisano, J.J., Coupland, R., et al.: Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: A clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83 : 265-271, 1997.
- 8) 下野正基, 野間弘康, 他: 多発性骨髄腫 石川達也, 内田安信, 稗田豊治, 平沼謙二監修: 口腔外科・病理診断 アトラス, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1997, 260-261.
- 9) Raubenheimer, E.J., Lello, G.E., et al.: Multiple myeloma presenting as localized expansile jaw tumor. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17 : 382-385, 1988.
- 10) Sugawara, Y., Maruo, M., Sasano, T.: Paresthesia of the left lower lip as a first manifestation of multiple myeloma - A case report. *Oral Radiology* 19 : 158-166, 2003.
- 11) Senn, J.S., Stoneman, D.W., et al.: Multiple myeloma with initial presentation in the jaw: a clinical-pathologic discussion. *J Oral Pathol* 14 : 282-288, 1985.
- 12) 森田陸司監修: 骨疾患の総合画像診断骨髄の画像診断, 第1版, 金芳堂, 東京, 1998, 269-272.
- 13) Epstein, J.B.: Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients (discussion). *J Oral Maxillofac Surg* 55 : 454-455, 1997.
- 14) Monje, F., Gil-Diez, J., et al.: Mandibular lesions as the first sign of multiple myeloma. *J Cranio Max Fac Surg* 82 : 315-317, 1989.
- 15) Furutani, M., Ohnishi, M., et al.: Mandibular involvement in patients with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 52 : 23-25, 1994.
- 16) Witt, C., Adrian, C.B., et al.: Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. *J oral maxillofac Surg* 55 : 450-453, 1997.
- 17) 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. *日口腔外会誌* 50 : 616-619, 2004.
- 18) 押味和夫編著: 白血病リンパ腫骨髄腫 今日の診断と治療, 第1版, 中外医学社, 東京, 201-207, 1997.
- 19) 安倍 修: 骨軟部の画像診断: 大友 邦, 南学鑑訳: 画像診断シークレット, 第1版, メディカルサイエンス・インターナショナル, 東京, 32-33, 2001.
- 20) 野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖総編集: 21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床3画像診断, 第1版, 中山書店, 東京, 43-50, 2001.
- 21) Wood, N.K., Goaz, P.W.: Differential diagnosis of oral lesions 1th, Mosby Company, St. Louis, 1985, 475-477.
- 22) 安倍正博, 松本俊夫: 癌と骨病変の病理—癌に伴う高カルシウム血症. *病理と臨床* 17 : 18-22, 1999.
- 23) 木村 哲: 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症. *日本臨床別冊領域別症候群シリーズ* 2 : 19-22, 1993.

Multiple myeloma found as a radiolucent lesion in the mandible

Masao Araki^{1,2)}, Koji Hashimoto^{1,2)}, Satoshi Nishimura^{3,4)},
Mitsuhiko Matsumoto^{5,6)}, Naoyuki Matsumoto^{4,7)} and Kazuo Komiyama^{4,7)}

¹⁾ Department of Radiology, Nihon University School of Dentistry

²⁾ Division of Advanced Dental Treatment, Dental Reserch Center,
Nihon University School of Dentistry

³⁾ 1st Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry

⁴⁾ Division of Immunology and Pathobiology, Dental Research Center,
Nihon University School of Dentistry

⁵⁾ 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry

⁶⁾ Division of Systemic Biology and Oncology, Nihon University School of Dentistry

⁷⁾ Dental Research Center and Department of Pathology,
Nihon University School of Dentistry

Abstract

Multiple myeloma represents a neoplastic proliferation of plasma cells, and is often diagnosed as solitary plasmacytoma of bone before multiple lesions form. The lesions frequently occur in the 4th to 7th decades of life, but may occur in younger patients. Multiple myeloma is usually found in the molar, angle, ramus and condyle regions of the mandible. Radiographical features of the lesion indicate a predominantly osteolytic lesion with various characteristics that are useful in differential diagnosis. Multiple punched-out lesions are a typical in the skull.

We encountered a patient displaying a radiolucent lesion in the right molar region of the mandible on first examination. The patient was initially diagnosed with malignant lymphoma in the oral surgery department of another general hospital. Enhanced computed tomography indicated a heterogeneous expanded mass that showed irregular destruction of the mandible. Magnetic resonance imaging demonstrated signal hypointensity on axial T1-weighted imaging (T1WI), and signal hyperintensity compared with fatty bone marrow on T2-weighted imaging with fat saturation. Gadolinium-enhanced T1WI demonstrated a light homogeneous enhanced mass. Scintigraphy of the whole body revealed hot lesions in the right humerus and femur.

The final diagnosis was multiple myeloma based on data from radiographic diagnostic imaging, immunohistochemistry, clinical laboratory examination and FACS analysis of tumor cells.

Key words : multiple myeloma, radiopaque lesion, mandible, diagnostic imaging

Requests for reprints to: Dr. Araki M., Department of Radiology, Nihon University School of Dentistry, 1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8310 Japan