

頭皮下腫瘍を契機に診断された多発性骨髄腫の2症例

大竹安史、瀬尾善宣、佐藤憲市、村元恵美子、鈴木聡、杉尾啓徳、
尾崎義丸、高梨正美、伊東民雄、堀田隆史、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター、公益財団法人 北海道脳神経疾患研究所

Multiple Myelomas Presenting with Massive Protruding Tumor in Cranial Vault: A Report of Two Cases

Yasufumi OHTAKE, M.D., Yoshinobu SEO, M.D., Ken-ichi SATO, M.D., Emiko MURAMOTO, M.D.,
Satoshi SUZUKI, M.D., Hironori SUGIO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Masami TAKANASHI, M.D.,
Tamio ITO, M.D., Takashi HOTTA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Abstract

We experienced 2 cases of multiple myelomas with massive protruding tumor in cranial vault which is rarely reported previously as a primary symptom.

Case 1: A 89-year-old woman visited the department of neurosurgery of our hospital with a subcutaneous mass in the left parietal region. MR imaging demonstrated a smooth marginal tumor with a maximum diameter of 5 cm which was well enhanced by contrast media of Gadolinium. Examinations revealed multiple bone lesion, hyperproteinemia, and elevation of serum immunoglobulin G. These finding suggested that the diagnosis was multiple myeloma. She was transferred to a department of hematology for further examination.

Case 2: A 52-year-old woman visited the department of neurosurgery of our hospital with a subcutaneous mass in the left forehead. MR imaging demonstrated smooth marginal multiple tumors with a maximum diameter of 7 cm which was well enhanced by contrast media of Gadolinium. Further examinations revealed multiple bone lesions, urinary Bence Jones protein, which suggested multiple myeloma. Surgical removal of the tumor was performed for diagnosis and cosmetic improvement for large intracranial tumor. Histopathological examination revealed multiple myeloma and afterwards she was transferred a department of hematology for treatment.

In general, patients with multiple myeloma are more likely to visit the department of orthopedics for lumbar pain. Some patients, however, may visit the department of neurosurgery for massive protruding tumor in cranial vault as we experienced.

Chemotherapy is regarded as first-line therapy, but surgery should be done depending on the situation.

Key word: multiple myeloma, skull tumor, Bence Jones protein

要 約

多発性骨髄腫が頭蓋骨を原発にすることは稀であり、またその頭皮下腫瘍により診断されることも稀である。今回、著者らは、比較的大きな頭皮下腫瘍により発見、診断された多発性骨髄腫を2例経験したので報告する。

症例1：89歳、女性。平成22年1月、左頭頂部の腫瘍を自覚し当院外来を受診した。MRIにて均一に造影される最大長径5cmの辺縁整な腫瘍を認めた。頭蓋骨以外にも多発性骨腫瘍を認め、総蛋白・ γ グロブリンの上昇を認めた。多発性骨髄腫が疑われ、内科へ転院した。

症例2：52歳、女性。平成22年3月、左前額部の頭皮下腫瘍に気づき当院外来を受診した。MRIにて頭蓋骨に多発性の辺縁整で均一に造影される腫瘍を認めた。頭部の腫瘍は最大長径7cmで、全身に多発性の骨腫瘍を認めた。尿中Bence Jones蛋白を認め多発性骨髄腫を疑った。組織診断目的及び腫瘍が巨大なため、化学療法の奏功性に疑問があることから腫瘍減量を目的に摘出術を行った。病理所見により多発性骨髄腫と診断した。術後内科へ転院となり治療を開始した。

上記2症例のように、多発性骨髄腫は腰痛などで整形外科を受診することが多いものの、頭部皮下腫瘍を呈し脳外科を受診することも考えられ、他の頭蓋骨腫瘍と鑑別を要する。

治療の第一選択は化学療法であるが、状況に応じては治療・診断のために外科的加療を必要とすることもありうると考えられた。

はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、骨髄にて形質細胞が腫瘍性に増殖し、免疫グロブリン異常や、全身の骨に溶骨性病変等を呈する疾患である。脳神経外科臨床上、頭部外傷やスクリーニングとして頭部単純写真を撮影し、incidentalにpunched out lesionと表現される、骨溶解性病変を発見することはしばしば経験する。しかし、頭皮下に腫瘍を形成し脳神経外科を受診し、頭蓋骨腫瘍などとの鑑別を要し、診断に至る症例は稀である¹⁾。今回、頭皮下の腫瘍を主訴に当院を受診し精査したとこ

ろ、多発性骨髄腫の診断に至った2症例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例1 89歳、女性

主訴：左頭頂部の皮下腫瘍

現病歴/経過：平成22年1月、左前頭部が柔らかく腫張しているのを自覚し、その後徐々に突出してきた。同月近医を受診し腫瘍性病変を指摘され、精査加療目的に当院に紹介となった。

既往歴/家族歴：高血圧、脂質異常症

入院時現症：意識清明で明らかな神経学的所見は認めなかった。右大腿部と左肩に圧痛があった。左前頭部に無痛性の弾性軟な膨隆を認めた。発赤、熱感は伴っていなかった。

入院時検査所見：末梢血にて軽度の正球性正色素性貧血 (Hb 10.1g/dl)、高タンパク血症 (TP 10.1g/dl, γ -globulin 42.9%)、及び低アルブミン血症 (Alb 2.9mg/dl) を認めた。腫瘍マーカーはSCCが1.6ng/mlとごく軽度上昇していたが大きな異常は認めなかった (Table 1)。

	【CBC】	【Biochemistry】	【腫瘍マーカー】	【Urinalysis】	【感染症】				
WBC	8720/ μ l	TP	10.1 g/dl	CEA	1.1 ng/ml	比重	1.013	HBs Ag	(-)
RBC	334×10^4 / μ l	Alb	2.9 b/dl	CA 19-9	8.3 U/ml	Glu	(-)	HCV Ab	(-)
Hb	10.1 g/dl	T.Bil	0.8 mg/dl	AFP	2.5 ng/ml	Pro	(\pm)		
Hct	32.9 %	AST	17 IU/l	SCC	1.6 ng/ml	潜血	(-)		
MCV	99 fl	ALT	19 IU/l	CA 15-3	5.5 U/ml	Bil	(-)		
MCH	30.2 pg	LDH	166 IU/l			pH	7.5		
MCHC	30.7 g/dl	γ -GTP	81 IU/l			RBC	< 1/HPF		
Olt	34.2×10^4 / μ l	ALP	315 IU/l			WBC	< 1/HPF		
		BUN	17.5 mg/dl						
		Cre	0.87 mg/dl						
		ChE	221 IU/l						
		CPK	26 IU/l						
		Tchol	210 mg/dl						
		Na	137 mEq/l						
		K	3.6 mEq/l						
		Cl	100 mEq/l						
		Ca	8.4 mg/dl						
		CRP	5.79 mg/dl						

Table 1 CBC and Biochemistry data of Case 1

画像所見：頭部単純撮影にて左頭頂骨及び、左前頭骨に骨陰影の欠損を認めた。CTにて左頭頂骨には、骨全層に渡り、髄膜肥厚、皮下進展を伴う2.8×4.3×4cmの腫瘍性病変を認めた。左前頭骨には外板は保たれ、骨内に限局する1×1cmの腫瘍性病変を認めた。MRIではT1強調画像、T2強調画像ともに等～低信号を呈していた。腫瘍はT1強調画像でガドリニウム造影剤により均一に増強され、境界明瞭で辺縁整であった。また、左前頭葉を軽度圧迫

する所見はあるものの脳実質内に病変は認められなかった。^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィでは、頭部の腫瘍性病変、四肢の長管骨に強い集積を認めた (Fig. 1)。

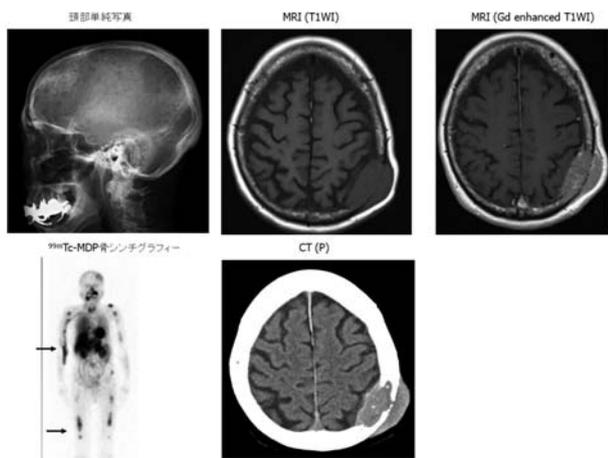


Fig. 1 Plain skull radiographs shows an osteolytic lesion in frontal bone and parietal bone. MRI shows an iso-low intensity mass on T1 weighted images in parietal bone, and well enhanced by Gd DTPA. ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy shows multiple lesion on skull bone and tubular bone.

入院後経過：上記画像所見より好酸性肉芽腫 (eosinophilic granuloma) や、悪性腫瘍の骨転移などが鑑別に挙げられたが、多発性の骨病変があること、血液生化学検査にて貧血及び高 γ -globulin血症を認めることより、多発性骨髄腫が第一に考えられた。さらなる精査加療目的に血液内科へ転院となった。血液内科にて骨髄穿刺が行われ形質細胞が36.0%、血清 IgG 6671mg/dl, IgA 44mg/dl, IgM 25mg/dl、四肢に溶骨性病変を認め多発性骨髄腫と診断された。MP療法 (メルファラン・プレドニゾン併用療法) を施行後、bortezomib (Velcade[®]) を使用された。また骨病変に対しゾレドロンート (ゾメタ[®]) も併用した。化学療法は著効し、1か月後の骨髄穿刺にて形質細胞は3%、IgG 2880mg/dlと著明に減少した。しかし、両側の急性肺炎、急性腎不全を併発し透析導入となった。その後一時状態安定していたが、当院初診より3か月後、突然の心肺停止あり急性心筋梗塞の疑いにて死亡した。

症例2 53歳、女性

主訴：左前頭部の腫脹

現病歴/経過：平成22年1月初旬より左前頭部が柔らかく

腫脹しているのに気が付いた。徐々に増大し、突出してきたため、同年3月、近医脳神経外科を受診した。MRIにて脳腫瘍を疑われ当院紹介となり、同月当院入院となった。既往歴/家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：左前頭部に無痛性の弾性軟な膨隆を認めた。発赤、熱感は伴っていなかった。左眼球の軽度突出 (4.0mm) を認め、左眼圧の軽度上昇も伴っていた (右14mmHg, 左21mmHg)。左眼球の上転が軽度制限されていた以外に神経学的欠損症状は認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査で貧血は認めず、腎障害や、腫瘍マーカーの上昇など大きな異常所見は認めなかった。尿検査では軽度の蛋白尿を認めた (Table 2)。

	【CBC】	【Biochemistry】	【腫瘍マーカー】	【Urinalysis】	【感染症】
WBC	4800 / μ l	TP 6.9 g/dl	CEA 1.2 ng/ml	比濃 1.013	HBs Ag (-)
RBC	372×10^4 / μ l	Alb 4.3 b/dl	CA 125 6.9 U/ml	Glu (-)	HCV Ab (-)
Hb	11.7 g/dl	T.Bil 00.5 mg/dl	AFP 2.6 ng/ml	Pro (±)	
Hct	34.8 %	AST 24 IU/l	SLX 12.4 U/ml	潜血 (-)	
MCV	94 fl	ALT 28 IU/l	CA 15-3 5.5 U/ml	Bil (-)	
MCH	31.5 pg	LDH 186 IU/l	PIVKA 21 mAU/ml	pH 7.5	
MCHC	33.6 g/dl	γ -GTP 43 IU/l	STN 40.8 U/ml	RBC <1/HPF	
plt	19.3×10^4 / μ l	ALP 363 IU/l	BCA225 36 U/ml	WBC <1/HPF	
		BUN 13.0 mg/dl			
		Cre 0.63 mg/dl			
		ChE 336 IU/l			
		CPK 50 IU/l			
		T.chol 175 mg/dl			
		Na 144 mEq/l			
		K 4.0 mEq/l			
		Cl 107 mEq/l			
		Ca 9.0 mg/dl			
		CRP 0.09 mg/dl			

Table 2 CBC and Biochemistry data of Case 2

画像所見：頭蓋単純撮影にて左前頭骨、側頭骨、頭頂骨に骨陰影の欠損を認めた。CTでは全層にわたる骨破壊があり、皮下進展を伴う病変が4個認められた。最大のものは眼窩から側頭骨にかけて6.7×7.0×4.5cmの腫瘍性病変と4.8×4.7×4.9cmの腫瘍性病変が近接して存在していた。左右の頭頂骨にも1cm程度の病変が一つずつ認められた。MRIではT1強調画像で等信号を呈し、T2強調画像で等信号から内部にやや高信号を呈する所見であった。腫瘍は、T1強調画像でガドリニウム造影剤により均一に増強された。腫瘍の境界は明瞭で辺縁整であった。左前頭葉を強く圧迫する所見があり、約9mmのmid line siftを伴っていた。脳実質との境界は明瞭で、硬膜は保たれていると考えられた。^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィで、頭部の腫瘍性病変、第6胸椎椎弓、左第10肋骨、両側仙骨外側部、左大腿骨に強い集積を認めた。血管造影で強い腫瘍濃染像を認めた。これはOphthalmic arteryからのRecurrent meningeal arteryを介する血流、浅側頭動脈、中硬膜動脈、後頭動脈からの血流と考えられた (Fig. 2)。

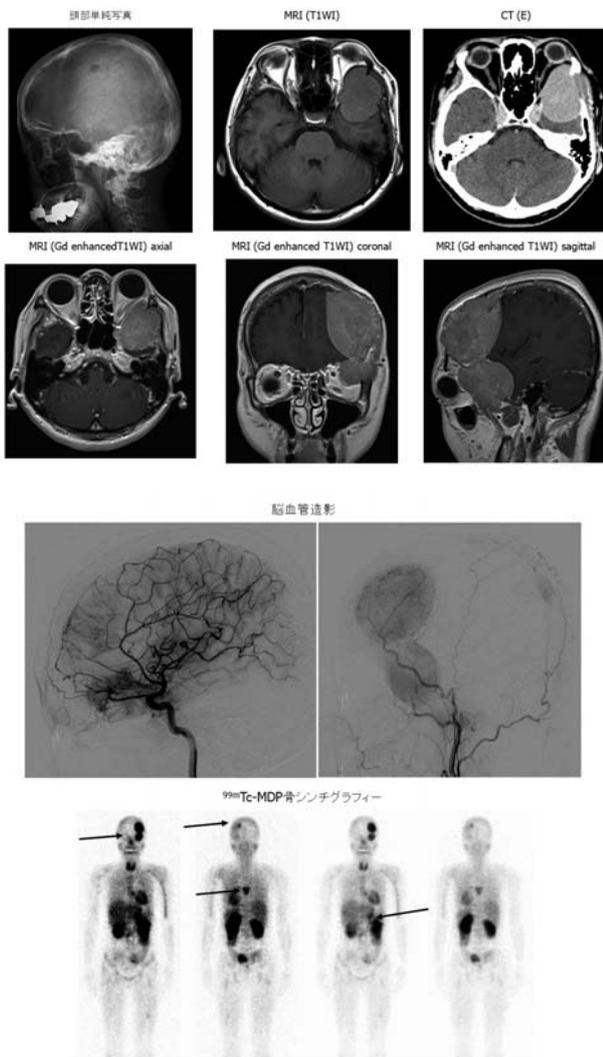


Fig. 2 Plain skull radiographs shows an osteolytic lesion in frontal bone, temporal bone, and parietal bone. MRI shows an iso intensity mass on T1 weighted images in temporal and frontal bone, and well enhanced by Gd DTPA. Left external and internal carotid angiography shows the superficial temporal artery, middle meningeal artery, occipital artery, and recurrent meningeal artery feeding the tumor. ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy shows multiple lesion on thoracic vertebra, skull bone, and rib bone.

入院後経過：MRIなどの画像所見からは鑑別は困難であったが、尿中及び血清よりλ型Bence Jones蛋白が検出され、多発性骨髄腫を疑った。治療方針について血液内科と協議を行った。組織診断目的及び、腫瘍が巨大なため化学療法の奏功性に疑問があることから、腫瘍減量を目的に外科的摘出術を施行する方針とした。

手術所見：側頭筋と腫瘍は軽度癒着していた。性状はゼラチン様、赤黄白色、弾性軟であった。術中迅速病理診断も提出し、形質細胞腫との診断であった。硬膜に癒着し、側頭骨にbone bridgeができており、これより下方の腫瘍は易出血性で激しい出血があった。これは、artery of foramen rotundum及びophthalmic arteryからの、recurrent meningeal arteryのfeedingによるものと考えられた。また観察する限り、硬膜の破損はなく頭蓋外病変であると考えられた。側頭部の腫瘍をある程度摘出した時点で約2000mLの出血があり、圧迫止血し摘出を終了した。一部腫瘍は残存したものの、減圧・腫瘍減量効果は十分と考え閉創した。骨欠損部はtitanium mesh plateで被覆した。病理所見：Hematoxylin and Eosin染色 (HE染色) では、plasmacytoid cellの密な増殖像を認め、既存の構造は消失していた。免疫染色の結果CD79a陽性～弱陽性、lambda陽性、kappa陰性を示し、clonalityが見られた。Plasma cell myeloma/Plasmacytomaの診断であった。術後経過及び診断：術後経過は良好であり、術後10日で自宅退院となった。術後眼球突出の改善を認めた (Fig. 3)。

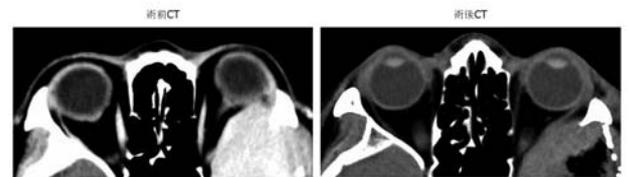


Fig. 3 CT scan shows after operation, exophthalmos was improved, comparing with preoperation.

その後、後療法を行うために血液内科へ治療目的に転院となった。骨髄穿刺を行った結果、plasmacellは4%程度であったが核異型を認めた (染色体 46XX)。免疫電気泳動を行うとλ型Bence Jones蛋白が検出され、monoclonalityも認めた。以上の所見より多発性骨髄腫との診断に至り治療が開始された。

まず脊椎病変が、脊柱管を圧迫する可能性が高いと判断し、第4～8胸椎に対し、総線量40Gyで16分割にて放射線治療を施行した。同時に化学療法も行い、High dose dexamethasone療法を施行した (dexamethasone 40mg/day, Day 1-4, 9-10に施行)。しかし、途中で肝機能障害出現し、High dose dexamethasone療法を中止し、bortezomib (Velcade) +dexamethasone療法 (BD療法：bortezomib 1.3mg/m²→2mg/body, Day 1, 4, 8, 11, dexamethasone 8mg,

Day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) を施行した。今後化学療法の効果をみながら、自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法を施行予定である。

考 察

多発性骨髄腫 (multiple myeloma) は、異型性を持つ形質細胞が主に骨髄において単クローン性に増殖する疾患で、腫瘍細胞より産生される単クローン性免疫グロブリン (M蛋白) が、血清中や尿中に認められることを特徴とする。臨床的徴候としては、貧血、骨病変、腎障害、易感染性、高Ca血症などが出現する。初発症状としては、骨痛、腰痛を訴えることが多く、病的骨折の原因にもなり整形外科を受診することが多い。

また、多発性骨髄腫の頭蓋骨病変は、腫瘍細胞が骨芽細胞の作用を抑制し、骨融解を来たした部分に、骨再生の見られない打ち抜き像 (punched out lesion) が見られることが多い。脳神経外科の日常臨床の中でも、頭部外傷やスクリーニングで撮像した頭部単純写真にて、この punched out lesion を認め精査の結果、多発性骨髄腫であったという症例はしばしば経験する。しかし、本症例のように頭皮下に大きな腫瘤を形成した症例は比較的稀であり、著者が文献上検索しえたものでは、本邦では当症例を含めて35例の報告があるのみであった¹⁻⁵⁾。また、多発性骨髄腫が頭蓋骨病変で発症することも稀であり、Brennerらの報告では3.5%⁶⁾、Griffithの統計では2.5%に過ぎない⁷⁾。本症例も頭皮下に腫瘤を形成したため、脳腫瘍や骨腫瘍などの精査目的に脳神経外科を紹介受診となった。その後の精査にて多発性骨髄腫の診断に至った症例である。画像所見は非特異的であるが、単純CTで広範囲な溶骨性病変を伴う等～高吸収を示し、MRIのT1強調画像、T2強調画像共に等～高信号、T1強調画像でガドリニウム造影剤に、より強く均一に増強されるとされている。時にdural tail signを示すものもある。血管造影検査では、腫瘍に一致する血管野あるいは無血管野として描出されるとされている⁸⁾。また、腫瘍は易出血性のことが多い。このため、術前に腫瘍栄養血管に対して塞栓術を施行することによって、出血をコントロールし安全に摘出しえた症例報告もある¹⁰⁾。症例2でも腫瘍は易出血性で、術中止血に難渋した。今後は、術前に栄養血管の塞栓を行うことも考慮される。

鑑別診断としては、髄膜腫、転移性骨腫瘍、好酸性肉

芽腫、グロムス腫瘍、類上皮腫などが挙げられるが、頭部画像のみから診断するのは困難である。実際、術前には多発性骨髄腫と診断がつかず、外科的摘出術を施行した後に診断に至った症例も散見される^{1,3,9,10)}。鑑別診断に多発性骨髄腫を失念しないようにしつつ、全身検索や採血データを併せて精査することが肝要であると考えられる。

多発性骨髄腫の診断にはSWOG (Southwest Oncology Group Statistical Center) による診断基準が広く用いられている (Table 3)。

この診断基準に従うと、症例1は大基準I、II及び、小基準c, dを満たすために、容易に多発性骨髄腫と診断可能であった。しかし症例2に関しては、摘出腫瘍の病理標本をもって大基準Iを満たし、初めて診断可能であった。もし腫瘍摘出術が施行されていないと小基準のcしか満たさず、多発性骨髄腫の診断は不可能であった。この点からも、今回の腫瘍摘出による組織学的診断の妥当性があると考えた。治療に関しては、自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法が第一選択である。しかし、当症例のように診断のために腫瘍摘出を依頼され、行うケースは、今後も想定され得る。脳神経外科としても、この疾患に対する一通りの理解が必要であると考えた。

多発性骨髄腫におけるSWOGの診断基準	
Major	
I	組織生検にて形質細胞腫を認める。
II	骨髄中の形質細胞比率が30%以上である。 蛋白電気泳動で単クローン性グロブリンが
III	血清IgGでは3.5g/dl以上、IgAでは2.0g/dl以上のピークを示す。 または尿のκ鎖あるいはλ鎖の排泄量が1.0g/日以上である。
Minor	
a	骨髄中の形質細胞の割合が10～30%である。
b	単クローン性グロブリンのspikeをみるが、上記IIIを満たさない。
c	骨融解像がみられる。
d	正常免疫グロブリンの減少が IgM<50mg/dl, IgA<100mg/dl, IgG<600mg/dlである。
(I+b, I+c, またはI+d)、(II+b, II+c, またはII+d)、(III+a, III+c, またはIII+d)、あるいは(a+b+cまたはa+b+d)であるなら多発性骨髄腫と診断できる。 bがみられ前記のいずれの条件も満たさない場合は、MGUS (monoclonal gammopathy of uncertain significant)。	

Table 3 Diagnostic criteria of SWOG in multiple myeloma

結 語

1. 頭皮下腫瘤にて脳神経外科を受診し、診断に至った多発性骨髄腫の2症例を経験したので報告した。
2. 整形外科を受診することが多いものの、他の頭蓋骨腫

瘍などと鑑別を要し、脳神経外科を受診することも考えられ注意を要する。

3. 治療の第一選択は化学療法であるが、状況に応じては、治療・診断のために外科的加療を必要とすることもありうると考えた。

文 献

- 1) 中居康展ら: 頭皮下腫瘍を形成した多発性骨髄腫の一例:腫瘍診断におけるDural tale signの意義について. Neurological Surgery 1999; 27: 67-71.
- 2) 園山悦子ら: 頭蓋骨巨大腫瘍を契機に診断された多発性骨髄腫の1例. 臨床皮膚科 2010; 64: 1051-1054.
- 3) 合田雄二ら: 頭蓋骨腫瘍で発症した多発性骨髄腫の1例. 香川労災病院雑誌 2009; 15: 101-104.
- 4) 太田浩嗣ら: 多発性頭皮下腫瘍を形成した多発性骨髄腫の1例. 脳と神経 2004; 56: 957-960.
- 5) 保坂浩臣ら: 顔面・頭部の皮下腫瘍を主訴とした多発性骨髄腫の1例. 皮膚2001; 43: 130-134.
- 6) Brenner B: Incidence, prognostic significance and therapeutic modalities of central nervous system involvement in multiple myeloma. Acta Haemato 1982; 168: 77-83.
- 7) Griffith DL: Orthopaedic aspect of myelomatosis; J Bone Joint Surg (Brit) 1966; 48: 703-728.
- 8) 平田陽子: 後頭蓋窩頸静脈結節に発生した孤立性形質細胞腫の1例. 脳神経外科ジャーナル 2008; 17: 55-60.
- 9) 田淵貞治: 孤立性頭蓋骨腫瘍を形成し硬膜下へ伸展しえた多発性骨髄腫の1例. Neurological Surgery 1993; 21: 649-653.
- 10) 田中嘉隆: 手術治療及び、ガンマナイフが奏功した側頭骨原発の形質細胞腫の一例. 高山赤十字病院紀要 2004; 28: 49-53.