

症例報告

多発性骨髄腫に併発した口唇アミロイドーシスの1例

葉原正浩 山田有佳 加藤伸
中川種昭 角田和之

抄録：アミロイドーシスは、アミロイド蛋白がさまざまな臓器や組織に沈着し、機能障害をきたす原因不明の疾患である。

今回われわれは、多発性骨髄腫に併発した口唇アミロイドーシスの一例を経験した。症例は50歳男性。初診時、上下唇に結節があり、生検にてアミロイドの沈着が確認された。初診より9年経過し、口唇病変に変化は無い。本邦における報告の検討では口腔に生じるアミロイドーシスは舌が多く、口唇での発症はまれであった。

キーワード：アミロイドーシス、多発性骨髄腫、口唇

緒言

アミロイドーシスは、様々な臓器、組織にアミロイド蛋白が沈着し、機能障害をきたす原因不明の難治性代謝性疾患で、その臨床症状は多彩である。顎顔面領域に生じるアミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの部分症状あるいは限局性アミロイドーシスとして発症する場合がある¹⁾。その口腔症状は軟組織の腫大が主であり、硬組織にも生じていることが報告されている²⁻²⁴⁾。アミロイドーシスの口腔における好発部位は舌とされ症例報告²⁾は多数あるが、口唇での発症はまれである。今回われわれは多発性骨髄腫の経過中に発症し、多発性の粘膜下腫瘍を生じた口唇アミロイドーシスの1例を経験したのでその概要を報告する。

症例

患者：50歳、男性。

主訴：口唇の腫脹。

現病歴：当科初診約2年前より当院血液内科にて多発性骨髄腫と診断され、脊椎に対して放射線照射、VAD療法（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾンの併用療法）、MP療法（メルファラン プレドニゾロンの併用療法）およびパミドロン酸が投与されていた。2012年3月に無痛性の口唇の腫瘍を自覚し、当院血液内科より当科紹介受診した。

併存症：多発性骨髄腫。

既往歴：B型肝炎。

現症：

口腔内所見：上下唇に表面粘膜正常で、境界は比較的明

瞭な粘膜下を蛇行する、弾性やや硬の無痛性腫瘍があった。同部に拍動は触れなかった（Fig. 1A, B）。その他の口腔粘膜には明らかな異常はなかった。

口腔外所見：顔貌は左右対称、皮膚は健常で所属リンパ節の腫脹はなかった。

内服薬：デキサメタゾン、アスピリン、エンテカビル、アセトアミノフェン。

臨床検査所見：血液検査にて鉄欠乏性貧血があり、血中M蛋白陽性で、血清遊離軽鎖（free light chain：FLC）ではκ鎖3,800>mg/l、λ鎖2.19mg/l（κ/λ比1,735以上）であった。尿検査にてBence Jones蛋白が陽性であった。

画像所見：当科で実施した造影MRIでは、口唇および顎顔面領域にあきらかな異常は描出されなかった。

初診時臨床診断：口唇腫瘍の疑い。

処置および経過：

下唇正中部より生検を実施した。腫瘍直上粘膜を切開後、鈍的に剥離し腫瘍本体を露出させた（Fig. 1C）。腫瘍と周囲組織の剥離は比較的容易であった。腫瘍は血管様の管状を呈しており拍動は触れなかった。露出部の両端を結紮し、切離して検体を採取した。

病理組織学的所見：ヘマトキシリンエオジン染色では血管周囲性に好酸性無構造物の沈着があった。同部はCongo-Red染色において偏光顕微鏡下で緑色屈折が確認され、あわせてAmyloid P component染色陽性であった。またκ鎖染色陽性、λ鎖染色は陰性であった（Fig. 2A-D）。

病理組織学的診断：ALアミロイドーシス。

血液内科による画像検査を用いた全身検索では、口腔外にアミロイドーシスの病変は検出されなかった。その後、血液内科より多発性骨髄腫に対してレナリドミド、デキサメタゾンが投与された。その後、大腿骨に溶骨性病変が生じ、放射線照射療法、シクロフォスファミド、ボルテゾミブ、ダラツムマブ投与が実施された。現在はボマリド

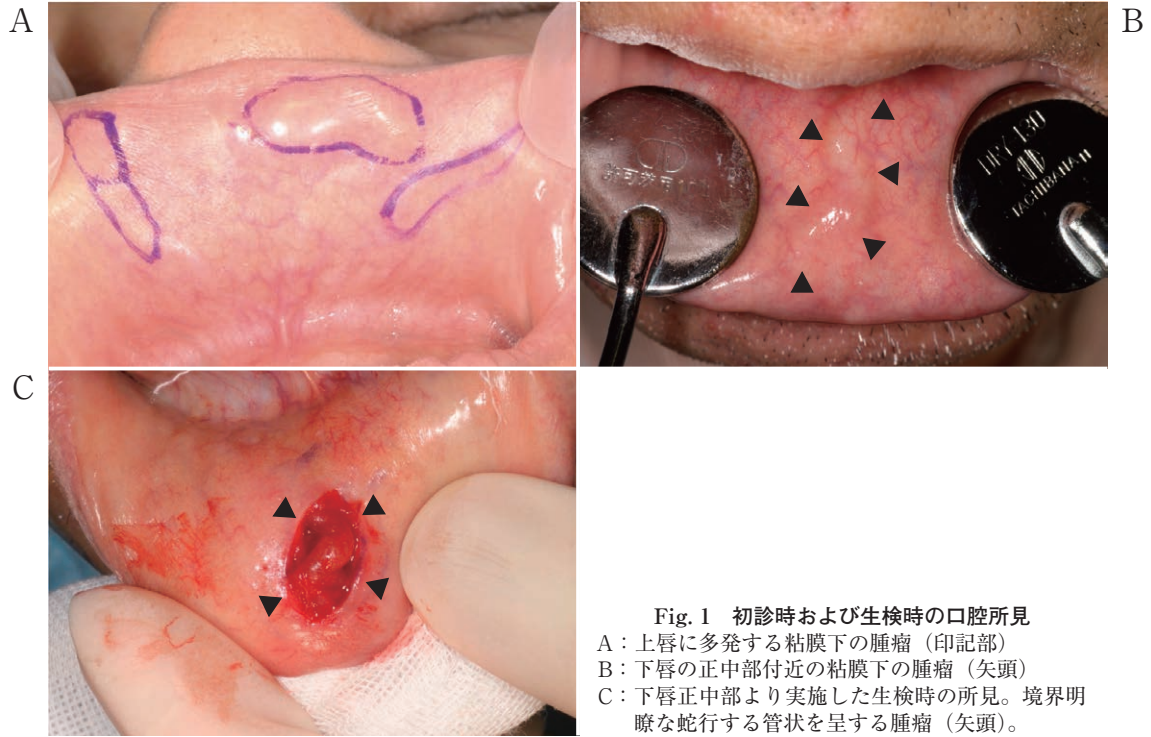


Fig. 1 初診時および生検時の口腔所見
 A : 上唇に多発する粘膜下の腫瘍 (印記部)
 B : 下唇の正中部付近の粘膜下の腫瘍 (矢頭)
 C : 下唇正中部より実施した生検時の所見。境界明瞭な蛇行する管状を呈する腫瘍 (矢頭)。

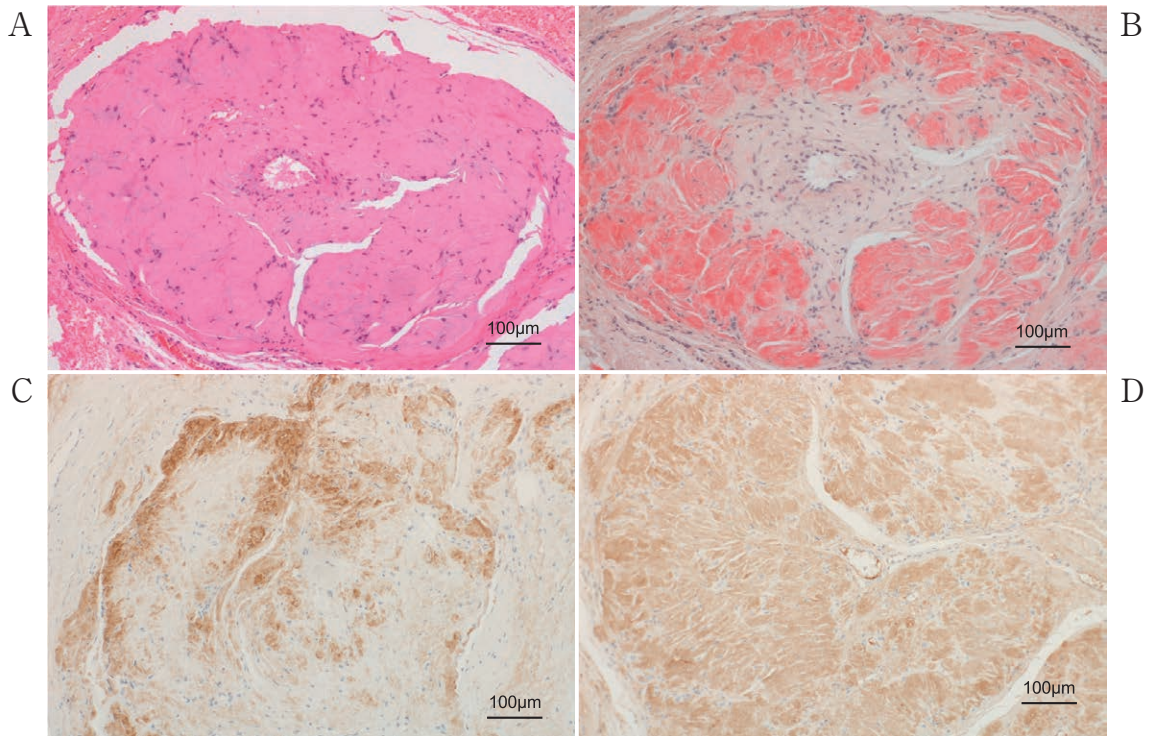


Fig. 2 病理組織写真
 A : H-E 染色 : 血管周囲性に好酸性無構造物の沈着が観察される。
 B : Congo-Red 染色 : 血管周囲の沈着物はコンゴレッド陽性所見を示す。
 C : Amyloid P 染色 : 沈着物は Amyloid P 陽性所見を示す。
 D : 抗 κ 鎖染色 : κ 鎖陽性所見を示す。

ミド、デキサメタゾン投与が継続されている。アミロイドーシスの症状は口唇に限局しているため全身療法は実施されず、口唇の所見は初診から9年経過の現在も上下唇ともに位置、性状、大きさに変化は無い。

考 察

アミロイドーシスは、臓器・組織へのアミロイド蛋白沈着により機能障害をきたす疾患の総称である。

アミロイドーシスの診断は、本邦ではアミロイドーシス診療ガイドライン¹⁾が2010年に厚生労働省特定疾患調査研究の、“アミロイドーシスに関する調査研究班”により策定され、その後も随時改訂がなされている。それによるとアミロイドーシスは、全身臓器にアミロイド蛋白が沈着する全身性アミロイドーシスと、限局した臓器に沈着する限局性アミロイドーシスに大別される。全身性アミロイドーシスはさらに遺伝性(家族性)と非遺伝性に分類される。一方で限局性アミロイドーシスは、臨床病型として脳アミロイドーシス、内分泌アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、角膜ほかのアミロイドーシスに分類され、さらに脳アミロイドーシスは遺伝性と非遺伝性に分類されている。アミロイドーシスの診断ではまず、全身性か限局性かを分類することが重要になる。

自験例ではガイドラインにおける限局性の部位が該当せず、多発性骨髄腫(Multiple Myeloma: MM)が合併するため全身性アミロイドーシスが強く疑われた。ガイドラインによる全身性アミロイドーシスの診断のフローでは、①発症臓器の症候からアミロイドーシスを疑う、とある。自験例では口唇の腫脹(腫大)が該当する。次に、②アミロイドーシスを疑う臨床検査所見をチェックする、とあり、自験例では血清M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、free light chain κ/λ ratio: FLCがそれぞれ陽性であり、ALアミロイドーシス(原発性あるいはMM合併)に該当する。さらに③生検でアミロイド沈着を証明する、とあり、自験例では病変部より生検を実施しアミロイドの沈着が確認された。最後に④アミロイドーシスの病型を決定する、とあり、自験例ではAL陽性のMM合併があった。最終的にアミロイドーシス診療ガイドラインに則り、口唇症状を主徴としたMM合併ALアミロイドーシスの診断と考えるのが妥当と考えられた。

MMは形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリンの血清・尿中増加により特徴づけられる疾患である²⁵⁾。さらに異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン(M蛋白)を構成する軽鎖(L鎖)に由来するアミロイド蛋白が、全身諸臓器に沈着するALアミロイドーシスを併発する疾患としても知られており、アミロイドーシスを診断するうえで重要な合併症の一つである¹⁾。

次に顎顔面領域のアミロイドーシスについて述べる。

口腔症状は、多くが組織、臓器の腫脹や腫大で約20%に巨舌を認めるとされ¹⁾、自験例のように口唇における発症は比較的まれである。今回われわれが渉猟し得た、本邦での2000年から現在までの顎顔面領域に発症したアミロイドーシスの報告例は25例であった(Table 1)²⁻²⁴⁾。

年齢は中央値68歳(45歳-86歳)、性別は男性13例、女性12例であり、高齢でやや男性に多い傾向であった。

口腔での発症部位はのべ数で舌16例、頬粘膜7例、唾液腺3例(舌下腺2例、顎下腺1例)、顎関節2例、下顎骨1例、口角1例、口底1例、軟口蓋1例、下唇1例で、舌での発症が多かった。また複数箇所症状が合併した症例は7例で、5例が舌との合併であり、舌と頬粘膜の合併が4例と最も多かった。しかし口唇については自験例を含めてわずかに2例であった。下唇に生じた報告¹¹⁾では、病変は頬粘膜から下唇にかけての血腫形成との記載であり、自験例のように口唇単独での腫瘤形成を主徴とした症例は無かった。これらの検討より、顎顔面に発症するアミロイドーシスの部位的な特徴としては、舌および頬粘膜に発症する割合が高く、それ以外の部位に単独で発症する頻度は低いと考えられた。

全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに関しては、診療ガイドラインによる分類¹⁾によると、全身性アミロイドーシスが19例、限局性アミロイドーシスが5例、不明が1例で全身性が多かった。さらに全身性アミロイドーシスでは19例中16例(84%)と多くの症例で舌に発症していたが、限局性アミロイドーシスでは舌での発症は無かった。これより舌に発症するアミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの割合が高い可能性が示唆された。全身合併症としては、全身性アミロイドーシス19例のうち、自験例を含めMMが9例と最も多く、次いで慢性腎不全が6例であった。その他に透析性アミロイドーシスに合併することが多い手根管症候群が4例、関節リウマチと単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)が1例であった。

臨床病型分類では、診療ガイドライン¹⁾による臨床病名としてALアミロイドーシスが12例と最も多く、透析アミロイドーシスが6例、AA型アミロイドーシスが3例、老人性アミロイドーシスが1例であった。ALアミロイドーシス12例中8例(67%)は舌に発症しMMを合併しており、MM症例で舌の病変を呈する症例ではアミロイドーシスを鑑別として考慮する必要性が示唆された。さらに透析アミロイドーシスでは6例中5例(83%)が舌で、1例のみが顎関節であった。両臨床病型共に自験例のように上下唇に発生した症例は無かった。

アミロイドーシスの治療は、アミロイドの沈着過程そのものを修飾する治療である抗アミロイド療法(根本療法)と、アミロイド沈着の結果生じた臓器障害、あるいはそれ

Table 1 顎顔面領域に生じたアミロイドーシスの既報告 (本邦)

報告年	報告者	年齢	性別	発症部位 (口腔)	合併症	ガイドライン分類 ¹⁾	全身の治療	局所の治療	予後
2000	植野ら ²⁴⁾	68	男	顎関節	RA	ND	経過観察	人工顎関節置換	生存 (2年)
2001	新美ら ²³⁾	70	男	舌, 頬粘膜	ND	AA・全身性	化学療法	経過観察	死亡 (4か月)
2001	森ら ²²⁾	45	女	頬粘膜	ND	ND・限局性	なし	切除	生存 (2年)
2001	荒井ら ²¹⁾	64	男	舌	MM	AL・全身性	化学療法	部分切除	死亡 (1か月)
2001	高橋ら ²⁰⁾	70	男	舌	CRF	透析・全身性	なし	部分切除	生存 (増大なし)
2002	大鶴ら ¹⁹⁾	68	男	舌下腺	なし	AA・限局性	なし	生検	生存 (増大なし)
2003	中島ら ¹⁸⁾	70	女	舌	CRF, CTS	透析・全身性	なし	生検	生存 (1年増大なし)
2003	柴田ら ¹⁷⁾	83	女	舌	MM	AL・全身性	なし	生検	生存 (3か月)
		55	女	舌	MM	AL・全身性	化学療法	生検, 舌減量	生存 (2か月)
2003	鷺見ら ¹⁶⁾	67	男	両側顎関節	CRF, CTS	透析・全身性	なし	生検	生存 (1年)
2004	酒向ら ¹⁵⁾	65	女	舌	MM	AA・全身性	化学療法	生検	死亡 (1か月以内)
2005	古賀ら ¹⁴⁾	71	男	舌, 頬粘膜	CRF	透析・全身性	化学療法, 透析変更	生検	ND
		54	男	舌 (舌下面)	CRF, CTS	透析・全身性	記載なし	切除	ND
2005	守田ら ¹³⁾	64	男	舌	CRF	透析・全身性	経過観察	生検	ND
2009	木村ら ¹²⁾	63	男	舌, 顎下腺	ND	ND・全身性	なし	生検	ND
2010	山城ら ¹¹⁾	67	男	下唇, 頬粘膜	ND	AL・全身性	なし	生検	死亡 (2週)
2011	山崎ら ¹⁰⁾	86	女	軟口蓋, 口底, 頬粘膜	MGUS	AL・全身性	経過観察	生検	ND
2012	柴田ら ⁹⁾	76	女	両側口角	ND	AL・限局性	なし	切除生検	生存 (1年)
2013	川俣ら ⁸⁾	66	女	舌下腺	ND	AL・限局性	なし	切除	生存 (1年2か月)
2015	藤田ら ⁷⁾	81	女	舌	MM	AL・全身性	化学療法	生検	死亡 (5か月)
2016	仲宗根ら ⁶⁾	74	女	舌	CTS	老人性・全身性	なし	切除	術後1年1か月
2016	岡田ら ⁵⁾	70	女	舌	MM	AL・全身性	化学療法	生検	死亡 (2か月)
2018	兵頭ら ⁴⁾	60	男	舌, 頬粘膜	MM	AL・全身性	なし	生検	死亡 (2か月)
2018	増井ら ³⁾	68	男	舌, 頬粘膜	MM	AL・全身性	化学療法	生検	死亡 (4か月)
2019	幸地ら ²⁾	65	女	下顎骨	なし	ND・限局性	なし	切除	生存 (6か月)
2022	自験例	50	男	上下唇	MM	AL・全身性	化学療法	生検	生存 (9年)

MM: multiple myeloma (多発性骨髄腫), CRF: chronic renal failure (慢性腎不全), CTS: carpal tunnel syndrome (手根管症候群), AL: 原発性あるいは骨髄腫合併 AL アミロイドーシス, AA: 続発性反応性 AA アミロイドーシス, MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance (意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症), ND: not described (記載なし)

に起因する症状に対する対症療法に大別される。AL アミロイドーシスに対する自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法, AA アミロイドーシスに対するトシリズマブ (アクテムラ[®]) などの生物学的製剤, 家族性アミロイドポリニューロパチーに対する肝臓移植などがある。以上のような根本療法が確立していない病型も有り, 臓器障害に対する治療や対症療法を適切に行うことが重要であると診療ガイドラインでは述べられている。顎顔面領域の局所療法としては, 24 例中 10 例で何らかの外科的処置が実施されている。対象症例の分類は全身性が 5 例, 限局性が 4 例, 不明が 1 例で, 部位の内訳は舌が 5 例と最も多く, 全例で部分切除, 減量術が行われていた。その他には軟組織では, 舌下腺切除, 口角や頬粘膜の病変切除, 硬組織では顎関節置換術や腫瘍切除術などが行われていた (限局性 3 例)。多くの局所治療実施症例が, 報告時点では予後が良好であったと述べられている。一方で生検のみを行った症例は 15 例で, 分類は 14 例が全身性アミロイドーシスで

あった。アミロイドーシスに対する切除をはじめとする外科療法は, ガイドラインにもあるように根本治療とはならないものの, 顎口腔機能の回復や維持という観点からは有用な治療法であると考えられた。また全身性アミロイドーシスにおいては診断的に生検のみを行った症例が多く, その後の治療としては化学療法などの根本治療が行われている症例が 6 例と比較的多かった。

アミロイドーシスの予後は, 有効な治療法がない場合おおよそ 1 年から 2 年の生命予後で, アミロイドの沈着量や臓器障害の程度に依存するとされる²⁶⁾。今回, MM 由来の AL アミロイドーシスは自験例を含め 26 例中 8 例であるが, 自験例以外は口腔アミロイドーシス診断後 5 か月以内に死亡している。また自験例を除く 7 例中 5 例は MM に対して化学療法が実施されているが, 何れも 5 か月以内に死亡しており MM 自体の病勢コントロールが困難であった可能性が考えられる。

自験例では, アミロイドーシス診断以前より MM の病

勢はコントロールされており、診断より9年経過現在も口唇の症状は残存するものの、著変は無く悪化傾向は認めない。

鑑別診断は口唇に生じる腫瘍性病変として腫瘍、嚢胞、シェーグレン症候群やIgG4関連涙腺・眼窩および唾液腺病変などが挙げられる。自験例では上下唇に生じ孤立性で多発する病変であったため、腫瘍の可能性は低いと考えられた。何れの鑑別においても切除あるいは生検は有用で、アミロイドーシスでは病理組織的な線維性無構造物沈着の有無が診断に繋がる。

結 語

アミロイドーシスは予後が不良で、口腔の軟硬組織にも生じ、病型は多彩であるため全身症状の精査も含め診断に臨むことが重要である。

謝辞 稿を終えるにあたり、本症例の診断および治療に多大なるご尽力、ご指導を賜りました当院血液内科岡本幹夫先生ならびに当院病理診断科林雄一郎先生に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 山田正仁：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン2010, 2010.
- 2) 幸地真人, 銘苅泰明, 上田剛生, 他：下顎骨に発生した限局性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 65:205-210, 2019.
- 3) 増井健太郎, 中川禎介, 内藤純行, 他：口腔内病変を主訴に受診した多発性骨髄腫および全身性ALアミロイドーシスの1例. 日病総合診療医会誌 14:166-172, 2018.
- 4) 兵頭誠治, 米本嘉憲, 植松 彩, 他：舌および頬粘膜アミロイドーシスが初発症状であった多発性骨髄腫の1例. 日口腔診断会誌 31:146-150, 2018.
- 5) 岡田成生, 神部芳則, 林 宏栄, 他：舌のアミロイドーシスから診断された多発性骨髄腫の1例. 日口腔内会誌 22:84-88, 2016.
- 6) 仲宗根敏幸, 又吉 亮, 牧志祥子, 他：老人性全身性アミロイドーシスにより生じた巨舌症の1例. 日口腔外会誌 62:304-308, 2016.
- 7) 藤田剛史, 井堂信二郎, 大槻有美, 他：急速に増大し巨舌を呈した多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 61:25-30, 2015.
- 8) 川俣 綾, 山田峻之, 鈴木美保, 他：舌下腺に発生した限局性結節性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 59:38-42, 2013.
- 9) 柴田哲伸, 清水 武, 五島秀樹, 他：両側口角に発症した

- 原発性限局性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 58:252-256, 2012.
- 10) 山崎佐知子, 虎谷茂昭, 神田 拓, 他：Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に続発した口腔内アミロイドーシスの1例. 日口腔科会誌 60:271-277, 2011.
 - 11) 山城崇裕, 中松耕治, 中村 愛, 他：下唇と頬粘膜に広範な血腫を形成したアミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 56:705-709, 2010.
 - 12) 木村吉宏, 島原政司, 橋口範弘, 他：舌および顎下部の腫脹を契機に発見された全身性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 55:71-75, 2009.
 - 13) 守田誠吾, 丸岡靖史, 深田健治, 他：長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例. 日口腔粘膜会誌 11:60-64, 2005.
 - 14) 古賀 真, 楠川仁悟, 名取 徹, 他：口腔内腫瘍形成をきたした透析アミロイドーシスの2例. 日口腔科会誌 54:39-43, 2005.
 - 15) 酒向 誠, 村田千年, 佐藤直之, 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.
 - 16) 鷺見幸男, 林 康司, 服部浩朋, 他：長期透析患者の両側顎関節アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 49:351-354, 2003.
 - 17) 柴田昌美, 音田 貢, 片岡 聡, 他：舌アミロイドーシスの症状を呈した多発性骨髄腫の2例. 米子医誌 54:112-118, 2003.
 - 18) 中島崇樹, 小川 淳, 水城春美, 他：舌に多発性腫瘍を呈した長期透析患者のアミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 49:541-543, 2003.
 - 19) 大鶴光信, 伊澤和三, 渡辺大介, 他：舌下腺に発生した限局性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 48:24-27, 2002.
 - 20) 高橋悦子, 高橋雄三, 亀卦川昭宗, 他：長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 47:436-439, 2001.
 - 21) 荒井育子, 太田嘉英, 山崎浩史, 他：舌潰瘍より発見されたアミロイドーシスをともなう多発性骨髄腫の1例. 日口科会誌 50:218-221, 2001.
 - 22) 森美紀江, 田辺雄一, 山本麗子, 他：頬粘膜に認められた限局性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 47:807-810, 2001.
 - 23) 新美直哉, 重富俊雄, 大野雄弘, 他：口腔内血腫を初発症状とした原発性アミロイドーシスの1例. 日口腔外会誌 47:144-147, 2001.
 - 24) 植野高章, 川本知明, 福永城司, 他：慢性関節リウマチ患者にみられたリウマチ性顎関節炎の顎関節部のアミロイド沈着の病理組織学的観察. 日顎関節会誌 12:344-348, 2000.
 - 25) 赤司真人：造血幹細胞移植ガイドライン, 日本血液学会, 2018.
 - 26) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 多発性骨髄腫および類縁疾患 (第3版), 2018.

別冊請求先：棄原正浩 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室

Lip Amyloidosis Accompanied by Multiple Myeloma: A Case Report

Masahiro KUWAHARA, Yuka YAMADA, Shin KATO,
Taneaki NAKAGAWA, and Kazuyuki TSUNODA

Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University School of Medicine
(Chief: Prof. Taneaki NAKAGAWA)

J. Jpn. Oral Medicine, 28 : 26 ~ 31, 2022

Abstract : Amyloidosis is a disease of unknown cause, in which amyloid proteins are deposited in various body organs and tissues, causing dysfunction. This time, we experienced a case of amyloidosis in the labial mucosa associated with multiple myeloma. The case involved a 50-year-old man who had nodules in his upper and lower lips at his initial visit and tissue biopsy confirmed amyloid deposits. Despite it having been 9 years since he made his first visit, the lesions on his lips have not changed. In Japan, there have been many cases of oral amyloidosis occurs in the tongue, while it rarely occurs in the lips.

Key words : amyloidosis, multiple myeloma, lip

Reprint requests to Masahiro KUWAHARA, Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

[Received March 27, 2022 : Accepted June 5, 2022]