

症例報告

難治性多発性骨髄腫に合併した髄膜癌腫症の1例

荒武由利子¹⁾ 高谷 亮介²⁾ 進藤 克郎^{1)*}

要旨：症例は67歳女性。難治性多発性骨髄腫（multiple myeloma, 以下MMと略記）に対し化学療法を実施されM蛋白の減少あり奏効中であつた。強直発作、意識障害が出現し入院。髄液検査でCD138陽性の形質細胞を多数認め頭部MRIで脳表や脳神経に沿ったガドリニウム造影効果を認めMMによる髄膜癌腫症、症候性てんかんによる焦点性強直発作と診断。抗てんかん薬を併用し抗癌剤の髄腔内注射を行うも原疾患の悪化により死去。MMの神経合併症に末梢神経障害や脊髄症、神経根症は広く知られているが、髄膜癌腫症の合併に関する報告は少なく、早期の発見と治療介入が望まれるため中枢神経障害の合併も想起すべきであり報告する。

（臨床神経 2021;61:739-742）

Key words：多発性骨髄腫、髄膜癌腫症、症候性てんかん

はじめに

多発性骨髄腫（multiple myeloma, 以下MMと略記）は神経症状を合併することが広く知られており、アミロイドーシス、POEMS症候群や化学療法による神経毒性に伴う末梢神経障害や、硬膜外からの圧迫による脊髄症や神経根症、頭蓋骨浸潤による第IX～XII脳神経障害が代表的である。一方で、脳実質や髄腔内への進展などの中枢神経障害は1%未満と稀とされてきた¹⁾。今回、進行期の難治性MM患者に対し、強直発作を契機に髄液細胞診で多数のCD138陽性形質細胞と頭部MRIで脳表や脳神経に沿ったびまん性の造影効果を認め、MMによる髄膜癌腫症と診断した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：67歳、女性

主訴：意識障害を伴う両上肢を突っ張る発作

既往歴：なし。

内服薬：レナリドミド水和物、アスピリン、D-ソルビトール、アシクロビル、グルコンサンカリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、フルコナゾール、ラメルテオン。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X-1年12月末より全身倦怠感、食思不振が出現した。前医の血液検査で貧血、血小板数減少、IgG上昇、

尿蛋白の増加を認めX年1月当院血液内科へ紹介となった。IgG-λ・Bence-Jones protein (BJP)-λ型MM、Revised-International Staging System IIIと診断され、予後不良因子に17p欠失を認めた。初診時には頭部MRIや髄液検査は施行されなかった。初回治療にVRd-Lite療法（Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone）を開始されたところ血中M蛋白の減少を認め一時部分奏効が得られるも、X年5月にM蛋白の上昇と白血化を認め、再燃、HD-DEX療法（High dose Dexamethasone）やKd療法（Carfilzomib, Dexamethasone）を施行されるも無効であり、VTD-PACE療法（Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide）を開始したところ末梢血中形質細胞数、血清IgG値、尿蛋白の改善を認めvery good partial responseを達成していた。血球減少の有害事象も見られたためVTD-PACE療法は終了となり、X年9月3日にDLd療法（Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone）に変更となった。X年9月中旬より嘔吐、食思不振が出現した。X年9月某日夜間、就寝中に両上肢を突っ張る発作が2回あり止癒後も意識障害が遷延し当院へ救急搬送され精査のため脳神経内科へ紹介となった。

入院時所見：JCS 100, GCS E4V3M5, 体温36.2℃, 脈拍88回/分, 血圧142/70 mmHg, 脳神経系は特記すべき異常所見明らかではない、MMT：四肢全て5/5, 腱反射正常, 感覚系正常, 髄膜刺激徴候なし, 共同偏視なし, 舌咬傷なし, 口部自動症なし, 尿失禁あり, ミオクローヌスなし, 痙攣なし。

*Corresponding author: 倉敷中央病院脳神経内科〔〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1〕

¹⁾ 倉敷中央病院脳神経内科

²⁾ 倉敷中央病院血液内科

(Received March 3, 2021; Accepted June 23, 2021; Published online in J-STAGE on October 16, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001612

血液検査：RBC $318 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $2,100/\mu\text{l}$, Plt $15.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, 総蛋白 6.3 g/dl, Alb 4.2 g/dl, Ca 9.5 mg/dl, LDH 237 U/l, CK 21 U/l, $\beta 2\text{MG}$ 1.71 mg/l, アンモニア 20 $\mu\text{g/dl}$, Lac 2.7 mmol/l, IgG- λ (M 蛋白) 0.3 g/dl.

尿検査：BJP- λ (M 蛋白) 0.9 mg/dl.

髄液検査：無色透明，日光微塵あり，圧 230 mmH₂O，細胞数 $65/\mu\text{l}$ （うち 97% は形質細胞，2% はリンパ球，1% はマクロファージ），蛋白 430 mg/dl，糖 73 mg/dl（同時血糖 125 mg/dl），MBP 53 pg/ml，IgG 99 mg/dl，Alb 213.45 mg/dl，細菌・真菌・結核菌培養陰性，HSV-DNA PCR 陰性，VZV-DNA PCR 陰性， β -D グルカン陰性。

髄液細胞診 (Fig. 1)：核腫大した CD138 陽性形質細胞を monotonous に多数認める。

脳波：9~11 Hz の基礎律動は認めるが，組織化は不良で一不規則な δ 帯域の徐波の混入が認められる。びまん性脳機

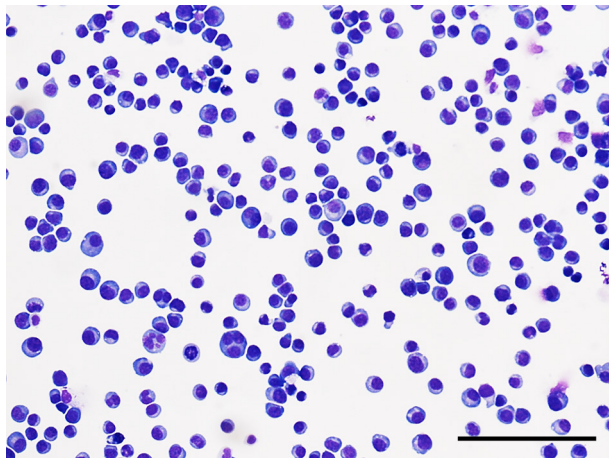


Fig. 1 Cerebrospinal fluid cytology.

May-Giemsa staining showed infiltration by plasma cells and multinuclear megakaryocytes (Bar = 100 μm).

能障害が疑われるが，局所性の異常波，てんかん性異常波は明らかでない。

体性感覚誘発電位検査：皮質成分正常。

造影頭部 MRI (Fig. 2)：小脳溝，大脳脳表，脳神経に沿って造影効果を認める，脳実質に明らかな占拠性病変なし，頭蓋骨への浸潤なし，脳室拡大なし。

脊椎 MRI：病的骨折なし。

入院後経過：強直発作とそれに続く意識障害を認めたが，前駆症状は不明で発作起始の目撃はなかった。就寝中，臥位で生じた発作であり神経調節性失神は考えにくく，また経胸壁心臓超音波検査は正常で，心電図は正常洞調律であり心原性痙攣を示唆する結果は得られなかった。入院当日の脳波では記録中にてんかん性異常波はなく，頭部 MRI で海馬を含む大脳皮質や視床や脳梁に信号異常は認めなかった。髄液検査で多数の形質細胞を認め，頭部 MRI で両側大脳表面に沿って造影効果を認めたことより髄膜癌腫症の合併を認め，強直発作と意識障害に関して，症状からは強直発作ではあろうものの，全般性，焦点性までは明らかに診断的に言及することはできなかったが髄膜癌腫症に起因する症候性てんかんの可能性が高いと判断した。入院当日よりホスフェニトイン，レベチラセタムを投与開始，レベチラセタムを継続した。症状観察から症候的には痙攣はなく経過し，入院 2 日目に意識は JCS 1 まで回復したが，入院 4 日目に再度強直発作を認めたためラコサミドを追加したところ，以後症候的痙攣は確認されていない。抗てんかん薬の反応と併せて，今回のエピソードは髄膜癌腫症に起因する症候性てんかんによる強直発作を想定し対応を行うこととした。髄膜癌腫症に対し Dexamethasone 点滴，髄腔内注射に Methotrexate, Cytosine arabinoside, Dexamethasone を開始したところ，入院 9 日目に髄液細胞数は $9/\mu\text{l}$ と低下し，髄腔内投与を計 4 回施行したが入院 26 日目の髄液細胞数は $41/\mu\text{l}$ と病勢の再燃を認め，入院 27 日目に原疾患治療によって生じた好中球減少から敗血症性ショックとなった。敗血症性ショックは広域抗菌薬で改善したが，本

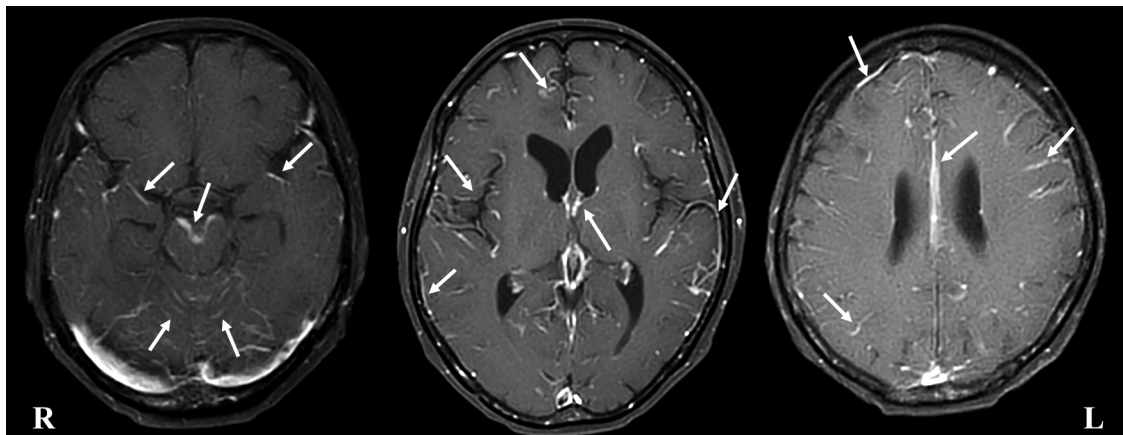


Fig. 2 Brain MRI findings.

Axial contrast-enhanced T₁-weighted MR image showing enhancement in the meninges and cranial nerves. No invasion of the brain parenchyma was observed.

人はこれ以上の積極的治療を希望されず、その後は緩和ケアへ移行し、原疾患の悪化のため入院 74 日目に永眠した。

考 察

MM は形質細胞がモノクローナルに増殖する疾患で、多様な病態を含む。Monoclonal gammopathy of undetermined significance や無症候性骨髄腫など治療介入を要さない病態や、症候性骨髄腫の中でも治療反応性が良好である例から本例のように化学療法に対し抵抗性を示す難治例もある^{2)~4)}。

MM は経過中で末梢神経障害、脊髄圧迫、神経根・馬尾障害などの神経症状を合併する。末梢神経障害に関しては、MM そのものによる末梢神経障害としてアミロイドーシスや POEMS 症候群が知られており、MM 初診時の 20% に末梢神経障害を呈する。また化学療法の神経毒性による治療関連の末梢神経障害は MM 患者の 75% で認められる⁵⁾。特にプロテアーゼ阻害薬である Bortezomib は、Bortezomib 使用中の MM 患者の 35% に感覚神経優位の軸索障害を合併する⁶⁾。骨髄腫自体や骨折での圧迫による脊髄障害または馬尾神経障害は、それぞれ MM 患者の 5% 以上に認められる⁷⁾。

一方で MM による中枢神経病変 (CNS-MM) は 1% 未満と稀とされる¹⁾。しかし近年、診断技術の向上や治療薬の進歩により難治・進行例での予後が改善されたことから、脳実質浸潤⁸⁾⁹⁾、脊髄浸潤¹⁰⁾、硬膜浸潤¹¹⁾、髄膜癌腫症^{1)8)12)~21)}の症例が報告されている。

一般的な MM の好発年齢が 70 代であるのに対し、MM による髄膜癌腫症の好発年齢は 50~60 歳で MM 診断後 8.5 ヶ月以内に認められる。髄膜癌腫症は MM のうち初回治療や自家移植などで奏効に至らなかった再発例、難治例¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾や、完全奏効中に発症した例¹⁹⁾など MM の治療経過中での症例を中心に報告されているが、MM による髄膜癌腫症のうち 20~25% の症例で髄膜癌腫症を契機に MM と初診に至っている¹⁾。

CNS-MM の機序は明らかにはされていないが、溶解性骨浸潤を来した頭蓋骨を経由して髄液中へ直接浸潤を来す機序、もしくは形質細胞の白血化による血行性機序が推測されており、形質細胞がクモ膜静脈壁へ浸潤し、クモ膜小柱を破壊して髄液中に進展すると考えられている¹⁶⁾。また MM で用いられる化学療法の多くは脳血液関門を通過しないことも一因とされている²⁰⁾。

CNS-MM の患者 172 例を検討した報告²¹⁾では、CNS-MM の特徴に血清 LDH 高値、血清 $\beta 2\text{MG}$ 高値、IgA 型、IgD 型、biclonality が挙げられており、染色体異常は 13q 欠失と 17p 欠失が最も認められている。また CD56 は形質細胞の接着に関与するため、MM での髄外病変形成や中枢神経病変の病因に CD56 欠失の関与が推定されているが¹⁴⁾、この 172 例のうち 70% の症例で CD56 は正常であり、CNS-MM と CD56 欠失との関連は明らかにはならなかった。

髄膜癌腫症の診断は髄液中で腫瘍性増殖を伴う形質細胞を検出し確定診断を行う。またフローサイトメトリーによりモ

ノクローナリティを検出することも診断に有用である¹⁶⁾。一方で、髄液中の形質細胞の出現は CNS-MM に特異的ではなく¹⁵⁾、例えば麻疹²²⁾、エンテロウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス B、HBV、HSV1²³⁾、神経梅毒²⁴⁾、ライム病²⁵⁾、ウエストナイル熱²⁶⁾などの中枢神経感染症においても髄液中の形質細胞数の増加が認められる。そのため、CNS-MM の診断には形質細胞のモノクローナリティの有無を確認し形質細胞の腫瘍性増殖を確認する必要がある。また MM 患者は一般的に免疫抑制状態であることから日和見感染症の検索も併せて行うべきである。

MM の髄膜癌腫症は一般的に予後不良で、6 ヶ月生存率が 7% とされる¹³⁾。現時点では MM の髄膜癌腫症に対する標準的治療は確立されていないが、Methotrexate, Cytosine arabinoside, Dexamethasone の髄腔内投与と放射線療法もしくはステロイド全身投与を組み合わせる²⁰⁾。髄腔内投与群と無治療群と比較すると全生存率が改善した (3.0 ヶ月 vs 0.81 ヶ月) と報告されており²⁰⁾、早期の発見と治療介入が望まれる。

本例は難治性 MM に対し very good partial response を達成中に強直発作を発症し、髄液細胞診と頭部 MRI で髄膜癌腫症と診断した 1 例である。MM の神経症状に関して脳神経内科医はコンサルテーションを受ける場面が多いが、MM での神経症状には末梢神経障害、脊髄症、神経根症だけでなく、髄膜癌腫症などの中枢神経障害も想起すべきである。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Egan PA, Elder PT, Deighan WI, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse. *Haematologica* 2020;105:1780-1790.
- 2) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.
- 3) Rajkumar SV. Multiple myeloma: every year a new standard? *Hematol Oncol* 2019;37(Suppl 1):62-65.
- 4) Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018;32:252-262.
- 5) Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:595-608.
- 6) Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-3120.
- 7) Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:673-688.
- 8) Varga G, Mikala G, Gopcsa L, et al. Multiple myeloma of the central nervous system: 13 cases and review of the literature.

- J Oncol 2018;2018:3970169.
- 9) Jun BK, Ho B, Yuen T. Intracranial multiple myeloma with intraparenchymal involvement: case report and literature review. *J Clin Neurosci* 2019;59:335-337.
 - 10) Di L, Huang K, Kesayan T, et al. Multiple myeloma presenting as an intramedullary spinal cord tumor: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14:189.
 - 11) Liu S, Li X, Li Y, et al. Multiple myeloma with dural mater involvement. *Onco Targets Ther* 2019;12:3373-3375.
 - 12) Abdallah AO, Atrash S, Shahid Z, et al. Patterns of central nervous system involvement in relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:211-214.
 - 13) Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer* 2008;112:1562-1567.
 - 14) Chang H, Sloan S, Li D, et al. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004;127:280-284.
 - 15) Jadeja N, Nalleballe K, Graber J. Pearls & Oy-sters: plasma cell meningitis: an uncommon complication of multiple myeloma. *Neurology* 2016;87:e240-e242.
 - 16) Marini A, Carulli G, Lari T, et al. Myelomatous meningitis evaluated by multiparameter flow cytometry: report of a case and review of the literature. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:129-136.
 - 17) Mittal A, Pushpam D, Kumar L. Isolated central nervous system relapse of multiple myeloma post autologous stem cell transplant—a rare presentation. *Leuk Res Rep* 2020;14:100207.
 - 18) Mousavi-Fatemi K, Maleki N. Management of central nervous system involvement in multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res Rep* 2020;14:100210.
 - 19) Brum M, António AS, Guerreiro R. Myelomatous meningitis: a rare neurological involvement in complete remission of Multiple Myeloma. *J Neurol Sci* 2014;340:241-242.
 - 20) Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol* 2008;80:1-9.
 - 21) Jurczynszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol* 2016;91:575-580.
 - 22) 野崎 稔, 中木原和博, 小池秀海ら. 髄液中に著明な形質細胞増多を認めた麻疹髄膜脳炎の1例. *臨床神経* 1991;31:321-323.
 - 23) Pelc S, De Maertelaere E, Denolin-Reubens R. CSF cytology of acute viral meningitis and meningoencephalitis. *Eur Neurol* 1981;20:95-102.
 - 24) Kolar OJ, Burkhart JE. Neurosyphilis. *Br J Vener Dis* 1977;53:221-225.
 - 25) Sindern E, Malin JP. Phenotypic analysis of cerebrospinal fluid cells over the course of Lyme meningoradiculitis. *Acta Cytol* 1995;39:73-75.
 - 26) Carson PJ, Steidler T, Patron R, et al. Plasma cell pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with West Nile virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 2003;37:e12-e15.

Abstract

Myelomatous meningitis: a case report

Yuriko Aratake, M.D.¹⁾, Ryosuke Takaya, M.D.²⁾ and Katsuro Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾,

¹⁾ Department of Neurology, Kurashiki Central Hospital

²⁾ Department of Hematology, Kurashiki Central Hospital

We present the case of a 67-year-old woman with meningeal carcinomatosis who was treated with chemotherapy for refractory multiple myeloma, and was in remission. She was admitted to our hospital because of tonic seizures and disturbance of consciousness. Monoclonal CD 138-positive plasma cells were detected in her cerebrospinal fluid. Cranial MRI showed gadolinium enhancement of diffuse meninges and cranial nerves. We diagnosed the patient with systemic epilepsy due to meningeal carcinomatosis and administered antiepileptic drugs and intrathecal chemotherapy; however, she showed little improvement, and she passed away on hospital day 74 because of disease progression. Multiple myeloma is known to be associated with neurological symptoms such as peripheral neuropathy, myelopathy, and radiculopathy; however, central nervous system involvement in multiple myeloma is uncommon. We should consider central nervous system involvement in multiple myeloma, such as meningeal carcinomatosis, given the importance of early detection and therapeutic intervention.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:739-742)

Key words: multiple myeloma, meningeal carcinomatosis, systemic epilepsy