

## 症 例 報 告

原発性マクログロブリン血症に併発した多発性口腔内腫瘍を伴った  
全身性アミロイドーシスの1例

高橋 美香子, 小川 淳, 小泉 浩二, 鈴木 舟, 山谷 元気, 古城 慎太郎, 阿部 亮輔\*,  
武田 泰典\*\*, 山田 浩之

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野

\*岩手県立中央病院歯科口腔外科

\*\*岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座臨床病理学分野

(受付: 2021年7月20日)

(受理: 2022年10月11日)

## 和 文 抄 録

原発性マクログロブリン血症に併発した多発性口腔内腫瘍を伴った全身性 AL アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。患者は65歳の男性で、口腔内の多発性腫瘍の精査のため当科を紹介され受診した。既往歴では2002年に原発性マクログロブリン血症を発症し、化学療法を受けていた。2012年に皮膚の結節をアミロイドーシスと診断されていた。口腔内診察では、下顎前歯部口腔前庭に25×20×15 mm 大の腫瘍を認め、両側小白歯部まで大豆大の腫瘍を数個触知した。舌背中央と舌下面にもそれぞれ20×15×5 mm, 30×15×10 mm 大の腫瘍を認めた。境界明瞭な腫瘍はいずれも黄色を帯びて弾性硬を呈し、表面粘膜は平滑であった。おのおの腫瘍からの生検ではアミロイドーシスの診断であった。アミロイドーシスは病型診断でAL $\kappa$ 型と診断され、Waldenström macroglobulinemia に伴う全身性ALアミロイドーシスと最終的に診断された。口腔内の腫瘍は、患者の希望により外科的切除は行わず、経過観察とした。その後2年間、血液内科では化学療法が継続されたが、消化管アミロイドーシスが進行したことによる栄養吸収不良により全身状態が悪化し、2016年5月に永眠した。

キーワード: 原発性マクログロブリン血症, ALアミロイドーシス, 口腔

## 緒 言

原発性マクログロブリン血症は、WHO分類<sup>1)</sup>

ではWaldenström macroglobulinemia (WM) と呼ばれ、骨髄浸潤とIgM型M蛋白血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫のサブセットとし

Systemic amyloidosis complicated by multiple oral masses in a patient with Waldenström macroglobulinemia: A case report

Mikako TAKAHASHI, Atsushi OGAWA, Koji KOIZUMI, Shu SUZUKI, Genki YAMAYA, Shintaro KOGI, Ryosuke ABE\*, Yasunori TAKEDA\*\*, Hiroyuki YAMADA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

\* Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

\*\* Division of Clinical Pathology, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

て定義されている。一方、アミロイドーシスは、アミロイドと呼ばれる線維性の異常蛋白が臓器の細胞外に沈着することで機能障害を引き起こす病態の総称である<sup>2)</sup>。WMでは、腫瘍細胞から産生される単クローン性IgMの軽鎖がアミロイドとして沈着する全身性免疫グロブリン性アミロイドーシスが生じることがある<sup>3)</sup>。渉猟した範囲では、本邦においてWM患者の口腔にアミロイド沈着が認められた症例報告は、1979年から2016年までの37年間で2例のみである<sup>4,5)</sup>。今回、われわれは、WM患者の口腔内に多発した腫瘍をアミロイドーシスと診断した1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患 者：**65歳，男性

**初 診：**2013年12月

**主 訴：**舌の腫瘍

**現病歴：**2013年8月頃，食事時に温熱痛が出現したため，鏡で口腔内を確認した際，舌背，舌下面，下顎前歯部口腔前庭の腫瘍に気がついた。その後，温熱痛は改善したが腫瘍が消失しないため，同年10月に近在歯科医院を受診した。同院よりWMと口腔内腫瘍の関連について通院中であった他院の血液内科に照会があり，口腔内精査が必要と判断されたため，血液内科からの紹介により12月初旬，当科を受診した。

**家族歴：**特記事項なし。

**既往歴：**2002年に当院血液内科でWMと診断され，入院下にビンクリスチン，ラニムスチン，メルファラン，デキサメタゾンによる化学療法を2クール受け部分奏功と判定された後，紹介元の血液内科に移ってメルファラン，ビンクリスチン，プレドニンによる外来化学療法を受け，その後はシクロフォスファミドとプレドニゾロンの内服治療に変更となり，部分奏功の状態を維持していた。血液中のIgMは1300～1500 mg/dLで推移していた。2012年1月の血液検査でIgM 2240 mg/dL，IgG 501 mg/dL，IgA12 mg/dL，WBC 6700/ $\mu$ L，Hb 11.9 g/dL，Plt 20.8  $\times 10^4$ / $\mu$ Lと，再びIgM値が増加していたこと

からWMの再発が疑われ，骨髓生検が行われた。骨髓生検では，小型のリンパ球あるいは形質細胞様細胞の増殖によりかなり細胞密度が高い状態であり，免疫染色によってCD20(+), CD79a(+), IgM (+),  $\kappa$  (+) が確認された。患者は2007年頃から尾骨相当部皮膚に結節性の腫瘍を自覚しており，2012年2月に施行された針生検でコンゴ赤染色による陽性像が確認され，アミロイドーシスと診断された。アミロイドーシスの病型診断は行われなかったが，WMに伴う全身性ALアミロイドーシスが疑われた。2010年には左大腿骨頸部骨折，その1か月後に右大腿骨頸部骨折のため，それぞれ大腿人工骨頭挿入術を受けていた。また，高血圧症でニフェジピンによる内服治療を受けていた。

**現 症：**

**全身所見：**身長170 cm，体重65 kg。尾骨相当部皮膚に結節性の腫瘍が認められた。患者は全身倦怠感を自覚していた。WMに随伴することが多い視力障害や脳血管障害は認めなかった。

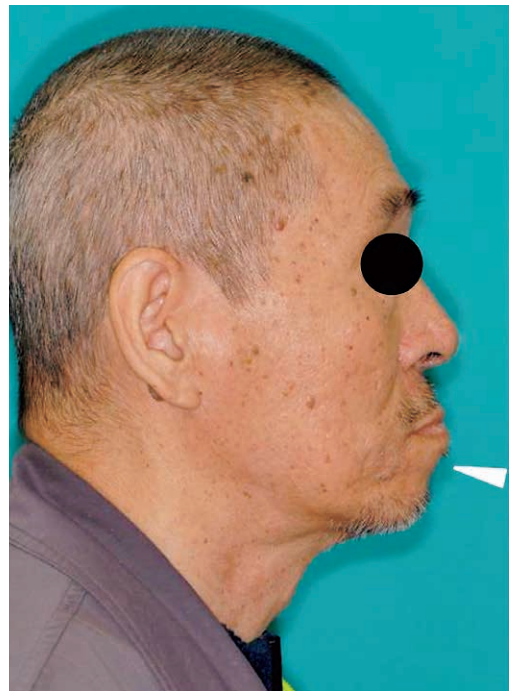


図1：初診時顔貌写真

下唇は軽度にも前突し緊張している（矢頭）。

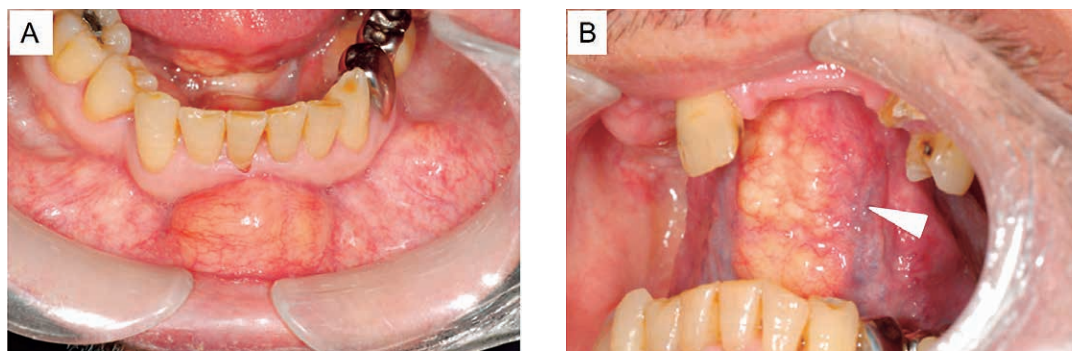


図 2：初診時口腔内写真

A：下顎前歯部口腔前庭に 25 × 20 × 15 mm 大の腫瘍が認められる。

B：舌下面に 30 × 15 × 10 mm 大の腫瘍が認められる（矢頭）。

**口腔外所見：**顔貌は左右ほぼ対称であったが、下唇は前方に突出し、口唇閉鎖時に下唇が緊張していた（図 1）。

**口腔内所見：**下顎前歯部口腔前庭に 25 × 20 × 15 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認め、両側小白歯部まで大豆大の腫瘍を数個触知した。舌背中央と舌下面にもそれぞれ 20 × 15 × 5 mm, 30 × 15 × 10 mm 大の腫瘍を認めた。腫瘍はいずれも黄色を帯びており弾性硬を呈し、表面粘膜は正常、無痛性であった（図 2A, B）。患者はごく軽度の嚥下障害を自覚していたが、経口摂取に支障はなかった。また、咀嚼障害はなく発音も明瞭であった。

**臨床検査所見：**血液検査では RBC  $369 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , Hb 11.8 g/dL, Ht 37.3% と軽度の貧血と、BUN 24.4 mg/dL, CRE 1.77 mg/dL と腎機能障害が認められた。IgM は 1640 mg/dL（基準値 34 ~ 220 mg/dL）と高値で、IgG は 554 mg/dL（基準値 870 ~ 1700 mg/dL）、IgA は 10 mg/dL（基準値 110 ~ 410 mg/dL）と低値であった。

**パノラマ X 線所見：**左側下顎骨体部に内骨症を疑う大小の X 線不透過像を認めたが、骨破壊像は認めなかった。

**MRI 所見：**舌と下顎の口腔前庭部に T1 強調像、T2 強調像ともに低信号を呈する腫瘍を認めた（図 3）。

**臨床診断：**多発性口腔粘膜腫瘍

**処置および経過：**局所麻酔下に、舌背、舌下面、下顎前歯部口腔前庭の腫瘍からそれぞれ組織を採取して行った生検の結果はアミロイドーシスであった。口腔内の腫瘍の減量手術を勧めたが、

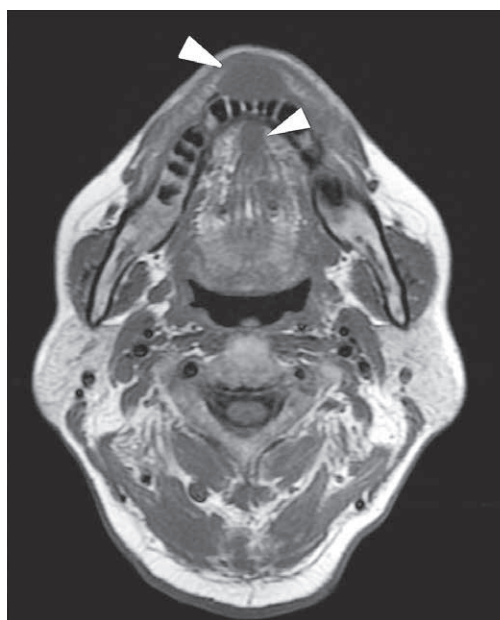


図 3：MR 像

水平断、T1 強調像：下顎前歯部口腔前庭と舌の腫瘍に一致して低信号領域が認められる（矢頭）。

患者の同意は得られなかった。また、遠方で当科への通院が困難であることを理由に、患者は紹介元である他院血液内科での経過観察を希望した。血液内科からの報告では、その後も口腔内の腫瘍に変化はみられなかった。血液内科でのシクロフォスファミドとプレドニゾロンの内服による治療は、尾骨相当部皮膚の他に口腔内にもアミロイドーシスが証明され、WMに伴う全身性ALアミロイドーシスと診断された後も、患者の体調、病状に応じて投与量を調整しながら、2015年12月まで継続された。その後、2016年3月上旬から頻回に水様性下痢遷延や食欲不振が続き、るい瘦が顕著で日常生活動作も低下したため、2016年4月上旬、紹介元の血液内科

に入院した。この頃も舌の腫瘍の大きさには変化はみられなかったが、味覚障害の訴えがあった。入院時に撮影した胸部X線写真で心拡大は認められなかった。上部および下部消化管の精査で消化管アミロイドーシスと診断された。長期間にわたり食欲不振が持続しており、食事摂取しても下痢をするなど全身状態の改善は見込めない状態であった。入院中は心アミロイドーシスの明らかな所見は認められなかったが、収縮期血圧が80台を下回るなど、バイタルサインも不安定であった。このため、対症療法の方針となった。補液療法主体であり、収縮期血圧が70台に低下したため昇圧剤を使用したが発症は不良であった。5月に入ると血圧維持が

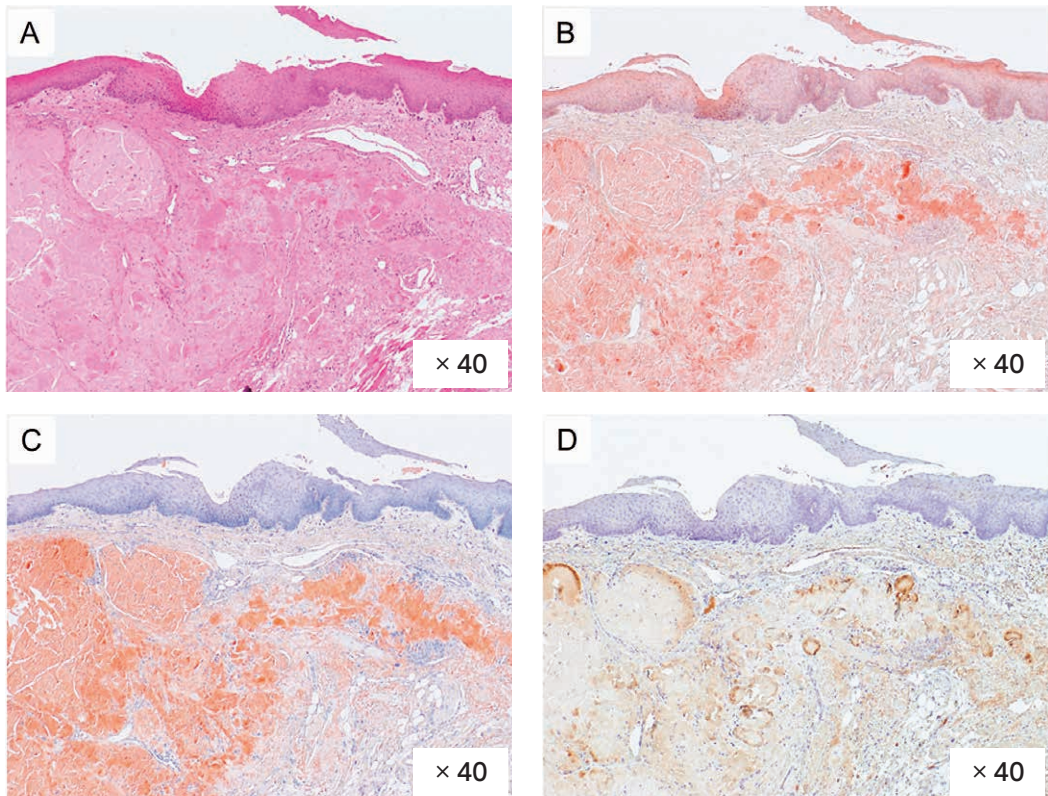


図4：A：粘膜下に好酸性の物質が結節状に沈着している（H-E染色，×40）。  
B：粘膜下の結節状沈着物はコンゴ赤に陽性反応を呈している（コンゴ赤染色，×40）。  
C：ダイレクトファーストスカーレットで橙赤色に染色されるアミロイドの沈着が認められる（DFS染色，×40）。  
D：アミロイドP蛋白が茶褐色に染色されている（P-component免疫染色，×40）。

困難となり、5月中旬、収縮期血圧が50台を切り、意識レベルが低下し末梢循環不全のため死亡した。

**病理組織学的所見：**舌から採取された生検材料のHE染色では粘膜下に好酸性の物質が結節状に沈着し、これらの物質はコンゴ赤染色、ダイレクトファーストスカーレット（DFS）染色、P-component免疫染色に明らかな陽性反応を呈した（写真4A, B, C, D）。また、偏光顕微鏡下でDFS染色は緑色の偏光を發した。アミロイドタイピングは、厚生労働省アミロイドーシスに関する調査研究班の病型診断コンサルテーションに依頼した。その結果、抗AA抗体、抗TTR抗体、抗 $\beta$ 2-microglobulin抗体は陰性であった。抗 $\lambda$ 鎖抗体は陰性、抗 $\kappa$ 鎖抗体は軽度陽性であり、プロテオーム解析を行った結果、アミロイドはAL $\kappa$ と確定された。

**病理組織学的診断：**WMに伴う全身性アミロイドーシス（AL $\kappa$ ）。

## 考 察

本邦におけるWMの年間発症頻度は、100万人に2.8人である<sup>6)</sup>。男性は女性の約2倍の発症リスクを有し<sup>7,8)</sup>、また、WMは高齢者に多く60～70歳に発症のピークがある<sup>7,8)</sup>。WMは症候性と無症候性に分類され、WMに対する治療は、関連症状が出現した時点でその適応が検討される<sup>1,9)</sup>。症状としては、持続する発熱、盗汗、体重減少、倦怠感を伴う貧血などである<sup>9)</sup>。また、WMでは、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、過粘稠度症候群、末梢神経障害、アミロイドーシス、腎障害などの合併症が認められた際も治療の適応となる<sup>1,9)</sup>。現時点ではWMの治療を達成することは困難であり<sup>1)</sup>、治療の目標はWMによる症状を改善し、臓器障害を予防することである<sup>6,9)</sup>。WMの50%生存期間は5年以上であり<sup>1)</sup>、1991年から2010年までにSurveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースに登録された5,784例の疫学調査からは、患者の生存期間の中央値は1991年から2000年の登録患者では6年、2001

年から2010年までの登録患者では8年と報告されている<sup>7,8)</sup>。WMには7つの臨床試験グループ587例の解析から国際予後指標が提唱されており、年齢>65歳、Hb<11.5 g/dL、Plt<10万/mm<sup>3</sup>、 $\beta$ 2-ミクログロブリン>3 mg/dL、血清M蛋白>7.0 g/dLがリスク因子と定義されている<sup>7,10)</sup>。国際予後指標では、65歳未満で1項目以下が低リスク、3項目以上が高リスク、低リスクと高リスクに当てはまらないものが中リスクと分類され、5年生存率は低リスク群で87%、中リスク群で68%、高リスク群で36%である<sup>7,10)</sup>。生存期間中央値としては低リスク群で142.5ヵ月、中等度リスク群で98.6ヵ月、高リスク群で43.5ヵ月であった<sup>7,10)</sup>。自験例はWMの国際予後指標に従うと、当科初診時は中～高リスクの状態であった。

一方、アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、特定の臓器に限局してみられる限局性アミロイドーシスに大別される<sup>2)</sup>。さらに、アミロイド蛋白を構成する種々の前駆蛋白によりいくつかの臨床病型に分類される<sup>2)</sup>。このうち異常形質細胞より産生されるモノクローナルな免疫グロブリン（M蛋白）の軽鎖（L鎖）に由来するアミロイド蛋白によるものがALアミロイドーシスと呼称される<sup>2)</sup>。ALアミロイドーシスはまれな疾患であり、わが国の年間推計受療者は500人前後と推定されている<sup>2)</sup>。本症の予後は不良であり、無治療例での診断からの50%生存期間はおおよそ13ヵ月である<sup>11)</sup>。本邦における741人の全身性ALアミロイドーシスの調査では、生検の結果、消化管で224/424人（72%）、腹部脂肪で68/128人（53%）、心臓で67/78人（86%）、腎臓で214/229人（93%）、骨髄で75/380人（20%）、その他の部位で65/85人（76%）にアミロイド沈着が認められ、巨舌は66/741人（11%）で認められている<sup>12)</sup>。

WMにアミロイドーシスが合併する頻度は低く<sup>3)</sup>、本邦では5%と報告されている<sup>4,13)</sup>。1968年～1990年にMayo Clinicで行われた、血清モノクローナルIgMと、生検でALアミロイドー

シスが証明された患者 50 人の評価では, 心臓, 腎臓, 肝臓, 肺のアミロイド沈着を呈した患者はそれぞれ 44%, 32%, 14%, 10% と報告されている<sup>3)</sup>. 自験例では, 口腔内のアミロイドーシスについての沈着蛋白質は AL $\kappa$ であった. 全身性 AL アミロイドーシスの診断基準が 2020 年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班から公表されており<sup>14)</sup>, その診断基準に照らし合わせると, 自験例が全身性 AL アミロイドーシスであることは確定的であり, 血液内科で行われた骨髓生検で $\kappa$ が陽性であったことから, WM に伴う全身性 AL アミロイドーシスの診断に至った.

アミロイドは口腔顎顔面領域では舌に沈着することが多く, われわれは以前にも舌に多発性腫瘤として生じたアミロイドーシスの症例を経験している<sup>15)</sup>. 舌アミロイドーシスの随伴症状として巨舌がよく知られているが, それ以外にも潰瘍, 腫瘤, 粘膜下結節, 壊死などを呈することがある<sup>16,17)</sup>. 肉眼的に巨舌を呈する前の段階でもアミロイド沈着により口腔乾燥や味覚障害, 運動障害を訴える症例もあると報告されている<sup>16,18)</sup>. 舌のアミロイド沈着が進行すると, 舌の可動性の低下に伴い構音障害, 咀嚼障害や嚥下障害が生じ, 巨舌による閉口不能へ舌の減量手術<sup>19,20)</sup>が行われた症例や, 舌根沈下に伴う気道狭窄により呼吸困難が生じ, 気管切開が行われた症例報告もある<sup>21)</sup>.

アミロイドーシスの MRI 所見において, 自験例では口腔内の腫瘤が T1 強調像, T2 強調像ともに低信号を呈したが, 口腔内腫瘤は健常組織と比較して T1 で等信号, T2 で低~高信号の不均一な像であったとの報告<sup>20)</sup>, T1 で等信号, T2 でやや高信号とする報告<sup>22)</sup>, T1 でやや低信号, T2 でやや高信号とする報告<sup>23)</sup>があり, 典型像を確認することはできなかった.

全身性 AL アミロイドーシスの治療は, その病態が多発性骨髓腫と類似しているため, 自家造血幹細胞移植や悪性形質細胞を標的とする薬物療法 (抗形質細胞療法) が国内外のガイドラ

インで推奨されている<sup>24)</sup>. 自験例が口腔のアミロイドーシスと診断された 2013 年当時, また現在でも, 多発性骨髓腫の治療を基本とするのが標準的な治療法はなく<sup>11,25)</sup>, 年齢, 併存疾患, 臓器浸潤の程度, 患者の希望を考慮し, 個々の患者に合わせた治療が行われている<sup>25)</sup>. 治療の目標は, 臓器障害の進行を抑制することである<sup>11,25,26)</sup>. 第一選択治療は, 骨髓腫で使用されるのと同様の併用化学療法レジメンが推奨されるが, 多発性骨髓腫に併発した AL アミロイドーシスの場合は, 治療関連毒性が強く, 投与量の減量が必要である<sup>11,24,25,26)</sup>. また, 多発性骨髓腫の治療法であるビンクリスチン, ドキソルビシン, デキサメタゾンの併用療法 (VAD 療法) は, AL アミロイドーシスの治療法としてはビンクリスチンによる神経毒性, ドキソルビシンによる心毒性の問題があり, 推奨されていない<sup>11,25)</sup>. 自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法は, 治療関連死の危険が多発性骨髓腫の患者よりも高く, 適応患者の選択が難しいことから, 治療の選択肢とはなりにくい<sup>11,25)</sup>. 抗形質細胞療法の中で, シクロフォスファミド, ボルテゾミブおよびデキサメタゾンによる治療 (CyBorD 療法) は, 有効性, 安全性について報告がされているが<sup>24)</sup>, ボルテゾミブが本邦で保険適用となったのは 2017 年であり, 多発性骨髓腫や WM に合併した全身性 AL アミロイドーシスには保険で利用可能であるが, 原発性全身性 AL アミロイドーシスに対しては保険適用外である<sup>24)</sup>. 原発性全身性 AL アミロイドーシスに対して 2021 年までに承認された治療薬はなく, シクロフォスファミド, ボルテゾミブおよびデキサメタゾンとの併用療法においてグラツムマブが 2021 年に認可されたのが初である. 臓器に沈着したアミロイドを除去する方法は現在のところ存在しない<sup>24,26)</sup>. 一度, 臓器に沈着したアミロイド蛋白が化学療法によって減少したとの報告もある<sup>3,19)</sup>が, 治療効果は患者ごとに異なる<sup>25)</sup>.

自験例が WM と診断された 2002 年当時, 多発性骨髓腫の 50% 生存期間はおよそ 3 年であっ

た<sup>27)</sup>。WMのエビデンスの高い確立した治療法は存在せず<sup>8,28)</sup>、多発性骨髄腫の治療と悪性リンパ腫の治療を各施設独自で実施していた<sup>6)</sup>。当時の当院血液内科での治療の第一選択は多発性骨髄腫の治療法であるビンクリスチン、ラムスチン、メルファラン、デキサメタゾンのROAD療法であり、化学療法で腫瘍量を減らし、結果としてIgMの産生を抑制することで、合併症を予防するという方針であった。なお、現在まで、WMのリスク分類に応じた治療方針は提唱されていない<sup>29)</sup>。

WMにアミロイドーシスを合併した場合、アミロイドーシス非合併例の患者よりも生存期間ははるかに短く、約2年と予後不良で、死因は心アミロイドーシス、腎臓、肝臓、胃腸管、肺の進行性アミロイドーシスに起因するものが多い<sup>3)</sup>。心アミロイドの有無はWMのアミロイドーシス合併例の生存率にもっとも大きな影響を与える<sup>3)</sup>。自験例は、口腔内の腫瘍がアミロイドーシスと診断された時点でWMの診断からすでに11年が経過しており、尾骨相当部皮膚および口腔にアミロイドーシスの発症が認められたことから、WMとしては病勢憎悪の状態であり<sup>7,30)</sup>、終末期にあると考えられた。治療としては積極的治療を行わずに症状緩和の治療のみを行う段階であるため、ALアミロイドーシスに関しての積極的な精査は適応外と判断された。しかし、自験例でそれまで行っていた内服治療では明らかな治療毒性がみられておらず、アミロイドーシスの進行を抑制することを期待し、その後もおよそ2年間継続された。アミロイドは全身諸臓器に沈着していると考えられたが、心アミロイドーシスの明らかな所見は認められず、消化管アミロイドーシスが進行して栄養吸収不良の状態となったことが、死亡の直接的原因と考えられた。

## 結 語

口腔内の黄色を呈する多発性腫瘍は、アミロイドーシスの可能性があり、アミロイドーシスは重篤な臓器障害を引き起こし得る。口腔内の

アミロイドーシス症例では、WMの合併や他部位へのアミロイド沈着の可能性を念頭に置いて、医科との情報共有が重要と考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、自験例のWMの経過についてご教示いただきました岩手県立中央病院血液内科 村井一範先生、盛岡赤十字病院血液内科 泉田 恒先生、岩手医科大学附属病院血液腫瘍内科 古和田周吾先生に深謝いたします。アミロイドタイプニングは厚生労働省アミロイドーシスに関する調査研究班の病型診断コンサルテーションにコンサルトいたしました。

## 利 益 相 反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

## 参 考 文 献

- 1) リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (LPL/WM)、一般社団法人 日本血液学会 編: 造血器腫瘍 診療ガイドライン. 2018年版補訂版, 金原出版, 東京, 208-214ページ, 2020.
- 2) 島崎千尋: ALアミロイドーシスの診断と治療, 金倉 謙, 伊豆津宏二 編集: リンパ腫・骨髄腫の最新治療. 中山書店, 東京, 313-319ページ, 2014.
- 3) Gerts, M. A., Kyle, R. A., and Noel, P.: Primary systemic amyloidosis: A rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.*, 11: 914-920, 1993.
- 4) 藤井 浩, 中川 均, 加納 正: 高Ca血症, 腎不全, 全身性アミロイド症を認めた原発性マクログロブリン血症. *臨床血液*, 33: 1708-1713, 1992.
- 5) 清水 淳, 杉浦 玄, 高橋秀樹, 林 充, 島田香織, 宮崎浩一, 西里吉則, 渡辺悦弘, 似内 滋, 斉藤利彦, 芦沢真六, 山田千津子, 森永和明, 佐々 弘, 石井信光: 原発性マクログロブリン血症に合併した全身性アミロイドーシスの1例. *日消誌*, 76: 1735-1741, 1979.
- 6) 関口直宏: 原発性マクログロブリン血症 Japanese perception. *臨床血液*, 60: 988-997, 2019.
- 7) 東ヶ崎絵美, 中世古知昭: 原発性マクログロブリン血症 疾患の歴史, 病態, 特徴, 症状と検査所見. *血液フロンティア*, 28: 1169-1175, 2018.
- 8) Castillo, J. J., Olszewski, A. J., Kanan, S., Meid, K., Hunter, Z. R., and Treon, S. P.: Overall survival and competing risks of death in patients with

- Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Br. J. Haematol.*, 169: 81-89, 2015.
- 9) 菊川佳敬, 畑 裕之: 原発性マクログロブリン血症 治療, 清水一之, 安倍正博, 島崎千尋, 鈴木憲史, 張 高明 編著: 多発性骨髄腫 Updating 第6巻 AL アミロイドーシス, 多発性骨髄腫の類縁疾患. 医薬ジャーナル社, 大阪, 268-282 ページ, 2014.
  - 10) Morel, P., Duhamel, A., Gobbi, P., Dimopoulos, M. A., Dhodapkar, M. V., McCoy, J., Crowley, J., Ocio, E. M., Garcia-Sanz, R., Treon, S. P., Leblond, V., Kyle, R. A., Barlogie, B., and Merlini, G.: International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 113: 4163-4170, 2009.
  - 11) 多発性骨髄腫の類縁疾患 AL アミロイドーシス. 一般社団法人 日本血液学会 編: 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2018 年版補訂版, 金原出版, 東京, 371-375 ページ, 2020.
  - 12) Shimazaki, C., Hata, H., Iida, S., Ueda, M., Katoh, N., Sekijima, Y., Ikeda, S., Yazaki, M., Fukushima, W., and Ando, Y.: Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. *Intern. Med.*, 57: 181-187, 2018.
  - 13) 山本祐三, 柴山雄老, 黒川彰夫, 高野 明, 松本和基, 内藤勝義, 八木敦夫, 山村勝三, 荒木恒治, 山本克夫: アミロイド症を伴ったマクログロブリン血症の一部検例. *日網内系会誌*, 4: 319-326, 1981.
  - 14) アミロイドーシスに関する調査研究班. 全身性アミロイドーシス改定診断基準の公表に関して. 全身性アミロイドーシス 指定難病の対称となる疾患分類. [http://amyloidosis-research-committee.jp/wp-content/uploads/2020/07/diagnostic\\_200702.pdf](http://amyloidosis-research-committee.jp/wp-content/uploads/2020/07/diagnostic_200702.pdf) (2020 年 3 月 27 日)
  - 15) 中島崇樹, 小川 淳, 水城春美, 佐藤泰生, 佐藤方信, 工藤啓吾: 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. *日口外誌*, 49: 541-543, 2003.
  - 16) 高津南美子, 内尾紀彦, 黒田健斗, 重田泰史: 巨舌によるオトガイ部腫脹から診断に至った全身性アミロイドーシスの 1 例. *耳展*, 61: 262-267, 2018.
  - 17) Lin, J. R., Wang, H., Collins, A. B., and Stone, J. R.: Tongue necrosis and systemic vascular amyloidosis. *Hum. Pathol.*, 42: 734-737, 2011.
  - 18) Pan, W-H., Li, N-P.: Clinical pathological feature of early tongue amyloidosis. *Chin. Med. Sci. J.*, 21: 104-106, 2006.
  - 19) 柴田昌美, 音田 貢, 片岡 聡, 阪本博文, 小谷勇, 土井理恵子, 木山陽介, 領家利和: 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*, 53: 112-118, 2003.
  - 20) 仲宗敏幸, 又吉 亮, 牧志祥子, 丸山哲昇, 神農悦輝, 新崎 章: 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. *日口外誌*, 62: 304-308, 2016.
  - 21) 木村吉宏, 島原政司, 橋口範弘, 中島世市郎, 島原武司, 藤田 寛: 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. *日口外誌*, 55: 71-75, 2009.
  - 22) 長井慎成, 植木義裕, 東野哲也: 当科で経験した喉頭アミロイドーシスの 1 例. *喉頭*, 26: 143-147, 2014.
  - 23) Asaumi, J., Yanagi, Y., Hisatomi, M., Konouchi, H., and Kishi, K.: CT and MR imaging of localized amyloidosis. *Eur. J. Radiol.*, 39: 83-87, 2001.
  - 24) 日本循環器学会, 日本アミロイドーシス学会, 日本血液学会, 日本心エコー図学会, 日本心臓病学会, 日本心不全学会, 日本不整脈心電学会, 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」, 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班. “2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン”. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020\\_Kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf) (2020 年 8 月 20 日).
  - 25) Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., Bird, J., Cavenagh, J., Hawkins, S., Kazmi, M., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., and Pratt, G.: Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.*, 168: 186-206, 2015.
  - 26) 石田禎夫: 原発性 AL アミロイドーシスに対するマネジメントの新展開. *血液内科*, 83: 187-193, 2021.
  - 27) 張 高明: 治療目標, 清水一之 編: 多発性骨髄腫 Updating 第 4 巻 移植適応骨髄腫の治療. 医薬ジャーナル社, 大坂, 27-38 ページ, 2013.
  - 28) 関口直宏: リンパ腫治療各論 原発性マクログロブリン血症・リンパ形質細胞性リンパ腫, 金倉譲 編: リンパ腫・骨髄腫の最新療法. 中山書店, 東京, 159-162 ページ, 2014.
  - 29) 柴山浩彦: 原発性マクログロブリン血症に対する治療. *血液フロンティア*, 28: 1185-1190, 2018.
  - 30) Owen, R. G., Kyle, R. A., Stone, M. J., Rawstron, A. C., Leblond, V., Merlini, G., Garcia-Sanz, R., Ocio, E. M., Morra, E., Morel, P., Anderson, K. C., Patterson, C. J., Munshi, N. C., Tedeschi, A., Joshua, D. E., Kastiris, E., Terpos, E., Ghobrial, I. M., Leleu, X., Gertz, M. A., Ansell, S. M., Morice, W. G., Kimby, E., and Treon, S. P.: Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VIth international workshop. *Br. J. Haematol.*, 160: 171-176, 2013.



## Systemic amyloidosis complicated by multiple oral masses in a patient with Waldenström macroglobulinemia: A case report

Mikako TAKAHASHI, Atsushi OGAWA, Koji KOIZUMI, Shu SUZUKI,  
Genki YAMAYA, Shintaro KOGI, Ryosuke ABE \*, Yasunori TAKEDA \*\*,  
Hiroyuki YAMADA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial  
Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

\* Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

\*\* Division of Clinical Pathology, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery,  
School of Dentistry, Iwate Medical University

[Received : July 20 2021 : Accepted : October 11 2022]

### Abstract

We report a case of systemic AL amyloidosis complicated by multiple oral masses in a patient with Waldenström macroglobulinemia. A 65-year-old man was referred to our department for comprehensive evaluation of multiple intraoral masses. He reported a history of WM in 2002 and received chemotherapy. In 2012, he developed a skin nodule and was diagnosed with amyloidosis. Intraoral examination revealed a mass (25 × 20 × 15 mm) involving the anterior mandibular vestibule and several masses (each approximately the size of a soy bean) in the bilateral premolar areas. A separate mass (20 × 15 × 5 mm) was observed on the mid-dorsum of the tongue and another mass (30 × 15 × 10 mm) on the ventral aspect of the tongue. These masses appeared yellowish in color and were elastic hard with clear borders and smooth overlying mucosa. Biopsy of each mass revealed amyloidosis, and he was diagnosed as AL kappa type by histochemical methods, and the final diagnosis of systemic AL amyloidosis associated with Waldenström macroglobulinemia was made. The patient refused resection of the oral masses and only underwent follow-up. Subsequently, he received chemotherapy over 2 years at the department of hematology; however, progressive gastrointestinal amyloidosis led to malabsorption and nutritional imbalance with deterioration in his general condition, and he died in May 2016.

**Key words:** Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, oral cavity