<症例報告>

Etoposide が著効を示した Heavy chain disease の 1 例

石川くみ子 平井真希子 堤 久
熊川 寿郎 森 真由美 中津 雅美*

<要 約> 稀な疾患であり、かつ難治性とされている γ -chain disease に少量 Etoposide 長期間経口投与療法が有効であった症例を報告する。症例は79歳男性。1992年4月より発熱あり。1993年3月全身リンパ節腫脹と著明な肝脾腫が認められ、悪性リンパ腫を疑われ当科に入院した。IgG の増加(4,150mg/dl) を認め、血清蛋白電気泳動で M 蛋白陽性、血清及び尿の免疫電気泳動で IgG-Fc フラグメント陽性であった。リンパ節生検にて Plasmacytoid cell, リンパ球の浸潤を認め、これらの細胞は、免疫組織化学染色で抗 IgG 抗体陽性、抗 κ 及び抗 λ 抗体陰性であった。以上より γ -chain disease と診断した。多剤併用化学療法を開始したがあまり効果なく、少量 Etoposide の長期間経口投与へ変更したところ、解熱し、表在及び深部リンパ節とも消失、肝脾腫も縮小し、完全寛解となった。Etoposide の長期間経口投与は、治療に抵抗性であると言われている重鎖病に今後試みるべき治療法であろう。

Key words: γ 鎖病, Etoposide

(日老医誌1997; 34: 221—225)

緒 言

Heavy chain disease (HCD) は、血清及びあるいは尿中に免疫グロブリンの H 鎖の Fc 部分を主とした異常蛋白を単クローン性に分泌する腫瘍性疾患である。1963年 Franklin¹⁾らによって初めて Heavy chain disease として報告され、本邦でも1969年小坂ら²⁾の報告以来散発的に報告され、その症例数は徐々に増加してきている。免疫グロブリンの種類により各病型に分類され、 α 鎖病の頻度が最も高く、およそ66.4%次いで γ 鎖病26.5%であるが本邦では73%が γ 鎖病であると言われている³⁾。また各病型により特有の臨床像を呈することが解ってきた⁴⁾。 γ 鎖病は悪性リンパ腫に類似した臨床像を呈し自己免疫疾患の合併が多い。治療は、悪性リンパ腫に準じて行われているが、治療抵抗性といわれており、治療法も効果も一定でない。

今回我々は Etoposide が著効を示した γ 鎖病の症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：79歳、男性。

主訴：発熱、リンパ節腫脹。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年4月感冒に罹患し近医を受診した際、腋窩リンパ節腫脹に気付かれた。その後、時々微熱が出現するようになった。9月に顎下リンパ節腫脹出現、1993年1月には38°C台の発熱あり、全身のリンパ節腫脹を指摘され、当センターを紹介され入院となった。

入院時現症：身長162cm、体重57kg、体温37.5°C。貧血、黄疸、浮腫認めず、口蓋浮腫著明。全身の表在リンパ節（両側頸部、腋窩、鼠径部）を多数触知、圧痛なく可動性で弾性やや硬。大きさは小指頭大～拇指頭大が大多数であり、鼠径部には最大径8cmのリンパ節を触知した。胸部所見は異常なし。肝は2横指触知、脾臓は季肋下8cm 触知した。

入院時検査所見：WBC 4,800/ μ l 分画正常、Plt 13.4 $\times$ 10⁴/ μ l、RBC $\times$ 10⁶/ μ l、Hb 10.2g/dl、Ht 29.6%と軽度の正球性正色素性貧血を認め、血清鉄、総鉄結合能とも低下していた。T-P 6.2g/dl と低下、蛋白電気泳動分画では β -G 28.2%と増加し、M 蛋白を認めた。肝機能は正常であったが、LDH 534IU と増加していた。尿蛋白(+)で、1日量は0.9g/day、Bence Jones 蛋白は陰性であった。免疫学的検査では補体価正常、抗核抗体陰性、LE test 陰性、RA test 陰性、Coombs test 陰性、その他（抗 DNA 抗体、抗 SS-A、SS-B 抗

K. Ishikawa, M. Hirai, H. Tsutsumi, T. Kumakawa,
M. Mori : 東京都老人医療センター血液科

* M. Nakatsu : NTT 関東通信病院第二研究部

受付日：1996. 6. 17, 採用日：1996. 11. 13

図1 免疫電気泳動像, 抗ヒト全血清及び抗 IgG, IgG-Fc フラグメントに対し沈降線を認める。

体, 抗サイログロブリン抗体等)の自己抗体も陰性だった。IgG 4,150mg/dl と増加を認め他の免疫グロブリンは低下していた。IgG の subclass は分類不能だった。骨髓所見は過形成性骨髓で、一部にリンパ球様細胞の浸潤を認めた。胸部および骨 X 線写真像で異常なし。胃内視鏡にて食道中部に食道静脈瘤あり。腹部エコー図にて、多数の傍大動脈リンパ節腫脹と、肝腫大、中等度の脾腫 (14×7.5cm) を認めた。CT 像でも同様の所見であった。

免疫電気泳動像(図1)：血清では、抗ヒト全血清及び、抗 IgG, 抗 IgG-Fc fragment に対して沈降線を認め、M 蛋白は IgG-Fc fragment であった。尿免疫電気泳動像でも血清と同様の結果を得、 γ -Heavy Chain Disease が強く疑われた。Beckman Paragon 法を用いた immunofixation electrophoresis (IFE) による IgG 解析(図2)では血清中 IgG に major band 1 本, minor band 2 本を認め各々 IgG-Fc 抗体, IgG (κ) と complex を形成しており、血清中には IgG-Fc fragment と微量の IgG (κ) の M 蛋白があると同定した。また、尿中には IgG-Fc fragment のみ認めた。Agarose gel を用いて泳動した尿中 M band の gel を切り

図2 IFE による IgG 解析

a) Serum: IgG に major band 1 本 (矢印), minor band 2~3 本 (矢印) を認める。b) Serum: IgG の major band は Fc と minor band は L (κ) の M-band と complex をそれぞれ形成することから、IgG-Fc フラグメントと IgG (κ) を同定した。c) Urin: IgG-Fc フラグメントのみ認める。

出し、PD-10ミニカラムにて蛋白を抽出した。その各 fraction を SDS-PAGE にて泳動した。SDS-PAGE では、fraction 4 に band を認め、その分子量 (MW) は 66KD と 33KD であり一方は重合体と考えられた。native PAGE でも fraction 4 において、MW 110KD と 130KD の band を認めた。各 fraction を Ouchterlony 法により subtype 抗体で同定(図3)を行ったところ、fraction 4 は IgG 1 との間にも沈降線を形成し IgG-1 と同定した。左鼠径部リンパ節生検にて(図4a),

図3 Ouchterlony 法による IgG subtype の同定。
fraction 4 は IgG 1 とのみ沈降線を形成。IgG 2 IgG
3 IgG 4 とは沈降線を形成しなかった。
PC: positive control. Fr: 患者尿からの fraction
4. U: urine. それぞれ、種々の濃度にて泳動をおこ
なった。

びまん性に medium-sized polygonal cells の浸潤を認め、一部に plasmacytoid cells を認めた。免疫組織化学的染色 (図 4b) で抗 IgG 抗体を用いた染色でのみ陽性であった。light chain (κ , λ) に対しては陰性だった (図 4c)。以上の諸検査の結果より、 γ -Heavy chain disease と診断した。

臨床経過 (図 5): 入院 10 日目より、悪性リンパ腫に準じて多剤併用化学療法 {T-COP 療法: Pirarubicin (THP) 50mg, Cyclophosphamide (CPA) 740mg, Vincristine (VCR) 1.4mg, Prednisolone (PSL) 100 mg} を施行した。翌日よりリンパ節、脾腫とも縮小し、LDH も減少したため治療効果が期待されたが、1 クール目途中より再度リンパ節腫大、発熱を認めるようになった。2 クール目を施行したところ、リンパ節

図4 A: リンパ節生検組織像 (ヘマトキシリン、エオジン染色) $\times 400$ 。びまん性に medium-sized polygonal cells の浸潤を認める。plasmacytoid cell を一部に認める。B: 抗 IgG 抗体による免疫組織化学的染色 $\times 400$ 。IgG 抗体で陽性に染色。左下の一部はほとんどの細胞が陰性である。C: 抗 κ 抗体による免疫組織化学的染色 $\times 400$ 。ほとんどの細胞が κ 鎖に対する染色では陰性

はほとんど縮小せず、かつ著明な骨髄抑制をきたした。重症感染を併発したため T-COP 療法を中止した。多

図5 臨床経過

剤併用化学療法では副作用が強く、かつ効果は不十分と判断し、6月8日よりEtoposide (VP16) 1日50mgの経口投与、3週間連続投与1週間休薬に変更したところ、翌日解熱し表在リンパ節も1週間で消失した。肝脾腫も縮小、IgGも3,471mg/dlから2,600mg/dlと低下した。骨髓抑制は全く認められず、完全寛解が得られ、6月19日退院となった。外来通院中、VP16 50mg/日3週間投与、1週間休薬を続け、経過は順調であったが、12月表在リンパ節腫脹を認めHCDの再燃と考え、VP16を100mgに増量したところ有効であった。VP16による口内炎は認めたもののその他重篤な副作用は認めず、上記スケジュールにてVP16の投与を継続した。完全寛解を保っていたが、12クール目の1995年5月発熱、表在リンパ節腫大、脾腫にて再発し、Etoposide単剤抵抗性と考え、CHEP療法: Adriacin (ADR) 35mg, Etoposide 100mg, CPA 550mg, PSL 35mgを施行した。改善傾向を示したが、骨髓抑制が強く、感染症を併発し8月死亡した。剖検にて、敗血症とHCDの再発が確認されたが、VP16長期投与による他の悪性腫瘍の再発は認めなかった。

考 察

血清、尿中にIgG-Fc fragmentの異常蛋白を単クローン性に認め、 γ -Heavy chain diseaseと診断した。 γ -HCDの治療は、悪性リンパ腫に準じて多剤併用化

学療法を行うことが多い。本例もそれにならって加療を行ったが、従来報告されている多剤併用療法では完全寛解を得られず、悪性リンパ腫にて有効であり、本患者に未使用であるVP16の経口投与に変更したところ、著効を示した。

従来の報告^{5)~13)}を検討してみるとアルキル化剤と副腎皮質ホルモンの併用療法を受けている例^{5)~8)}が比較的多いが、その治療に対する反応は不定である。VEMP療法で完全寛解を得られた例⁹⁾、反対にVENP療法後急速に進行し死亡した例¹⁰⁾も報告されている。文献上でCRは約35%で、多くは治療抵抗性で3週間から3年以内に死亡しており、予後は極めて不良である。強力な化学療法の結果、感染症を併発し死亡する例⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾も少なくない。Robertら⁸⁾は、 γ -HCDの治療について自験例7例を含む56例の検討の結果、症状のある症例に対してはCPA, VCR, PSLの併用療法をおこない、もし反応が悪い場合はDoxorubicinを加えるべきだと述べている。しかし無治療あるいはPSL単独投与により長期生存している例¹¹⁾も報告されており、HCDの治療の再検討がなされるべきであろう。本例ではVP16単剤投与が著効を示し、継続投与後も、重篤な副作用は認められなかった。今まで他にVP16で治療した報告はなされていないが、今回の症例を限りHCDの治療法としてVP16の経口投与が安全かつ有効であり、今後期待できると考えられる。しかし、

Heavy chain disease は初期治療に対する反応が良いが、その後短期間で増悪してくる例も数多く報告されている。本症例も全経過 2 年 4 カ月であった。

診断にあたり御指導いただいた、国立国際医療センター
戸川 敦先生に深謝します。

文 献

- Franklin EC, Lowenstein J, Bigelow B, Meltzer M: Heavy chain disease—A new disorder of serum γ -globulins report of the first case. *Am J Med* 1964; 37: 332—350.
- 小坂敦夫, 太田康幸, 辻 孝夫, 宮本千鶴子: Heavy chain 病の 1 症例. *臨床免疫* 1969; 1: 57—60.
- 野村繁雄, 加納 正: 多発性骨髄腫の類縁疾患—H 鎖病. *日本臨床* 1995; 53(3): 730—735.
- 今村幸雄: Heavy chain disease の臨床と病理. *日本臨床* 1977; 35(4): 77-85.
- Osserman EF, Takatsuki K: Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy ($H^{\gamma 2}$) chain disease. *Am J Med* 1964; 37: 351—373.
- Fremand JP, Brouet JC, Danon F, Seligmann M: Gamma heavy Chain “disease”: Heterogeneity of the clinicopathologic features, Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1989; 68: 321—335.
- Lyons RM, Chaplin H, Tillack TW, Majerus PW: Gamma heavy chain disease: Rapid, sustained response to Cyclophosphamide and Prednisone. *Blood* 1975; 46: 1—9.
- Kyle RA, Greipp PR, Banks PM: The diverse picture of gamma heavy-chain disease. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 439—451.
- 岩瀬 滋, 宮下ひろ子, 角尾知砂, 高桑俊文, 原文男, 本田光芳: Angio-immunoblastic lymphadenopathy の組織像を呈した γ -heavy chain disease の 1 剖検例. *臨床血液* 1982; 23: 1757—1765.
- Inoue T, Kimura Y, Tanaka Y: Gamma heavy chain disease: Report of an autopsy case with a review of the literatures. *Acta Pathol Jpn* 1976; 26(3): 385—397.
- Tsuji T: Heavy-chain (Fc fragment) disease. *Acta Haematol Jpn* 1979; 33(1): 89—99.
- Abe M, Wakasa H, Mori N, Kojima M: Gamma heavy chain disease. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33(4): 689—700.
- Wester SM, Banks PM, Li CY: The histopathology of γ heavy-chain disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 427—436.

Abstract

Succesful Treatment of Heavy-Chain Disease with Etoposide

Kumiko Ishikawa, Makiko Hirai, Hisashi Tsutsumi, Toshirou Kumakawa,
Mayumi Mori and Makatsu Masami*

A 79-year-old man with marked hepatosplenomegaly and lymphadenopathy was admitted to the hospital. Analysis of serum protein resulted in the diagnosis of γ -chain disease (total protein 6.2 g/dl, M-protein positive, IgG 4150 mg/dl, IgG-Fc fragment positive). Specimens obtained by lymph node

biopsies showed infiltration of plasmacytoid cells, which were stained with anti-IgG but not with anti- κ or anti- λ antibodies. The patient was given combination chemotherapy, but without effect. Then a regimen of long-term administration of low-dose etoposide was begun, and resulted in remission of the lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and abnormal IgG.

Key words: *γ -chain disease, Etoposide*
(*Jpn J Geriatr* 1997; 34: 221—225)

Division of Hematology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

* Medical Research Institute, NTT Kanto Teishin Hospital