

治療に抵抗し不幸な転帰をとった 上顎洞原発髄外性形質細胞腫の 1 例

市立室蘭総合病院 耳鼻咽喉科

小柴 茂 朝倉 光司
本間 朝

札幌医科大学 耳鼻咽喉科

大國 毅

市立室蘭総合病院 消化器科

佐藤 修司

市立室蘭総合病院 臨床検査科

今 信一郎 小西 康宏

市立室蘭総合病院 放射線科

志藤 光男

要 旨

症例は 57 歳、男性。左頬部腫脹を認め、CT では左上顎洞を中心に左鼻腔、左篩骨洞、左眼窩に及ぶ広範な骨破壊を伴った比較的均一な軟部陰影を認めた。病理組織検査の結果、形質細胞腫と診断されたため、骨髄生検を含めた全身検索を行ったが、他に異常を認めず髄外性形質細胞腫と診断した。治療は放射線療法併用の手術療法を行ったが、治療経過中に再発を繰り返し、治療に難渋した。形質細胞腫は放射線感受性が高く予後は良好である。しかし、本症例のように骨破壊を伴う腫瘍は多発性に再発をきたし予後が不良であると報告されており、一般的な形質細胞腫とは性質が異なる可能性が示唆される。

キーワード

髄外性形質細胞腫 上顎洞 難治性

緒 言

髄外性形質細胞腫は稀な腫瘍である。発生部位では頭頸部領域が最も多く、中でも鼻副鼻腔領域がその大半を占める。今回、我々は上顎洞に発生し、治療に抵抗する難治性の髄外性形質細胞腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：57 歳、男性。

主 訴：頭痛、歯痛。

既往歴：昭和 57 年、頸部捻挫。昭和 58 年、精神衰弱状態。平成 8 年より鬱病。平成 16 年より統合失調症。慢性 B 型肝炎。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：統合失調症で入院中、平成 18 年 9 月より左頬部腫脹が出現し、近医耳鼻科を受診したところ、左上顎洞

瘍が疑われ精査加療目的で当科を紹介され入院となった。

〈第 1 回入院〉

入院時所見：左頬部腫脹を認めたが、左眼球運動障害は認めなかった。

CT 所見：左上顎洞、篩骨洞、及び鼻腔に充満し眼窩内に及ぶ境界明瞭な充実性の軟部組織陰影を認めた。また前壁、側壁及び後壁の骨破壊、前方の皮下浸潤も認めた。頭蓋底への浸潤は認めなかった (図 1 a、b、c)。

入院後経過：入院翌日に左上顎洞試験開洞術を行った。病理所見：形質細胞腫を疑う比較的小型の異型形質細胞の密な増生像を認めた (図 2 a)。免疫染色でこれらの細胞は CD79a が陽性で、免疫グロブリン (Ig) 軽鎖は、 κ 鎖が弱陽性で λ 鎖は陰性であった (図 2 b)。また IgG、IgM は陰性であったが、IgA は陽性であった (図 2 c)。以上の結果より形質細胞腫、Grade 2 と診断された。

他の検査所見：骨シンチグラフィ、Ga シンチグラ

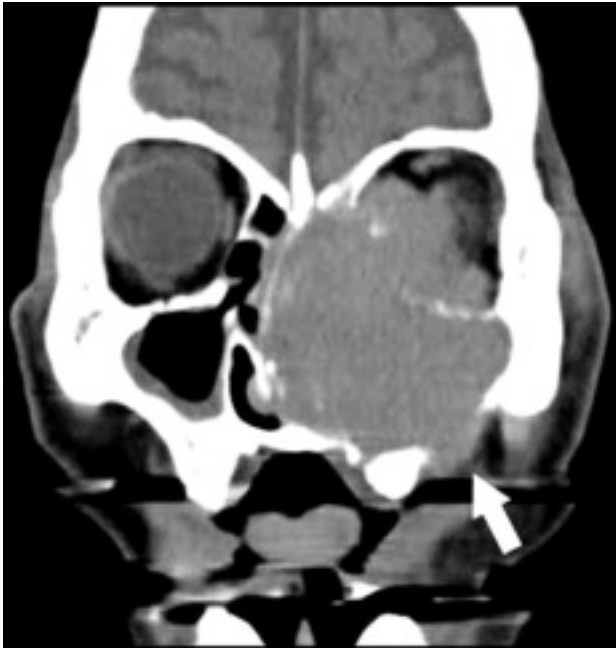


図1a 初診時のCT（冠状断）

左上顎洞、篩骨洞、及び鼻腔に充満し、眼窩内に及ぶ境界明瞭な充実性の軟部組織陰影を認める。外側壁の一部に骨破壊を認め、粘膜下浸潤が認められる（矢印）。頭蓋底浸潤は認められない。



図1c 初診時のCT（軸位断）

左篩骨洞は充実性の軟部組織陰影が充満しており、左眼窩内側壁を破壊し眼窩内に進展する腫瘍陰影を認める。左眼球は前外側方向に圧排されている。



図1b 初診時のCT（軸位断）

左上顎洞のballooningによる周囲骨壁の菲薄化を伴い、前壁骨は破壊され皮下浸潤が認められる（白矢頭）。後壁の破壊を伴うものの、翼状突起は保たれている。

フィーによる検索で異常なく、骨髓生検でも異型形質細胞は認めなかった。またM蛋白血症、尿中 Bence-Jones 蛋白（以下 BJ 蛋白）も認めなかった。以上の所見から多発性骨髄腫の合併及び転化は否定的で、他病巣を認めないことにより左上顎洞原発髄外性形質細胞腫と診断した。治療経過：平成18年11月から1回2 Gy、40 Gy/20 Frの放射線外照射を開始したが、12月の副鼻腔CTで腫瘍の縮小が認められなかったため（図3a）、放射線照射施行後、左上顎洞部分切除術を施行した。

手術所見：上顎洞前壁より皮下に浸潤した腫瘍を被膜外で剝離し、上顎洞前壁、眼窩内側壁を一塊に切除し、加えて鼻腔、篩骨洞内に浸潤した腫瘍を併せて切除した（図3b）。上顎洞内には粘膿性の貯留液が充満していた。上顎洞後壁粘膜には腫瘍性病変は認められなかったため、後壁は温存し手術を終了した。切除標本の病理組織学的所見では放射線治療の影響と考えられる軽度の細胞変性を認めたが、viableな腫瘍細胞も多数残存しており（図3c）、Grade 1と診断された。平成19年1月より20 Gy/10 Frの術後放射線治療を追加した（総線量：60 Gy/30 Fr）。

〈第2回入院〉

術後経過：術後、前医で経過観察をしていたが、平成19年8月に左頸部腫脹が認められ当科再入院となった。CT所見では、左頸部、左副咽頭間隙にそれぞれ強い造影効果を示す辺縁整の腫瘍性病変を認めた（図4a）。腫瘍の再発の臨床診断のもとに、左頸部郭清術および左副咽頭

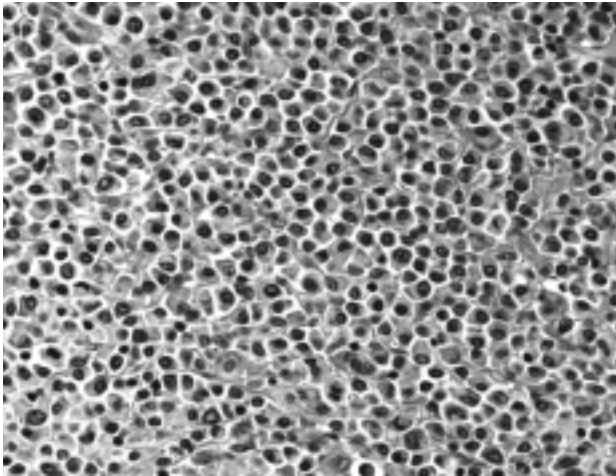


図2a 病理組織像：生検組織（HE、×400）
形質細胞腫を疑う比較的小型の異形形質細胞の密な増生像を認める。

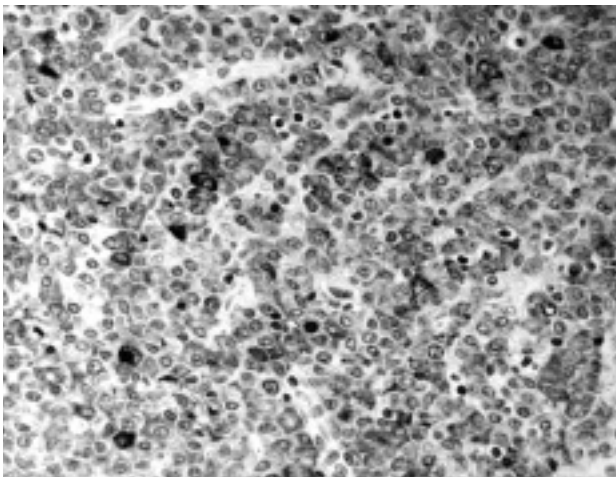


図2b 病理組織像：生検組織の抗κ鎖抗体による免疫染色像（×400）
抗κ鎖抗体に染色される形質細胞を認める。

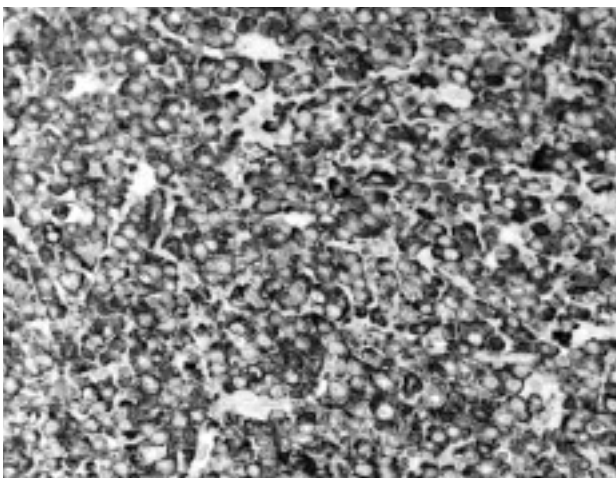


図2c 病理組織像：生検組織の抗IgA抗体による免疫染色像（×400）
形質細胞の細胞質が抗IgA抗体で染色されている。

間隙腫瘍切除術を施行した。

摘出物の病理所見では形質細胞腫の再発に相当する所見であったが、初回切除時の細胞と比較すると、核の腫大、大小不同、N/C比の増大、mitosisの増加など腫瘍細胞の異型性の増強が認められ、Grade 3と考えられた(図4b)。

〈第3回入院〉

その後再び外来にて経過観察をしていたが、平成19年12月に左中咽頭後壁の腫脹を認めたため、CTを施行したところ、左側中咽頭後壁、右上顎洞内、右頬部から右下顎部にかけて再発所見が認められた(図5a、b)。平成20年1月当科入院の上、右上顎洞、右頬部の再発腫瘍に対して80 Gy/40 Fr、左側中咽頭後壁の再発腫瘍に対して40 Gy/20 Frの放射線治療を施行した。照射中に照射野外の右側頭部にCT上、右側翼口蓋窩から右側頭部に進展した腫瘤陰影を認めた(図6)ため、右側頭部に40 Gy/20 Frの電子線照射治療を施行した。放射線の治療効果として左側中咽頭後壁、右上顎洞、右側頭部の腫脹は消失したが、右頬部から顎下部にかけての腫瘍は増大傾向が認められた。さらに照射終了後には新たに頭頂部、左下顎部、左前胸部に多発性に腫瘍の再発が認められた。多発性骨髄腫への転化も考えられたため、骨髄生検、血清M蛋白測定、尿中BJ蛋白測定を行ったが全て陰性であった。放射線照射後の治療として全身化学療法を検討したが、全身状態が不良であったため積極的な加療は行えず、平成20年4月に呼吸不全のため死亡した。

考 察

形質細胞腫は非ホジキンリンパ腫に分類され、B細胞分化の最終段階で単クローン性に腫瘍増殖したものである。臨床分類ではWillis¹⁾の分類が用いられ、腫瘍の発生部位により多発性骨髄腫、孤立性骨髄腫、髄外性形質細胞腫の3型に分けられている。髄外性形質細胞腫の発症年齢の平均は59歳で、性差は男女比で3対1と男性に多いことが知られている²⁾。髄外性形質細胞腫の発生頻度は形質細胞腫全体の僅か5%程度であり、その約8~9割が上気道系、頭頸部領域に発生する。特に本症例の原発部位である鼻副鼻腔領域は頭頸部領域の部位別の発症率で最も高く、全体の約半数を占める。

診断には切除生検による組織診が最も重要であるが、加えてCT、MRI、骨シンチグラフィによる画像診断、血清及び尿中のM蛋白、尿中のBJ蛋白の測定、骨髄生検が必要である。髄外性形質細胞腫の約10~30%の症例では経過中に多発性骨髄腫へ転化することが報告されている³⁻⁶⁾。一般に血清及び尿中のM蛋白、尿中のBJ蛋白は髄外性形質細胞腫では陰性のことが多いが、反対に多発性骨髄腫では陽性のことが多いため多発性骨髄腫の合併



図3a 放射線照射後 (40 Gy/20 Fr) のCT
左上顎洞、篩骨洞及び鼻腔に残存する軟部陰影を認める。

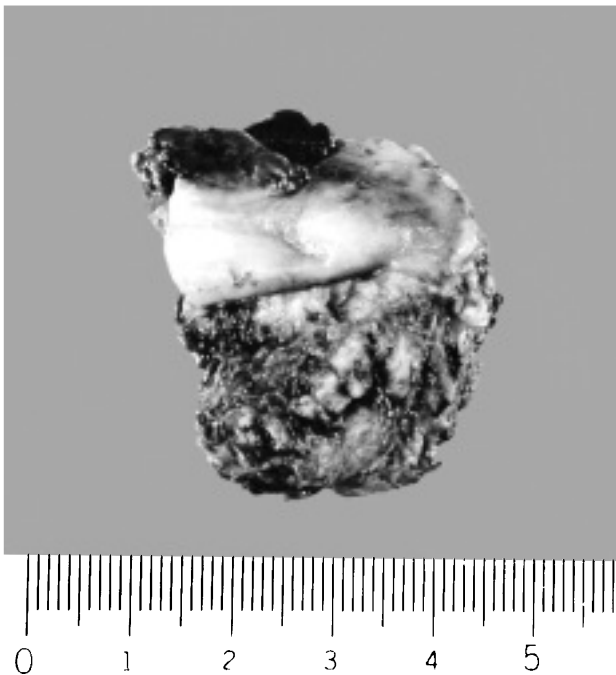


図3b 上顎腫瘍摘出標本

及び転化を除外する上で補助的な診断となる。本症例では腫瘍の再発時に血清及び尿中のM蛋白、尿中のBJ蛋白の測定、骨髓生検を行ったが、全て陰性であり多発性骨髄腫への転化は否定的であった。

治療法としては放射線療法、手術、化学療法の単独治療、もしくはそれらを組み合わせた集学的治療の報告²⁻¹¹⁾がある。しかし、腫瘍の発生率が低いためランダ

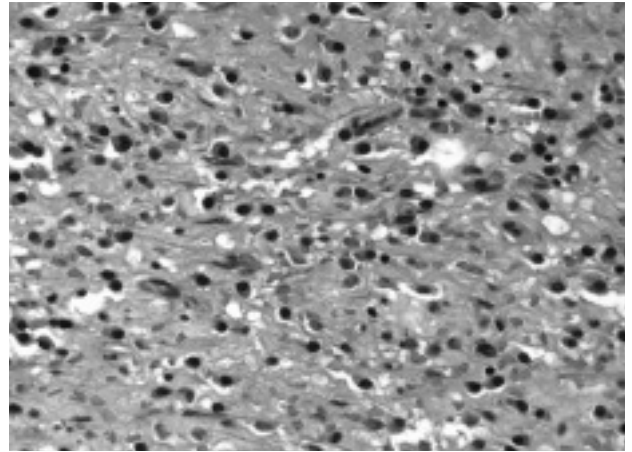


図3c 病理組織像：放射線照射後 (40 Gy/20 Fr) の上顎洞摘出腫瘍 (HE、×400)
viable な腫瘍細胞が多数残存している。

ム化臨床試験に基づいた治療ガイドラインは作成されておらず、各施設の治療成績を集計した後ろ向き調査により推奨される治療法が報告されているのみである。2004年に英国で発表されたガイドライン²⁾では髄外性形質細胞腫は放射線感受性が高いため、第一選択に放射線治療の単独治療が推奨されている。腫瘍径が5 cm以下で40 Gy、5 cm以上は50 Gyの照射が適当とされている。一方 Alexiou ら³⁾は、手術と放射線併用療法群が放射線治療単独群、手術単独群と比較して生存率が高かったと報告している。さらに完全切除が可能と判断される症例では手術単独でも良好な成績が得られるとの報告⁵⁾もあり、状況に応じた治療法の選択が肝要と考えられる。

本症例では長径約6 cmの原発部位に対して放射線治療を開始したが、40 Gyを照射した時点で行った評価CTで腫瘍の残存が認められ、治療効果はNRと考えられた。その後の追加治療として手術治療を行ったが、病理診断ではviableな腫瘍細胞が多数残存しており、放射線治療単独での腫瘍の制御は困難であったと考えられる。

髄外性形質細胞腫の病理学的なGrade分類はないが、多発性骨髄腫に準じた診断基準を用いて髄外性形質細胞腫の治療成績を検討した報告がある³⁾。腫瘍細胞の悪性度により軽度 (Grade 1)、中等度 (Grade 2)、高度悪性 (Grade 3) の3群に分類し、放射線治療の成績を比較しているが、各群で治療効果に差は認められなかったとされている。しかし、解析されている症例数が少ないことに加えて治療前のStage分類がなされておらず病理組織学的分類だけで治療効果の評価ができるかは疑問である。本症例の初診時の生検組織を上記のGrade分類に準じると中等度悪性と判断された。ところが左副咽頭間隙に再発した腫瘍では腫瘍細胞のmitosis、N/C比の増大した細胞が増加しており、Grade分類では高度悪性と考えられ、再発の過程で腫瘍細胞の悪性度が上がったこと

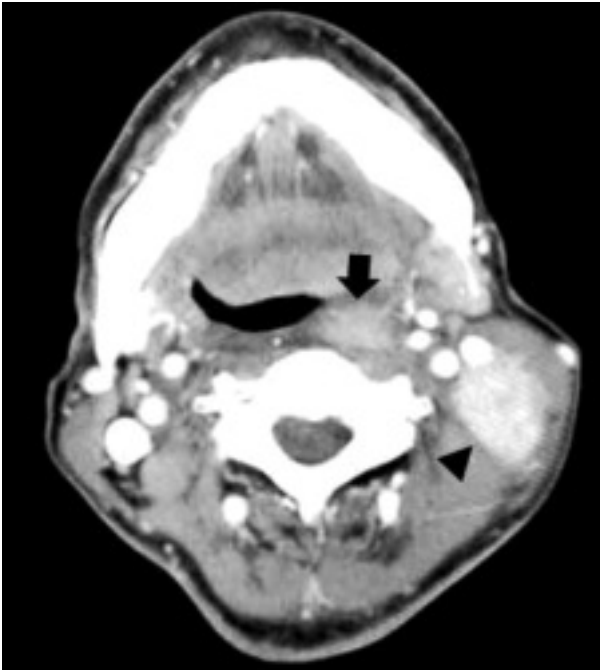


図 4 a 腫瘍再発時（1回目）の造影 CT
左頸部（矢頭）、左副咽頭間隙（矢印）にそれぞれ強い造影効果を示す腫瘍性病変を認める。



図 5 a 腫瘍再発時（2回目）の CT
右上顎洞に腫瘍の再発を疑わせる充実性の軟部陰影を認める。

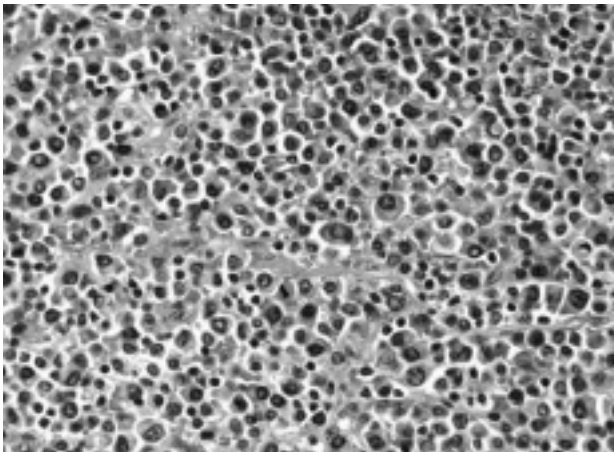


図 4 b 病理組織像：左副咽頭間隙腫瘍（HE、×400）
形質細胞腫の再発に相当する組織像を示す。初回切除時の細胞と比較すると、核の腫大、大小不同、N/C 比の増大、mitosis の増加など腫瘍細胞の異型性の増強が認められる。

が示唆される。このことは治療経過で再発腫瘍の増殖速度が上昇し制御困難となった要因の一つと考えられる。

再発腫瘍に対しては全身的な化学療法を併用した放射線療法が有効との報告⁹⁾もあるが、本症例では再発腫瘍が局限していたことや全身状態が不良であったことから化学療法の施行は困難と考え、放射線治療併用の手術療法を行った。本症例は初診時には所属リンパ節の転移は認めなかったが、原発腫瘍の治療後左頸部リンパ節に転移が認められた。再発予防目的の所属リンパ節領域への選択的照射は再発率に影響しないことが報告^{7),8)}されて

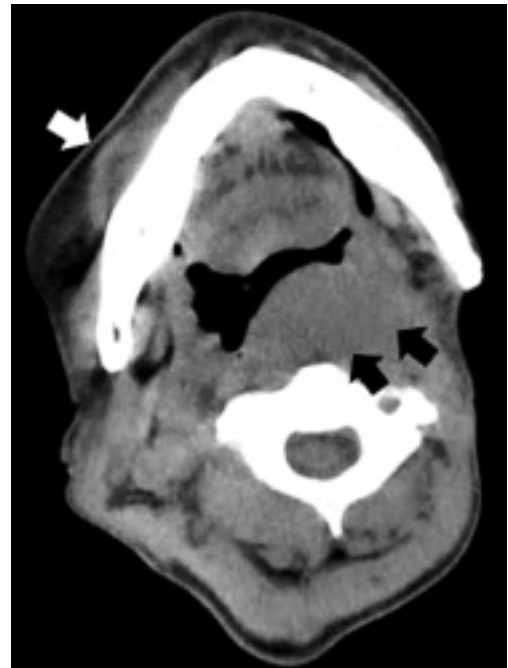


図 5 b 腫瘍再発時（2回目）の CT
左側中咽頭後壁（黒矢印）、右下顎部（白矢印）に腫瘍の再発を疑わせる所見が認められる。

おり、本症例でも初回の照射範囲には含めなかった。

これまでに明確な予後因子に関する報告はないが、腫瘍の骨浸潤を示す例では予後が悪いと報告⁹⁾されている。本症例では原発腫瘍は左上顎洞前壁の骨破壊を伴っていた。Galieni ら¹⁰⁾は、46 症例の髄外性形質細胞腫を解析し 3 例が再発により死亡したが、その 2 例は軟部組織



図6 腫瘍再発時（3回目）のCT
右側翼口蓋窩（黒矢印）から右側頭部（白矢印）に進展した腫瘍陰影を認める。

の再発と骨浸潤、骨破壊を同時に認め、非常に速い増殖をきたして死亡したと報告している。同様に Knowling ら¹¹⁾も 25 例の髄外性形質細胞腫を解析し 2 例に多発性の再発をきたし、その 1 例は初診時に骨破壊像を認めたと報告している。骨破壊を伴う髄外性形質細胞腫に対する詳細な解析は行われていないため、腫瘍の性質やその悪性度については不明であるが、報告されている症例の臨床経過はいずれも進行が早く多発性に再発をきたし予後が不良であった。本症例のように腫瘍増殖の過程で病理学的な悪性度が上昇することや腫瘍発生段階で既に治療に抵抗する性質を備えていた可能性が示唆される。いずれにしても急激に進行する臨床経過からは一般的な髄外性形質細胞腫とは性質が異なる可能性が考えられた。

頭頸部領域における髄外性形質細胞腫の 5 年生存率は 50～70%、10 年生存率は約 50% であり、同じ形質細胞腫である多発性骨髄腫の 5 年生存率、10% 程度と比較するとはるかに予後は良好である。しかし、本症例のように多発性骨髄腫への転化を示さない症例でも放射線治療に抵抗する症例や多発性に再発をきたす症例では予後は極めて不良である。今後これらの予後不良症例に対するさらなる解析を行うとともに多施設での大規模な前向き臨床研究を行い、髄外性形質細胞腫に対する標準的な治療法を確立することが必要である。

結 語

治療に抵抗し不幸な転帰をとった上顎洞原発髄外性形

質細胞腫の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Willis RA: Principles of Pathology. 2nd ed. p. 554-558, Butterworth, London, 1996.
- 2) Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D; Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Clin Oncol 16: 405-413, 2004.
- 3) Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W: Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. Cancer 85: 2305-2314, 1999.
- 4) 西屋圭子, 海山智九, 奥野敬一郎: 顎下部に原発した髄外性形質細胞腫の 1 症例. 頭頸部外 17: 161-165, 2007.
- 5) 篠崎剛, 林隆一, 山崎光男, 鶴久森徹, 宮崎眞和, 富所雄一, 林智誠, 竹村博一, 斉川雅久, 海老原敏: 頭頸部原発形質細胞腫. 頭頸部外 16: 77-81, 2006.
- 6) 岡田和也, 中嶋正人: 鼻副鼻腔髄外性形質細胞腫の 2 症例. 日鼻科会誌 44: 323-326, 2005.
- 7) Michalaki VJ, Hall J, Henk JM, Nutting CM, Harrington KJ: Definitive radiotherapy for extramedullary plasmacytomas of the head and neck. Br J Radiol 76: 738-741, 2003.
- 8) Jyothirmayi R, Gangadharan VP, Nair MK, Rajan B: Radiotherapy in the treatment of solitary plasmacytoma. Br J Radiol 70: 511-516, 1997.
- 9) Tong D, Griffin TW, Laramore GE, Kurtz JM, Russell AH, Groudine MT, Herron T, Blasko JC, Tesh DW: Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. Radiology 135: 195-198, 1980.
- 10) Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, Avvisati G, Bigazzi C, Neri S, Caliceti U, Benni M, Ronconi S, Lauria F: Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. Haematologica 85: 47-51, 2000.
- 11) Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE: Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol 1: 255-262, 1983.