髄膜癌腫症と横断性脊髄障害を呈した 腫瘤形成性形質細胞腫の1剖検例

奈良県立医科大学神経内科

舟川 格◇ 堀川 博誠 本田 仁
寺本 純 小長谷陽子 小長谷正明
榊原 敏正 真野 行生 高柳 哲也

神戸大学医療技術短期大学

磯部 敬

奈良県立医科大学腫瘍病理学

丸山 博司 高橋 精一

TUMOR FORMING PLASMACYTOMA WITH MENINGEAL INFILTRATION AND TRANSVERSE MYELOPATHY: REPORT OF A CASE

Itaru FUNAKAWA, MD, Hirosei HORIKAWA, MD, Hitoshi HONDA, MD,
Jun TERAMOTO, MD, Yoko KONAGAYA, MD, Masaaki KONAGAYA, MD,
Toshimasa SAKAKIBARA, MD, Yukio MANO, MD and Tetsuya TAKAYANAGI, MD

Department of Neurology, Nara Medical University

Takashi ISOBE, MD

The Allied Medical Science, Kobe University

Hiroshi MARUYAMA, MD and Seiichi TAKAHASHI, MD

Department of Oncological Pathology, Nara Medical University

概要 29才, 男性。27才の時に肩甲部痛, 背部・腰部痛とともに舌の右への偏位に気付いた。その後, 胸部絞扼感, 乾性咳嗽, 下肢脱力感が出現したため, 入院。胸部X線写真で多量の胸水と左肺に円形陰影を認めた。胸部CTで左後部胸腔内の腫瘤と判明した。胸水細胞診にて異形形質細胞を証明した。血清M成分は認めず血中IgA, IgG, IgM, IgE, IgDは全て低値であったが, 尿中には κ 型のBence Jones蛋白を認めた。髄液蛋白の著明増加も認めた。舌は右へ偏位し線維束攣縮を認めた。入院後数日にしてTh5以下の横断性脊髄障害を来した。入院2ヵ月後には項部硬直も出現し, 腫瘤形成性形質細胞腫による横断性脊髄障害と髄膜癌腫症と考え, 放射線治療, 薬物治療を行なったが, 全経過14ヵ月で死亡した。剖検では肉眼的には脳硬膜・軟膜には肥厚や混濁を認めず, 頭蓋底部にも異常を認めなかった。脊髄はTh5のレベルで腫瘤により圧迫されており, その部分より下約10cmにわたって脊髄は軟らかく細くなっていた。光顕的には髄膜癌腫症と腫瘤の脊髄への圧迫壊死が判明した。舌下神経麻痺を初発とする髄膜癌腫症はまれであり, また過去に腫瘤形成性形質細胞腫による髄膜癌腫症と横断性脊髄症状の報告はない。

はじめに

悪性腫瘍の転移による横断性脊髄障害や髄膜癌腫症は今までも多くの報告がある。ところが舌下神経麻痺を初発症状とする髄膜癌腫症の報告は極めて少なく, 形質細胞腫による髄膜癌腫症の報

〔昭和59年8月23日受稿〕

本論文の要旨は第109回日本内科学会近畿地方会(昭和57年12月4日), 第111回日本内科学会近畿地方会(昭和58年9月17日)において発表した。

告もまれである。我々は歩行困難と構語障害を主訴とした腫瘤形成性形質細胞腫による髄膜癌腫症と横断性脊髄障害の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 29才，男性，会社員（ID-0433659）。

主訴： 歩行困難，構語障害。

家族歴： 胃癌（母方の祖父）。

既往歴： 帯状ヘルペス（26才）。

現病歴： 昭和56年12月，両側の肩甲部痛と運動後の背部痛および腰痛が出現した。昭和57年1月15日に舌が動きにくく，舌の右への偏位に気付いた。半月後より体動時の胸部絞扼感と乾性咳嗽が出現。その後両下肢の感覚鈍麻と脱力感に気付く，昭和57年2月9日奈良県立医科大学神経内科に入院した。

入院時現症： 栄養状態は不良，体温は37.0℃

血圧100/40mmHg，脈拍124回/分，整。左肺で呼吸音が低下。心雑音はなく，腹部には異常所見を認めず，リンパ節は触知しなかつた。

神経学的所見： 見当識は良好であつた。舌は萎縮し，線維束攣縮と右への偏位を認めた。四肢の筋緊張は正常であつた。筋力は左下肢で中等度の低下を認めた。独歩は可能であり，つま先歩き，踵歩きも行なえたが，跳躍は不可能であつた。深部反射は正常ないし軽度低下し，病的反射は陰性であつた。左下肢の表在知覚の低下を認めた。

検査所見： 表1に血液，尿，髄液，骨髓穿刺の検査結果を示す。末血所見は正球性正色素性貧血で異常細胞は認めなかつた。血沈は1時間値22mmと軽度亢進。総コレステロールは86mg/dl，総蛋白は5.3g/dlと低値で，血清IgA，IgG，IgM，IgE，IgDは全て低値で，M成分は認めなかつた。尿中にはβ-γ位にBence Jones蛋白を認めた。腰椎穿刺に

表1. 入院時検査成績

CBC		Serum Protein		Bone Marrow Picture	
RBC	303 X 10 ⁴ /μl	T-Protein	5.3 g/dl	NCC	not counted
Ht	27 %	A/G	2.66	myelobl.	0
Hb	9.0 g/dl	Alb.	72.7 %	promyelo.	0
WBC	7400/μl	α1-glob.	4.0 %	myelo.	0.4
myelocyte	1 %	α2	9.9 %	meta.	0
metamyelocyte	0 %	β	8.3 %	band	7.6
stab	4 %	γ	5.2 %	segment	40.4
segment	52 %	IgA	13.4 mg/dl	eosino.	0
eosino.	0 %	IgG	340.1 mg/dl	baso.	0
baso.	1 %	IgM	15.4 mg/dl	lympho.	32.0
lympho.	31 %	IgE	25+ IU/ml	mono.	7.6
mono.	11 %	IgD	not detected	reticulo.	2.0
plasma	0 %	C3	74.3 mg/dl	erythro.	2.4
platelet	118 X 10 ³ /μl	C4	29.3 mg/dl	plasma	7.6
reticulocyte	12 %	β2-microglobulin	12.7 ng/l		
Bleeding Time	2.5 min	Serological Study			
Coagulation Time	15.0 min	RA	(-)		
PT	12.9 sec	CRP	(-)		
PTT	45.4 sec	ASLO	1:<40		
Fibrinogen	662 mg/dl	ASK	(-)		
FDP	(-)	Wa-R	(-)		
ESR	22 mm/1hr 61 mm/2hr	Urinalysis			
Blood Chemistry		pH	6		
T-Bil	1.0 mg/dl	protein	(++)		
TTT	0.2 MU	sugar	(-)		
ZTT	0.3 KU	keton body	(-)		
Al-P	4.1 KAU	Feces			
Amylase	135 U/l	occult blood	(-)		
GOT	21 Iu/l	Cerebrospinal Fluid			
GPT	15 Iu/l	clour	Xanthochromic		
LDH	386 Iu/l	initial pressure	225 mmH ₂ O		
Ch-E	0.46 ΔpH	Queckenstedt test	normal		
LAP	65 Iu/l	cell count	60/3		
γ-GTP	14 mu/ml	M/P	59/1		
BUN	24 mg/dl	protein	1950 mg/dl		
Creatinine	1.5 mg/dl	sugar	60.6 mg/dl		
Uric Acid	7.1 mg/dl	Cl	123 mEq/l		
Fast Blood Sugar	109 mg/dl	Pleural Effusion			
T-Chol	86 mg/dl	clour	Xanthochromic		
Na	137 mEq/l	specific gravity	1.024		
K	4.2 mEq/l	Rivalta test	(+)		
Cl	101 mEq/l	protein	3.09 g/dl		
Ca	10.8 mg/dl	sugar	132.2 mg/dl		
P	4.2 mg/dl	Cl	107 mEq/l		
Fe	104 μg/dl				
TIBC	279 μg/dl				
CEA	0.8 ng/ml				
α-FP	(-)

て脳脊髄液は初圧が225mmH₂OでQueckenstedt試験は正常であつた。外観はキサントクロミーで蛋白は1950mg/dlと著増。細胞数は60/3で、うち単核球が59/3で、異常細胞は認めなかつた。昭和57年3月22日に行なつた腰椎穿刺では初圧180mmH₂Oで4.5ml採取後の終圧は75mmH₂Oであつた。Queckenstedt試験では圧の上昇を認めなかつた。このときの蛋白は1760mg/dlであつた。3月30日にはかろうじて約2mlの脳脊髄液が得られたが、髄液のIgAは5.9mg/dl、IgGは121.8mg/dlでIgGが著明に増加していた。また特異抗血清によりBence Jones蛋白の存在が疑われた。昭和57年2月17日に行なつた胸骨骨髓穿刺ではhypoerythroid marrowという所見以外特記すべき事項はなかつた。形質細胞は7.6%と比率が高いが異型細胞は認められなかつた。骨髓クロット標本は作製しなかつた。再検した胸骨骨髓穿刺はdry tapであつた。なお頭蓋単純レントゲン写真で骨破壊像は認めなかつた。入院時の胸部レントゲン写真では多量の胸水と左第一弓の少し上に円形の異常陰影を

図1. 胸部レントゲン写真。左第1弓の上に円形の陰影を認める。

認めた(図1)。この異常陰影は全身CTスキャンで左後部胸腔内の球形の腫瘤と判明した。さらに胸水細胞診にて、核構造物が粗糙で一部は核分裂像も見られる異型形質細胞を認め(図2)、蛍光抗体法でこの細胞質は抗κに対して陽性を示した。胸水蛋白は3.1g/dl、リバルタ反応が陽性で浸出液であつた。昭和57年4月21日の胸水中にBence Jones蛋白が証明された。これは後日κ型であることが判明した。

入院後経過(図3): 入院後数日でTh5以下の横断性脊髄障害に陥つた。すなわちこのレベル以下の筋力消失、全知覚消失、深部反射の消失、筋緊張の低下、両便失禁が次々に出現した。さらに発汗状態に明瞭な境界があり、このレベルより上位の皮膚は湿潤で、下位の皮膚は乾燥していた。この横断性脊髄障害は後述する治療には反応しなかつた。舌の偏位の方法は一定せず昭和57年1月、3月下旬、4月中旬、5月から8月下旬までは右に偏位を示した(図4)。2月、3月中旬、8月下旬は舌に偏位を生じなくなり、その間2月に一度左に偏位を示した。挺舌は入院後しだいに困難となり、2月下旬には歯列を越えることができなくなつた。3月上旬には線維束攣縮、萎縮が著明となり舌の動きは著しく制限され、挺舌を行なおうとしてもかすかに舌が動くのみの状態となつた。3月下旬には萎縮も非常に軽度となつた。4月になると少し増悪してきたが、5月以後徐々に萎縮

図2. 胸水細胞診(パパニコロ染色, ×400)。異型形質細胞を認める。核分裂像も見られる。

図 3. 臨床経過および治療

図 4. 舌は萎縮し、右に偏位を示している。(昭和57年 5月)

は改善し、11月には萎縮・線維束攣縮は共に消失し、挺舌時に偏位を認めず、動きも完全に正常に戻っている。

昭和57年2月中旬から3月中旬には左顔面神経麻痺、2月下旬には左顔面の知覚鈍麻が出現した。この第V、第VII脳神経症状は一過性であった。項部硬直は入院当初には認められなかったが、3月23日より出現し、これは治療に反応しなかった。なお、経過中レントゲン写真上、右大腿骨と右肩

甲骨に打ち抜き像が出現した。

検査結果と臨床症状より「形質細胞腫がTh5レベルで硬膜外より脊髄を圧迫し、一方で髄膜癌腫症として、第V、VII、XII脳神経症状を呈した」ものと考え、放射線治療と薬物治療を行なった。放射線治療として脳底部に2000rad、左肺円形陰影とTh5を中心とする胸髄に4000radのLinacを照射した。このため入院時に認めた左肺野の異常陰影はX線像上消失した。薬物治療としては全期間中にステロイドを使用し、9月11日、10月4日、10月19日、11月8日、11月28日に計5回VENP療法を行なった。すなわちvincristine 3mgを1日間、cyclophosphamide 100mg/日を4日間、procarbazin 150mg/日を4日間、prednisolone 30~60mg/日を4日間投与した。またmelphalan 2mg/日を昭和58年1月13日から1月25日まで投与した。picibanilは0.2KEから始め5.0KEまで計30回投与した。末期には肋骨に沿う多数の腫瘍と鼠径リンパ節転移が出現したが、2月7日急性呼吸不全にて死亡した。全経過は14カ月であった。

剖検所見： 解剖は死亡4時間後に行なった。身長163cm、体重42.5kg、やせが著明。右側に1500ml、左側に1000mlの胸水、200mlの腹水を認めた。肺は両側軽度のうつ血所見を認めた。肉眼的に両

側胸壁，肺門部リンパ節，右第4，第5肋骨，右鼠径リンパ節，腸間膜，右大腿骨，左肺下部に転移巣を認めた。脊椎周囲，脊柱管内にも母指頭大の腫瘍が多数認められた。組織学的には肝に中心性壊死，脾に軽度の赤芽球系の髄外造血所見を認め，傍気管リンパ節には乾酪壊死が確認され，活動型の結核が示唆された。骨髄脱灰標本では，骨髄成分は正常に保たれていたが，骨髄外からの腫瘍細胞の浸潤が認められた。

脊髄は脊柱管内の腫瘍により圧迫され，Th5以下約10cmにわたり，細く，軟らかく，やや褐色調を呈し，壊死に陥っていた。硬膜と腫瘍の剝離は容易で，硬膜に混濁や肥厚は認められなかった。

脳重量は1190gで肉眼的には著変を認めなかった。大脳表面の混濁や軟硬膜に肥厚に認めなかった。

図5. 脊椎周囲の腫瘍(H-E染色，×400)。胸水細胞診と同じ異型形質細胞が多数認められる。

図6. 胸髄(壊死部)の断面像(K-B染色，×2.5)。脊髄実質はcysticな変化に陥っている。

た。頭蓋底にも癌の浸潤を思わせる所見は認めなかった。

図5は脊椎周囲にあつた腫瘍の一つをヘマトキシリン-エオジン染色で見たものである。腫瘍形成性の形質細胞腫で，腫瘍境界は膠原線維で囲まれていた。壊死に陥つた胸髄の横断面のKlüver-Barrera染色では，脊髄実質はcysticな変化に陥っており(図6)，astrocyte, microgliaの浸潤が著明であつた。また軟膜には腫瘍細胞の浸潤が認められた。この軟膜への浸潤は大脳，脳幹部にも認められた(図7)。第12脳神経のperineuriumにも腫瘍細胞の浸潤が認められ，髄鞘は菲薄化していた(図8)。圧迫部位より上位の脊髄では後索と脊

図7. 前頭葉(H-E染色，×100)。軟膜への腫瘍細胞の浸潤が認められる。

図8. 右舌下神経(H-E染色，×400)。Perineuriumへの腫瘍細胞の浸潤が認められる。

髄小脳路が海綿状変化に陥り上行性変性を示唆していた。

考 案

本例は歩行困難、構語障害を主訴として来院した29才、男性で、不可逆性の横断性脊髄障害が出現。検査所見として、尿蛋白の β - γ 位にBence Jones蛋白 κ 型を認め、胸水にも異型形質細胞を証明した。ところが血清中にはM成分を認めず、免疫グロブリンは全て低値であつた。一方、右大腿骨と右肩甲骨にレントゲン写真上、打ち抜き像が出現した。

骨髄腫の増殖形式としては、多発性骨髄腫、孤立性骨髄腫、骨髄外腫瘤形成性骨髄腫、形質細胞白血病、原発性骨髄外形質細胞腫が知られている¹²⁾。本例は異型形質細胞が多数の腫瘤を形成し、骨髄穿刺、剖検時の骨髄所見より腫瘤形成性形質細胞腫と診断された。剖検にて横断性脊髄障害は腫瘤の脊椎管内転移による胸髄への圧迫によって出現し、脳神経症状は髄膜癌腫症による障害と考えた。

骨髄腫は一般に脳神経症状を合併することはまれであると言われている。

小林ら⁹⁾は、多発性骨髄腫によりCollet-Sicard症候群を呈した50才の女性例を報告している。Gardner-Thorpe⁸⁾は斜台に発生し、左舌下神経麻痺を呈した形質細胞腫を報告している。一方Silversteinら⁴⁾によると277例の骨髄腫の中で脳神経症状を呈したものは3例で、そのうちわけは第VI脳神経障害、第III、IV、VI脳神経障害、第VII～XII脳神経障害であつた。Clarke⁷⁾は頭蓋底の骨髄腫25例中、脳神経のうちで障害されやすい部位は第VI、第VIII、第V脳神経が多く、他の脳神経はまれであると述べている。これらの症例は骨髄腫細胞が脳神経へ直接浸潤、あるいは周囲組織への高度の浸潤により近隣の脳神経を巻き込んだために脳神経症状が生じたものである。しかし我々の症例では頭蓋底部に転移あるいは骨破壊は証明されなかつた。そのため腫瘍細胞の髄膜癌腫症の部分症状として脳神経症状が起こつたものと考える。

Littleら⁹⁾、Olsonら¹⁰⁾によると髄膜癌腫症を呈

した悪性腫瘍は乳癌が最も多く、次いで肺癌、リンパ腫で、多発性骨髄腫は含まれていなかった。Lesseら¹¹⁾は癌で死亡した595例のうち86例に髄膜への浸潤を認め、多発性骨髄腫によるものは5例であつたと述べている。

髄膜癌腫症の脳神経症状はLittleら⁹⁾の報告では29例中21例に認められ、その中では第VII脳神経障害が12例と最も多く、次いで第V脳神経障害の8例で、第XII脳神経障害は4例に認められた。Olsonら¹⁰⁾の報告では、50例中47例に脳神経障害が認められ、この中ではIII、IV、VI脳神経障害が35例で最も多い。XII脳神経障害は10例に認められた。しかし組織学的に脳神経へ腫瘍細胞の浸潤を確認したのは10例であつた。Maldonadoら⁵⁾の症例は、末期に左第VII脳神経症状を呈しているが、その原因については述べられていない。しかし剖検にて頭蓋骨に腫瘍が浸潤しておらず、髄膜への腫瘍細胞の著明な浸潤から考えて髄膜癌腫症の脳神経障害と考える。

我々の症例のように舌下神経麻痺を主症状として発症した悪性腫瘍は、文献上極めて少ない。Rubinstein¹²⁾は悪性腫瘍の頭蓋内転移の初発徴候として舌下神経麻痺を来したものの7例を報告している。その原発巣はHodgkin病2例、白血病1例、リンパ腫1例、肺癌3例で全例に髄膜への腫瘍細胞の浸潤を認めている。本邦では小田ら¹³⁾の胃癌にて舌下神経麻痺を呈した症例が報告されており、剖検にて髄膜癌腫症の所見が確認されているが、形質細胞腫によるものは我々が調べ得た限りにおいて報告がない。Maldonadoら⁵⁾は硬膜に形質細胞が浸潤するものは少ないと述べている。我々の症例も、硬膜には肉眼的にも組織学的にも形質細胞の浸潤は認められなかつた。

ところで本例では胸髄レベルで横断性脊髄障害も出現した。原因は剖検所見から、腫瘤が脊髄を圧迫したことによると考えられる。その部分を切断すると、粥状壊死物質が流れ出し、組織学的にもcysticな変化を来しており、圧迫壊死に陥っていた。また圧迫部位より上位の脊髄の横断面では、後索と脊髄小脳路が海綿状変化に陥り、上行性変

化が出現したものと考えられた¹⁴⁾。Clarke¹⁵⁾は多発性骨髄腫の約20%に脊髄圧迫が見られると述べている。荒木¹⁴⁾によると、355例の脊髄硬膜外転移のうち、多発性脊髄腫は10例(2.8%)である。本例は胸髄への腫瘤の圧迫があり、頻度的には最も一般的な部位への転移があつた¹⁴⁾¹⁶⁾。

本例の原発巣は、入院時の胸部レントゲン写真、胸部CTにて、左胸腔内に球形の腫瘤が存在し、胸水中から異型形質細胞が証明されたこと、また骨髄穿刺にて骨髄腫を疑わせる所見がなかつたこと、剖検時の骨髄標本にも悪性細胞は認められなかつたことを考えると、胸腔内に原発し、それが脊椎管内に転移し、脊髄を圧迫、また同時に髄膜癌腫症を引き起こしたものとするのが妥当であろう。いずれにしても我々が調べ得た限りでは、この症例のように胸腔内に腫瘤を形成した形質細胞腫は見い出せなかつた。また、形質細胞腫による髄膜癌腫症や、横断性脊髄障害の症例の報告は極めて数少ないものであつた。

結 語

1) 脳神経症候と横断性脊髄障害を主徴とする腫瘤形成性形質細胞腫を報告した。

2) 脳神経症候として、末梢性舌下神経障害を初発とし、経過中に一過性の顔面神経障害、三叉神経障害も出現した。

3) 剖検所見より脳神経症候は髄膜癌腫症の部分症状、横断性脊髄障害は腫瘤の脊髄への圧迫によるものと考えた。

4) 腫瘤形成性形質細胞腫が、髄膜癌腫症と横断性脊髄障害を呈した症例は、本例が最初である。

謝辞 本症例を病理組織学的に御検索いただきました本学腫瘍病理学の牧野剛緒先生、小西陽一教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Remigo PA and Klaum A: Extramedullary plasmacytoma of stomach. *Cancer* 27: 562, 1971.
- 2) 三好和夫編: 骨髄腫のすべて。初版, 南江堂, 東京, 1978, p77.
- 3) 小林逸郎, 榎田雅夫: 多発性骨髄腫により Collet-Sicard 症候群を呈した 1 剖検例. *臨床神経* 21: 87, 1981.
- 4) Silverstein A and Doniger DE: Neurologic complications of myelomatosis. *Arch Neurol* 9: 534, 1963.
- 5) Maldonado JE, et al: Meningeal myeloma. *Arch Intern Med* 126: 660, 1970.
- 6) Alexander MP, et al: Solitary plasmacytoma producing cranial neuropathy. *Arch Neurol* 32: 777, 1975.
- 7) Clarke E: Cranial and intracranial myelomas. *Brain* 77: 61, 1954.
- 8) Gardner-Thorpe C: Presumed plasmacytoma of clivus producing isolated hypoglossal nerve palsy. *Brit Med J* 2: 405, 1970.
- 9) Little JR, et al: Meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 30: 138, 1974.
- 10) Olson ME, et al: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 30: 122, 1974.
- 11) Lesse S and Netsky MG: Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. *Arch Neurol Psychiatry* 72: 133, 1954.
- 12) Rubinstein MK: Cranial mononeuropathy as the first sign of intracranial metastases. *Ann Intern Med* 70: 49, 1969.
- 13) 小田健一郎, 他: 舌下神経単麻痺を主徴とした胃癌の頭蓋内転移. *神経内科* 8: 372, 1978.
- 14) 荒木淑郎, 岡本定昭: 転移性脊髄腫瘍. *神経内科* 2: 221, 1975.
- 15) Clarke E: Spinal cord involvement in multiple myelomatosis. *Brain* 79: 332, 1956.
- 16) Snyder LJ and Wilhelm SK: Multiple myeloma with spinal cord compression as the initial finding. *Ann Intern Med* 28: 1169, 1948.