

# 筋肉内に髄外形質細胞腫を認め、内出血により ショックに陥った多発性骨髄腫腎の1例

井上 勉 岡田浩一 塩田 敬\* 高平修二  
菅野義彦 菅原壮一 中元秀友 鈴木洋通

A case of myeloma kidney complicated by extramedullary plasmacytoma with massive bleeding

Tsutomu INOUE, Hirokazu OKADA, Kei SHIODA\*, Syuji TAKAHIRA, Yoshihiko KANNO,  
Soichi SUGAHARA, Hidetomo NAKAMOTO, and Hiromichi SUZUKI

Department of Nephrology, \*Second Department of Pathology, Saitama Medical College, Saitama, Japan

A 76-year-old woman, who had received hemodialysis due to chronic renal failure of unknown cause for two months, was admitted to our hospital. She was suffering from severe pain in the left thigh, rapidly progressive anemia and thrombocytopenia after receiving a contusion on her left thigh. Soon after admission, the patient died of shock. Autopsy revealed multiple myeloma (lambda type) with extramedullary plasmacytoma and systemic amyloidosis. In the kidney, there were typical tubular casts with multinucleated giant cells and interstitial fibrosis. More specific findings included an extramedullary plasmacytoma in the left iliopsoas muscle surrounded by a huge hematoma. Internal hemorrhage resulting from indirect contusion at this site was likely to have caused her shock. Since typical clinical findings of multiple myeloma, such as serum M protein and hypercalcemia, were not found in this case, it was difficult to make a diagnosis of multiple myeloma. In cases of multiple myeloma, micro- or macroscopic extramedullary tumor formation is not rare, but there has been no report of a case with macroscopic tumor formed in skeletal muscle, exhibiting massive hemorrhage.

We report here a case of multiple myeloma with an unusual clinical course

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 347-350.

**Key words** : multiple myeloma, extramedullary plasmacytoma, internal hemorrhage, amyloidosis, chronic renal failure

## はじめに

多発性骨髄腫はその約13%に出血の症状を伴うが、そのほとんどは消化管あるいは硬膜下出血である<sup>1)</sup>。われわれは筋肉内に髄外形質細胞腫の形成を伴い、筋内出血によりショックに陥った多発性骨髄腫腎の1例を経験した。病理解剖の機会も得られたので併せて報告する。

## 症 例

患 者：76歳，女性

主 訴：左大腿部痛

現病歴：生来健康であった。平成9年5月自宅で転倒し左大腿部を打撲，疼痛が持続するため近医受診。その際BUN 83，Cr 10.4と高度の腎機能障害を認めたため，透析導入目的で他院に入院した。導入後，1回3時間，週3回の血液透析にていったん状態は安定したが，入院中原因不明の貧血，血小板減少があり，数回にわたって輸血を施行

した。同年7月17日同院を退院後外来透析の予定だったが、同日左大腿部を再打撲、疼痛が持続すること、および貧血と血小板減少の精査加療目的で7月22日当科外来を受診し入院となった。

**家族歴・既往歴：**特記事項なし

**入院時現症：**身長152.0 cm、体重51.5 kg、血圧(右上腕)96/68 mmHg、脈拍96/分・整。眼瞼結膜貧血様、眼球結膜黄疸なし。心音純。右上、中肺野にて断続性ラ音を聴取、他の部位では正常肺胞呼吸音を聴取。腹部は平坦、軟、肝、脾、腎触知せず、自発痛、圧痛とも認めず。左臀部より大腿全周に著明な皮下出血、左下肢全体に浮腫、疼痛を認め、そのため自立歩行は困難であった。全身リンパ節腫大なし、神経学的所見異常なし。

**入院時検査所見 (Table)：**末梢血血算では白血球数が増加、分画は好中球優位であるが好塩基球および large unknown cell (LUC) が15.4%と著明に増加していた。また、高度の正球性正色素性貧血と血小板数の減少を認めた。生化学ではLDHの増加、総蛋白、アルブミンの減少、BUN、Crの上昇と尿酸、 $\beta_2$ MGの増加を認めた。血清イオン化Caレベルは正常範囲であった。尿量は40 ml/日、尿検査では蛋白定性が(+)、沈渣で白血球を10/HPF認めた。凝固線溶系ではプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、FDPの増加、フィブリノーゲンの減少を認めた。蛋白分画では $\alpha_1$ グロブリン分画の増加、 $\gamma$ グロブリン分画の減少を認めた。M蛋白は認められなかった。血清学的検査でIgG、IgA、IgMは減少していた。また、骨髄穿刺はdry tapであった。末梢血塗抹標本ではleukoerythroblastosisが認められた。

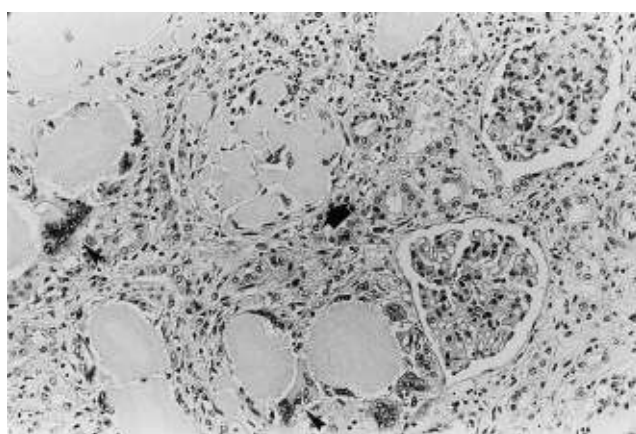
**画像検査所見：**胸腹部X線像では椎骨にosteoporosis様の変化を認めるほかは、骨に明瞭な異常所見はなかった。腹部超音波検査では少量の胸、腹水の貯留を認めた。肝脾腫はなかった。上部消化管内視鏡検査では急性胃粘膜病変を認めたが出血は伴っていなかった。左大腿部のドップラー超音波検査では血腫内に明らかな血流は認めず、責任血管は不明であった。

**入院後経過：**入院翌日、突然の血圧低下を認めたが、大量輸血、昇圧剤の投与などで一時ショック状態を脱した。持続的血液濾過透析を24時間施行し原因検索を進めたが、多臓器不全、DICを併発して7月26日死亡した。

**病理解剖所見：**腎臓は糸球体の形態学的変化は比較的小さいが尿細管、間質の変性が著しく、拡張した尿細管内に認められるエオジン好性の円柱周囲には多核巨細胞が観察された(Fig. 1)。加えてコンゴレッド染色で間質に大量

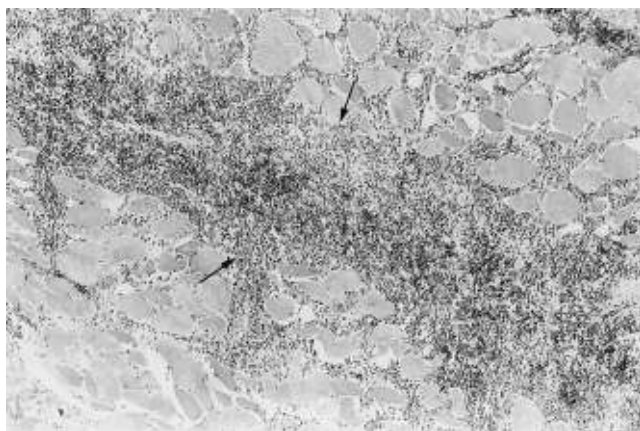
**Table. Laboratory findings**

| Peripheral blood  |  | Urinalysis                 |            |
|-------------------|--|----------------------------|------------|
| WBC               | 8,510/mm <sup>3</sup>                  | SG                         | 1.013      |
| Neut              | 68.5 %                                 | Proteinuria                | (+)        |
| Lympho            | 9.1 %                                  | Glucosuria                 | (-)        |
| Mono              | 4.6 %                                  | Ketone                     | (-)        |
| Eosino            | 0.5 %                                  | Occult blood               | (-)        |
| Baso              | 1.9 %                                  | Cast RBC                   | 1/HPF      |
| LUC               | 15.4 %                                 | WBC                        | 10/HPF     |
| RBC               | 180 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | Epithelial                 | 1/LPF      |
| Hb                | 5.2 g/dl                               | Granular                   | 1/LPF      |
| Ht                | 16.8 %                                 | Coagulation · Fibrinolytic |            |
| MCH               | 28.0 %                                 | PT                         | 12.0 sec   |
| MCV               | 91.6 %                                 |                            | (58 %)     |
| Plt               | 6.4 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | APTT                       | 50.0 sec   |
| Blood chemistries |  | FDP                        | 7.6 μg/ml  |
| AST               | 39 IU/l                                | Fib                        | 192 mg/dl  |
| ALT               | 10 IU/l                                | D-D                        | <0.5 μg/ml |
| LDH               | 650 IU/l                               | Serum protein analysis     |            |
| Al-P              | 147 IU/l                               | T. P                       | 4.90 g/dl  |
| TB                | 0.5 mg/dl                              | Alb                        | 71.4 %     |
| TP                | 4.9 g/dl                               | $\alpha_1$                 | 71 %       |
| Alb               | 3.2 g/dl                               | $\alpha_2$                 | 8.6 %      |
| BUN               | 66 mg/dl                               | $\beta$                    | 7.4 %      |
| Cr                | 6.22 mg/dl                             | $\gamma$                   | 5.5 %      |
| UA                | 9.4 mg/dl                              | M-protein                  | (-)        |
| $\beta_2$ MG      | 40.9 mg/l                              | Serological test           |            |
| Na                | 137 mEq/l                              | IgG                        | 283 mg/dl  |
| K                 | 4.8 mEq/l                              | IgA                        | 35 mg/dl   |
| Cl                | 98 mEq/l                               | IgM                        | 20 mg/dl   |
| Ca                | 9.6 mg/dl                              | C 3                        | 63 mg/dl   |
| IP                | 3.9 mg/dl                              | C 4                        | 58 mg/dl   |



**Fig. 1. Light microscopic findings of the kidney from autopsy specimen**

There are typical tubular casts with multinucleated giant cells (arrowheads), interstitial fibrosis and leukocytic infiltration. These casts are positive for Congo red. In one of glomeruli, normal structural components are mostly replaced by amyloid (arrows). (HE, Mo : 20×)



**Fig. 2. Light microscopic findings of the iliopsoas muscle from autopsy specimen**

Extramedullary plasmacyte infiltration (arrows) is surrounded by remarkable hematoma. (HE, Mo : 10×)

のアミロイド沈着が認められた。入院時に行われた骨髄生検にて異型性の強い細胞の増殖が認められていたが、剖検の骨髄標本の免疫染色にてλ鎖が陽性であり plasmacytoma と診断された。同様の細胞の増加は椎骨、胸骨、大腿骨骨髄にも認められ、固有の造血細胞は極めて乏しい状態であった。左腸腰筋内にはウズラ卵大の白色の腫瘤があり、その周囲より左臀部、左大腿部軟部組織にかけて著しい血腫が認められた。同部位の組織学的検索では、筋肉内出血の周囲に異型性の強い腫瘍細胞と思われる細胞浸潤が観察された (Fig. 2)。腫瘤はほかに心囊、腓頭部脂肪織内にも認められ、いずれも plasmacytoma の診断であった。腸腰筋内腫瘤の免疫染色では異型性の強い腫瘍細胞がλ鎖陽性であり、IgG、IgM、IgA に対する抗体を用いた検索ではいずれも陰性であった。

以上より、病理解剖の結果、髄外形質細胞腫の形成を伴う多発性骨髄腫(λ型)およびアミロイドーシスと診断した。

## 考 察

本症例は、λ型多発性骨髄腫に髄外病変、アミロイドーシス、出血傾向を伴った例である。貧血、出血傾向を背景に、打撲により生じた筋、軟部組織への出血が直接の死亡原因と考えられた。多発性骨髄腫の剖検例では臨床未明らかでも、髄外性の腫瘤形成を認めることが約70%にあるといわれている<sup>2,3)</sup>。しかし、好発部位は脾、肝、リンパ節、腎などであり<sup>1,3,4)</sup>、骨格筋内に肉眼的な腫瘤を形成し critical region となることは極めて稀である。

出血傾向を生じた原因としては、血小板の減少、骨髄腫より産生される蛋白による凝固因子、血小板の機能障害やフィブリンの重合障害、アミロイド沈着による血管壁の脆弱化が考えられた<sup>5)</sup>。多発性骨髄腫に伴う凝固系の検査異常としては、出血時間の延長(22%)、血小板凝集能の低下(30~50%)、トロンビン時間の延長(64%)、FDPの上昇(32%)が見られることが知られており<sup>5,6)</sup>、本症例の検査結果にも同様の傾向が見られている。また、トロンビン時間の延長については、重鎖によらずλ型の骨髄腫でよく見られるが<sup>5)</sup>、この点も本症例に一致した。多発性骨髄腫に続発した消化管のアミロイドーシスが難治性の消化管出血をもたらす、手術適応になった例は本邦でも報告されており<sup>7,8)</sup>、血管周囲のアミロイド沈着は出血性病変の一因となると考えられてきた。また、造血器腫瘍患者の消化管出血の原因として、血小板減少による漏出性出血、あるいは白血球細胞の組織内浸潤や細血管への白血球細胞の塞栓による血流の低下などが考えられている<sup>9)</sup>。本症例においても多発性骨髄腫による出血傾向、血管アミロイドーシスおよび著明な腫瘍細胞の局所浸潤があり、同部位の打撲が原因で生じた出血が止血せず大量出血になったと考えられた。

本症例は、剖検組織標本の免疫組織化学的検索結果より、IgG型、IgM型、IgA型骨髄腫およびマクログロブリン血症は否定的であったが、IgD型、IgE型、Bense Jones型骨髄腫の鑑別ができなかった。IgD型のL鎖は圧倒的にγ型が多く、他の型の骨髄腫に比べM蛋白量が少ないため末期に至るまで無症状で発見されにくく、髄外形質細胞腫やアミロイドーシスの合併が多い。また腎障害の頻度が高く、本症例に類似した特徴を有している<sup>10-15)</sup>。IgE型は極めて稀な疾患であり、臨床症状や検査成績の特徴を結論づけるには至っていないが、われわれが知り得た範囲ではアミロイドーシスの合併は報告がない。Bense Jones型はIgG型、IgA型に次いで頻度が高い。血中M蛋白が少なく、急性腎不全を含む腎障害を伴いやすい点が本症例と一致する。また、一度は化学療法に反応したBense Jones型多発性骨髄腫が治療抵抗性に再燃し、多発性の髄外形質細胞腫を伴い、短期間に死に至ったとする興味深い報告がある<sup>16)</sup>。多発性髄外形質細胞腫の形成、M蛋白の減少、高LDH血症や骨髄腫細胞の骨髄からの退行は、多発性骨髄腫において予後不良を示唆する所見として古くから症例報告されており<sup>17)</sup>、本症例にも一部該当するものと考えられる。また、多発性骨髄腫のうち治療抵抗性で急性の経過をたどるものは劇症型多発性骨髄腫(aggressive multiple

myeloma : AMM)といわれている<sup>18)</sup>。病初期より AMM と診断されるもののほかに、通常が多発性骨髄腫の経過中に劇症化する例もある。原因として腫瘍細胞中主要な部分をなす細胞クローンの、より未分化なものへの交代が考えられており<sup>17)</sup>、髄外腫瘍の進展が AMM の臨床像の中核をなすといわれている<sup>9)</sup>。本症例は観察期間が極めて短かいため断定はできないが、高 LDH 血症があり、髄外腫瘍の形成を認め同腫瘍が critical region となっていること、M 蛋白は認められておらず、極めて急激に進行したことなどから、AMM に類似した病態と考えられる。

### おわりに

髄外腫瘍を形成し、同部位からの出血によるショックに陥った多発性骨髄腫を経験した。従来からいわれている出血傾向に加え、本症例では髄外腫瘍が出血の一因となっている可能性がある。アミロイドーシスおよび臨床症状を呈する髄外腫瘍形成を伴う多発性骨髄腫患者においては出血の危険性が高く、十分な注意が必要である。

### 文 献

1. Kapadia SB. Multiple myeloma : a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine*(Baltimore) 1980 ; 59 : 380-92.
2. Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ. Extramedullary lesion in multiple myeloma : review of literature and pathologic studies. *Arch Pathol Lab Med* 1952 ; 53 : 262-72.
3. Pasmantier MW, Azar HA. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases. *Cancer* 1969 ; 23 : 167-74.
4. Churg J, Gordon AJ. Multiple Myeloma. Lesions of the Extra-osseous Hematopoietic System. *Am J Clin Pathol* 1950 ; 20 : 934.
5. 青木定夫, 柴田 昭. 主要症候と対策, 貧血と出血傾向. *日本臨牀* 1995 ; 53 : 690-4.
6. Robert F, Mignucci M, McCurdy SA, Maldonado N, Lee JY. Hemostatic abnormalities associated with monoclonal gammopathies. *Am J Med Sci* 1993 ; 306 : 359-66.
7. 飯島真悟, 康 浩一, 西成田 進, 澤田滋正, 岡安大仁, 福地久和, 西川 亨, 村山 公, 児玉充雄, 宮川かおり, 桜井 勇. 全身性アミロイドーシスによる大量の消化管出血, 関節痛, 末梢神経症状を合併した BJPλ 型多発性骨髄腫の一例. *臨床血液* 1987 ; 28 : 1430-5.
8. 綾部時芳, 前川 勲, 蘆田知史, 垂石正樹, 柴田 好, 並木正義. 胃アミロイドーシスを初発症状とした Bence Jones 型多発性骨髄腫に Cyclo-VANP 療法が著効を示した一例. *癌と化学療法* 1993 ; 20 : 2399-403.
9. 澤田博義, 錦織 優, 望田敏弘, 石倉浩人, 和泉洋一郎, 白井忠男, 小西 博, 内野治人. 造血管腫瘍患者の死因. 消化管出血の増加. *臨床血液* 1983 ; 24 : 119-25.
10. 高橋 徹, 今井浩三. IgD 型骨髄腫. 領域別症候群シリーズ 1998 ; 22 pt 3 : 408-10.
11. Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma : presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2398-404.
12. Shimamoto Y, Anami Y, Yamaguchi M. A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur J Haematol* 1991 ; 47 : 262-7.
13. Shimamoto Y. IgD myeloma : clinical characteristics and a new staging system based on analysis of Japanese patients. *Cancer Detect Prev* 1995 ; 19 : 426-35.
14. Fibbe WE, Jansen J. Prognostic factors in IgD myeloma : a study of 21 cases. *Scand J Haematol* 1984 ; 33 : 471-5.
15. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W. IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. *Arch Intern Med* 1975 ; 135 : 87-93.
16. 濱本健次郎, 小坂知也, 岳野光洋, 安斎尚之, 手塚裕章, 小西 博, 矢切良穂, 上田恭典. M 蛋白の減少にもかかわらず, 末期に髄外形質細胞腫による閉塞性黄疸を合併した多発性骨髄腫の 1 剖検例. *臨床血液* 1990 ; 31 : 57-61.
17. Sanal SM, Yaylaci M, Mangold KA, Pantazis CG. Extensive extramedullary disease in myeloma, An uncommon variant with features of poor prognosis and differentiation. *Cancer* 1996 ; 77 : 1298-302.
18. Suchman AL, Coleman M, Mouradian JA, Wolf DJ, Saletan S. Aggressive plasma cell myeloma. A terminal phase. *Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 1315-20.