<症例報告>

肝内に髄外腫瘍および巨大血腫を伴った IgA- κ 型多発性骨髄腫の 1 症例

依田 英俊 和田 秀一 袖山 健
 宜保 行雄 清沢 研道 長田 敦夫
 古田 精市* 伊藤 信男 中野 雅行**

要 旨：肝内に骨髄腫細胞より成る腫瘍性病変を多発性に形成し、かつ、肝被膜下血腫を合併した骨髄腫の 1 剖検例を報告した。

症例は54歳女性。49歳より IgA- κ 型多発性骨髄腫の診断にて化学療法を周期的にうけていた。今回右季肋部激痛のため入院となった。腹部超音波検査および腹部 CT 検査にて被膜下血腫を肝右葉に、多数の腫瘍性病変を肝全域に散在性に認めた。剖検所見では被膜下血腫はすでに器質化されており、また、腫瘍性病変は未分化な骨髄腫細胞より成る腫瘍であった。

本症例の肝内腫瘍性病変の成因として罹病期間が長期間であったこと、骨髄腫細胞が未分化で強い腫瘍形成傾向を有していたことが考えられた。被膜下血腫に関しては出血傾向の関与が考えられたが直接の成因は不明であった。

索引用語： 骨髄腫 腫瘍形成 肝被膜下血腫 肝内髄外腫瘍

I. 結 言

一般に、骨髄腫において骨髄腫細胞の肝への浸潤は肝実質内へのび浸性浸潤であることが多く、骨髄腫細胞による腫瘍性病変の形成はまれであるとされている¹⁾。また、たとえ肝内に腫瘍形成を認めても、腫瘍性病変の大きさは直径1~2cm 以下であることがほとんどであり²⁾、剖検時に偶然発見されることが多い。今回著者らは、肝内に大きな腫瘍性病変を多発性に形成し、同時に肝巨大血腫を伴い、画像診断上特異な所見を呈した IgA- κ 型多発性骨髄腫の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：54歳、女性。主婦。

主訴：右季肋部痛。

家族歴：父親が尿道癌にて死亡。母親が子宮癌にて死亡。血液疾患なし。

既往歴：35歳時虫垂切除術。輸血歴、飲酒歴なく、常用薬もない。

現病歴：昭和54年11月（49歳時）近医にて貧血を指摘され鉄剤の投与を受けたが改善がみられず、昭和55

年3月当科に紹介となった。当科初診時血清 IgA が 4,710mg/dl と単一峰状に増加しており、かつ骨髄有核細胞中に骨髄腫細胞を27%認め、さらに血清の免疫電気泳動図（Fig. 1）の所見より IgA- κ 型多発性骨髄腫と診断した。以後外来にて cyclophosphamide と prednisolone による cyclic therapy を施行していた。経過中肝機能検査には異常を認めず、腹部超音波検査上も肝内には異常所見を認めなかった。昭和58年7月頃より骨髄中の骨髄腫細胞の増加を認めた。そこで同年9月から翌年2月までの期間に melphalan, cyclophosphamide, vincristin, prednisolone, BCNU の併用療法（M2プロトコール）を計5回実施したところ、骨髄中の骨髄腫細胞の減少を認めた。しかし、昭和59年3月3日台所仕事中に突然右季肋部激痛が出現し、近医での腹部超音波検査上肝内に異常所見を認めた。右季肋部痛は一時軽快したが、3月10日より再び出現し、さらに3月13日より37℃台の発熱を認めたため、3月15日精査を目的として当科入院となった。経過中に腹部打撲等の外傷はなかった。

入院時現症：身長150cm、体重43kg、血圧115/60 mmHg、脈拍73回/分 整、体温36.5℃であり、著明な貧血および鼻出血を認めた。皮下出血および黄疸はなく、表在リンパ節腫脹も認めなかった。胸部では胸骨

* 信州大学医学部第2内科
 ** 信州大学医学部第1病理

Fig. 1 Immunoelectrophoresis of the patient serum on April 2, 1980 showed M-protein which reacted with anti-human IgA serum and anti-human κ type light chain serum. At-HWS: anti-human whole serum, At-IgG: anti-human IgG serum, At-IgA: anti-human IgA serum, At-M: anti-human IgM serum, At-kappa: anti-human kappa type light chain serum, At-lambda: anti-human lambda type light chain serum, CS: control serum, PS: patient serum.

叩打痛を認め、心尖部に Levine 2° の収縮期雑音を聴取したが心拡大はみられなかった。ラ音は聴取せず、肺肝境界は第5肋間であった。腹部では弾性軟の肝を右肋弓下で3横指、正中で4横指触知し、圧痛を認めた。脾および腎は触知せず、腹水も認めなかった。下腿浮腫はなく神経学的所見にも異常はみられなかった。

入院時検査所見：入院時検査所見を Table 1 に示した。尿中 Bence-Jones 蛋白は陰性であった。血沈は131 mm/1hr と亢進し、赤血球数 $229 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $3,900/\text{mm}^3$ 、血小板数 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ と汎血球減少を認めた。骨髓腫細胞は骨髓中では80%と著増していたが、末梢血中には認められなかった。T.P. 6.5g/dl, Alb. 3.5g/dl, 血清蛋白分画では β -gl. 分画の上昇を認め、免疫グロブリンは IgA が1,605mg/dl と著増していた。CRP は2+であった。肝機能検査では transaminase 値の上昇、 γ -GTP 値および Alp. 値の上昇を

Fig. 2 Abdominal ultrasonography on March 9, 1984 showed half-moon shaped hypoechoic lesion in the right hepatic lobe and a hypoechoic tumor at the posterior segment of the right hepatic lobe.

認めたが、T-Bil. 値は正常範囲であった。Hepaplastin test は72%であり、ZTT. TTT はむしろ低値を示していた。LDH は1,176mIU と著明に上昇しておりその isozyme では4, 5が増加していた。腎機能検査では血清 creatinin 値が1.1mg/dl と軽度上昇していたがその他は正常範囲であった。血清 Ca 値は6.9mEq/l と上昇していた。

腹部超音波検査 (Fig. 2) では、肝右葉外側被膜直下に hypoechoic lesion を認めた。さらに、肝右葉後区域には直径約4cm の内部エコーが不均一な病変を認め、その echogenicity は肝よりやや低下していた。

腹部 computed tomography (CT) 検査 (Fig. 3-a) では、肝右葉外側被膜直下に半月状の low density area, および肝内にもこれと同程度の CT 値の円形病変を散在性に認めた。これらの病変は60%urografin の点滴静注による造影後も enhance されなかった。

入院後経過：臨床経過を Fig. 4 に示した。第2病日、肝右葉外側被膜直下の病変に対してエコーガイド下に試験穿刺を実施した。その結果、内容物は血液のみであることが判明し、この病変は被膜下血腫と診断した。骨髓腫に対しては melphalan, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone の併用療法 (MEVP 療法) を計3クール実施した。しかし、汎血球

Table 1 Laboratory data on admission.

Urinalysis		baso.	0.0 %	Blood chemistry		Amylase	98 somogyi
protein	(-)	mono.	2.0 %	TP	6.5 g/dl	BUN	14 mg/dl
glucose	(-)	lymph.	12.0 %	Alb	56.4 %	Crtm.	1.1 mg/dl
B-J protein	(-)	myeloma cell	0.0 %	α_1	4.3 %	UA	5.4 mg/dl 1
Feces				α_2	8.0 %	Na	140 mEq/l
Occult blood	(+)	Bone marrow		β	25.8 %	K	3.5 mEq/l
ESR	131 mm/hr	NCC	47600/mm ³	γ	5.5 %	Cl	99 mEq/l
Peripheral blood		myeloma cell	80.8 %	GOT	165 KU	Ca	6.9 mEq/l
RBC	229 $\times 10^4$ /mm ³	MKC	<6.25	GPT	131 KU	P	3.0 mg/dl
Hb	7.3 g/dl	Hemostatic test		LDH	1176 mIU	Serology	
Ht	23.3 %	bleeding t.	5.0 min.	ALP	153 mIU	CRP	(2+)
Plt	2 $\times 10^4$ /mm ³	clotting t.	8.5 min.	γ -GTP	433 mIU	IgG	459 mg/dl
WBC	3.9 $\times 10^4$ /mm ³	PT	10.9 sec.	T-Bil	0.8 mg/dl	IgA	1605 mg/dl
myelo.	1.0 %	APTT	23.0 sec.	ZTT	0.3 KU	IgM	10 mg/dl
band.	25.0 %	fibrinogen	382 mg/dl	TTT	0.4 KU		
seg.	60.0 %	FDP	<8.0 μ g/dl	T.Chol	141 mg/dl	HBsAg	(-)
eosino.	0.0 %	hepaplantin test	72 %	TG	56 mg/dl	anti-HBs	(-)
				ChE	1.03 Δ PH	AFP	2.9 ng/ml
				Fe	147 mg/dl	CEA	4.8 ng/ml

減少の状態に改善はみられず、赤血球輸血、血小板輸血も併せて施行した。また、骨髄中の骨髄腫細胞数の減少もみられず、さらに第40病日頃より時にごく少数ではあるが末梢血中にも骨髄腫細胞の出現を認めるようになった。血清 IgA 値は3回の MEVP 療法により第50病日には800mg/dl 台まで低下したが、その後次第に上昇し、第80病日には1,246mg/dl となった。肝腫大は3回の MEVP 療法施行直後にはやや縮小したものの、その後再び増大した。第49病日の腹部 CT 検査 (Fig. 3-b) では、被膜下血腫の大きさは入院時と同程度でその性状に著変はみられなかったが、肝内の low density area はその数の増加、大きさの増大を認めた。肝機能検査値の推移をみると、血清 γ -GTP 値は第10病日頃より著明に上昇し以後高値を持続した。血清 Alp 値、血清 transaminase 値、血清 T-Bil. 値も第70病日頃より次第に上昇し第80病日には黄疸が出現した。全身状態は次第に悪化し第99病日心不全にて死亡した。

病理解剖所見：肝は重量1,740g で硬度は軟であり、肝表面に直径2mm 前後の灰白色腫瘍を散在性に認めた。肝の剖面 (Fig. 3-c) では右葉外側被膜下に血腫形成を示す陳旧性出血巣を認めた。また右葉後区域に直径約5cm の比較的境界明瞭な灰白色腫瘍を認め、さら

に肝内の他の部位にも直径1cm 前後の灰白色腫瘍が散在していた。組織学的 (Fig. 5-a, b) にはこれらの肝内腫瘍は異型性の強い未分化な骨髄腫細胞より形成され、肝実質を圧排していた。肉眼的には一見正常にみえた腫瘍性病変以外の部位にも類洞内および門脈域に骨髄腫細胞のびまん性浸潤を認めた。しかし炎症性細胞浸潤や amyloid の沈着は認めなかった。また小葉内に胆栓が散見された。その他、脾および腹部大動脈周囲リンパ節にも骨髄腫細胞の浸潤を認めた。

肝内に浸潤した骨髄腫細胞を PAP 法を用いて染色したところ、anti-IgA 血清および anti- κ 血清にて細胞質が染色され (Fig. 6)、この骨髄腫細胞は IgA- κ 型であることが判明した。

III. 考 案

一般に骨髄腫において骨髄腫細胞の浸潤は、脾、リンパ節、肝にみられることが多いといわれている³⁾。剖検肝に骨髄腫細胞の浸潤を認めた頻度は25~40%であるとするものが多い²⁻⁶⁾。骨髄腫細胞の肝への浸潤様式には、①肝実質内へのびまん性浸潤の型をとる場合と、②腫瘍性病変形成の型をとる場合とがあり、後者はまれであるとされている¹⁾。びまん性浸潤は組織学的には門脈域よりも類洞内にみられることが多く、肝細胞索は骨髄腫細胞により圧排され萎縮していることが多

Fig. 3 a) Abdominal computed tomography on March 15, 1984 showed half-moon shaped low density area in the right hepatic lobe and multiple hepatic tumors in the liver. b) Abdominal computed tomography on May 2, 1984 showed hepatic tumors increasing their number and size. c) View of the cut surface of the autopsied liver demonstrated a organized subcapsular hematoma and multiple solid tumors.

い⁷⁾。組織学的に肝への骨髓腫細胞浸潤を認めた症例において肉眼的に肝に腫瘤を認め得た症例の頻度は、Churg ら³⁾は14例中6例、Pasmantier ら⁴⁾は14例中3例、Marsch ら⁵⁾は9例中3例であったと報告している。そして、その腫瘤性病変は肉眼的にはよく被包化

された白色の腫瘤であり³⁾、組織学的には骨髓腫細胞の集簇で肝実質を圧迫していることが多いと報告されている⁴⁾。肝内腫瘤形成の機序に関して Marsch ら⁵⁾は、骨髓腫細胞の肝への浸潤はまず類洞内に始まり次第に門脈域に拡がり、さらに腫瘤を形成し肝実質を圧排しながらその大きさを増していくと推定している。

本症例においては剖検組織の検索で、脾、リンパ節、肝に骨髓腫細胞の浸潤を認めた。そして、肝への骨髓腫細胞浸潤については、肝実質内へのび慢性浸潤と腫瘤性病変の両型が認められた。び慢性浸潤は類洞内および門脈域にみられ、肝細胞索を圧排し、肝細胞の萎縮像を伴っていた。腫瘤性病変は肉眼的には比較的境界明瞭な灰白色腫瘤であり、その大きさは大小様々で、小さなものでは直径約0.2cm、大きなものは5.0cm程度であったが、1.0cm前後のものが多かった。そして、これらの腫瘤は組織学的には骨髓腫細胞の集簇であり、肝実質を圧排していた。一般に骨髓腫において肝内にみられる腫瘤性病変は直径1~2cm以下のものが多い²⁾とされており、本症例のように大きな腫瘤を認めることはきわめてまれである。

骨髓腫において骨髓腫細胞より成る腫瘤性病変を形成する原因として、罹病期間、骨髓腫細胞の形態、免疫グロブリン等との関係が考えられている。

骨髓腫における罹病期間は治療例においても2年前後であることが多く、早期に死亡する例が多い⁸⁾。本間ら⁹⁾は本症例と同様に肝内に多数の腫瘤を形成した骨髓腫を報告しているが、その罹病期間は7年と長期間であった。本症例においても罹病期間は4年3カ月と比較的長期間であった。前述した Marsch ら⁵⁾の説のような経過で肝内に腫瘤が形成されるとすれば、骨髓腫細胞の腫瘤形成傾向の強弱により差はあるものの、大きな腫瘤を形成するためにはある程度の期間が必要であると考えられ、本症例も腫瘤性病変の形成と罹病期間との関連性を示唆しているものと思われる。

Pasmantier ら⁴⁾は髄外腫瘤形成と骨髓腫細胞の形態との関連において、未分化なものほど腫瘤形成傾向が強いと報告している。そしてこのような傾向を示唆する症例の報告が散見される¹⁰⁻¹²⁾。しかし、一方腫瘤形成傾向と骨髓腫細胞の分化度との間には明らかな相関はなかったとする報告²⁾もある。本症例では骨髓腫細胞は異型性が強く未分化であり、Pasmantier ら⁴⁾の説のごとく強い腫瘤形成傾向を認め、骨髓腫細胞の分化度と腫瘤形成との関連を示唆するものと考えられる。

Fig. 4 Clinical course of the case.

Fig. 5 Histological findings of the solid tumors in autopsied liver showed the cluster of myeloma cells. (HE stain 100 $\times$) Inset: View of higher magnification of the hepatic tumor cells (Wight-Giemsa stain 1,000 $\times$).

Fig. 6 PAP stain of the solid tumor in autopsied liver. Cytoplasm of the myeloma cells contained IgA (A) and kappa type light chain (K). (400 $\times$).

骨髄腫を免疫グロブリン型別にみた場合、IgD 型骨髄腫において強い髄外腫瘍形成傾向を認めたとの報告がみられ^{10,13)}、その頻度は70%前後^{14,15)}とされている。これに対して IgA 型骨髄腫においては髄外腫瘍を形成することは少なく、その頻度は約10%と報告されている¹⁶⁾。本症例は IgA 型骨髄腫であり、比較的にまれな症例であると思われる。

骨髄腫において肝内の腫瘍性病変を生前に画像診断上確認し得た症例の報告は少ない。阿部ら¹⁷⁾は肝シンチにて肝内腫瘍を確認し得た肝原発髄外性形質細胞腫の1例を報告している。この症例では肝シンチ上

space occupying lesionを認め、腹腔動脈造影上 hypervascularity および tumor stain として描出され、その切除標本では骨髄腫細胞の集簇よりなる腫瘍であった。Voet ら¹¹⁾は腹部超音波検査にて肝内の腫瘍性病変を確認し得た骨髄腫を報告している。この症例では腹部超音波検査にて周囲に hypoechoic rim を伴い不均一な内部エコーをもつ echogenic lesion を認め、腹部 CT にて境界明瞭な low density area として描出され造影剤の静注でも enhance されなかった。腫瘍へのエコー下吸引生検にて未熟な骨髄腫細胞を認め、骨髄腫細胞による腫瘍と診断している。本症例の

腫瘍性病変は腹部超音波検査上 echogenicity が肝よりやや低く内部エコーが不均一であったが, hypoechoic rim はみられなかった。腹部 CT では比較的境界明瞭な low density area として描出され, 造影剤の点滴静注にてもこの病変は enhance されなかった。これらの所見から転移性肝癌, 肝膿瘍, 肝内血腫等を疑った。しかし剖検所見では骨髓腫細胞よりなる腫瘤であり, 生前の腹部超音波検査, 腹部 CT の所見からは肝病変の質的診断を下すことは不可能であった。本症例では血小板が著減し出血傾向を認めたため試験穿刺にとどめ血腫の確定診断を得たのみであった。条件がゆるせば Voet ら¹¹⁾のように腫瘤に対してエコー下吸引生検を施行すれば, 生前に確定診断が可能であったと推察される。

骨髓腫に肝被膜下血腫を合併した症例の報告は著者らの検索ではみられなかった。ただし peliosis hepatis を合併した症例の報告はみられ, 副腎皮質ステロイドの影響等がその病因として考えられている^{18,19)}。本症例では peliosis hepatis はみられず, また, 経過中外傷, 打撲等の既往もなく, さらに組織学的に血腫の被膜内には骨髓腫細胞の浸潤はみられなかった。以上より, 本症例における血腫の原因は不明である。何らかの原因で肝内に出血がおこり基礎に出血傾向があったため急速に巨大な被膜下血腫となり, 強い右季肋部痛を生じたものと考えられる。

IV. 結 語

肝内に骨髓腫細胞よりなる腫瘍性病変と巨大被膜下血腫を形成し, 画像診断上特異な所見を呈した IgA- κ 型多発性骨髓腫の 1 例を報告した。本症例は髓外腫瘤形成がまれであるとされている IgA 型骨髓腫にもかかわらず, 肝内に大きな腫瘍性病変を認めた。その成因には罹病期間が長期間であったことと, 骨髓腫細胞が低分化であり強い腫瘤形成傾向をもっていたことが関与していると考えられた。また画像診断上, 腹部超音波検査と腹部 CT にて肝内腫瘤の存在を確認できたがこの所見のみからは確定診断に至らず, その確定診断には条件さえ許せばエコー下吸引生検が必要であると考えられた。被膜下血腫の形成に関してはその基礎に出血傾向が関与していると考えられたが, その直接の原因は不明であった。

本論文の要旨は第19回日本肝臓学会東部会において発表した。

文 献

- 1) 伊藤宗元, 田村久昌, 栗林宣夫: 多発性骨髓腫における肝(脾)病変の臨床病理学的考察。臨床血液 6: 282—289, 1965
- 2) Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ, et al: Liver Disease in Multiple myeloma. Arch Intern Med 132: 195—202, 1973
- 3) Ghurg J, Gordon AJ: Multiple myeloma: Lesions of the extra-osseous hematopoietic system. Am J Clin Pathol 20: 934—945, 1950
- 4) Pasmantier MW, Azar HA: Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma, Cancer 23: 167—174, 1969
- 5) Marsch WC, Gross UM: Frequency and pathomorphology of extramedullary manifestations in plasma cell myeloma of the skeleton. Path Res Pract 163: 115—127, 1978
- 6) Kraj M, Maj S, Wronski D, et al: Solitary and multiple plasmacytoma. Acta Med Pol 23: 91—103, 1982
- 7) 川口龍介, 川畑清春, 徳田恵子: 血液疾患に際してみられる肝病変について。久留米医学会誌 41: 1229—1236, 1978
- 8) 中尾 憑: 血液疾患の薬物療法。朝倉書店, 東京, 1982, p142
- 9) 中関 定, 高橋 弘, 加藤由美子: 著明な結節性肝転移を示した多発性骨髓腫の 1 剖検例。日消会誌 78: 140—140, 1981
- 10) 清水洋三, 有森 茂: 巨大な髓外腫瘤を形成した IgD- λ 型骨髓腫の 1 例。臨床血液 22: 871—877, 1981
- 11) Voet D, Hamers J, Nachtegaele P, et al: Non excretory myeloma presenting as a liver nodule on ultrasound. Acta Clinica Belgica 38: 384—387, 1983
- 12) 矢野久子, 守永真一, 木本元治, 他: 漿膜及び広範な皮下浸潤を示した IgG- λ 型多発性骨髓腫の 1 例。臨床血液 22: 1484, 1981
- 13) 高橋浩文, 杉本正邦, 阿部重人, 他: 多発性病的骨折と髓外腫瘤による, 多彩な神経症状を呈し, 脊髄横断症状と全身性腫瘤形成をみとめた IgD-myeloma (λ 型) の一部検例。臨床血液 23: 556—557, 1982
- 14) Hobbs JR, Corbett AA: Younger age of presentation and extrasosseous tumor in IgD myelomatosis. Brit Med J 1: 412—414, 1969

- 15) Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, et al : IgD multiple myeloma. Arch Intern Med 135 : 87—93, 1975
- 16) 桜井要子, 近喰 桜, 山口克彦, 他 : IgA 型骨髄腫における腫瘍形成について. 日血会誌 44 : 473—473, 1981
- 17) 阿部 勉, 土肥博雄, 高田 昇, 他 : 巨大肝腫瘍を形成し, 多量の Bence Jones 蛋白の尿中排出をみた肝原発の髄外性形質細胞腫の一例. 臨床血液 21 : 1047—1053, 1980
- 18) Asano S, Wakasa H, Kaize S, et al : Peliosis hepatis Report of two autopsy cases with a review of literatur. Acta Pathol Jpn 32 : 861—877, 1982
- 19) 海瀬俊治, 西間木友衛, 森藤隆夫, 他 : Bence-Jones λ 型多発性骨髄腫に合併した肝ペリオーシスの 1 剖検例. 日消会誌 79 : 1173—1177, 1982

A case of IgA κ type multiple myeloma accompanied with multiple nodules and a giant subcapsular hematoma in the liver

Hidetoshi YODA, Shuichi WADA, Takeshi SODEYAMA, Yukio GIBO, Kendo KIYOSAWA,
Atsuo NAGATA, Seiichi FURUTA*, Nobuo ITOH and Masayuki NAKANO**

A case of IgA κ type multiple myeloma that had been diagnosed 5 years previously was admitted to our hospital with complaint of sever right hypochondralgia. Abdominal ultrasonography and computed tomography revealed a giant subcapsular hematoma and multiple hepatic tumors in the liver. Hepatic tumors were hypoechoic in abdominal ultrasonography and were of low density area with no enhancement by drip infusion of the contrast media in abdominal computed tomography. Autopsy was done on the 99th day after admission. The subcapsular hematoma had been organized and had no involvement of myeloma cell. Hepatic tumors were consisted of poorly differentiated myeloma cells.

The long duration of the illness and the poor differentiation of the myeloma cell were considered responsible for the tumor formation of the myeloma cell in the liver. The presenting hemorrhagic tendency might contribute to the formation of the giant hematoma in the liver.

* The 2nd Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine (Matsumoto)

** The 1st Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine (Matsumoto)