〈症例報告〉

近位尿細管障害を伴った老年者多発性骨髄腫の1例

土井 研人 寺本 信嗣 細井 孝之 宮尾益理子
 松瀬 健 鳥羽 研二 大内 尉義

〈要 約〉 老年者に好発する多発性骨髄腫は、骨髄腫腎としてしばしば遠位尿細管障害を伴うことが知られている。今回、老年者多発性骨髄腫症例において、比較的稀な近位尿細管障害を合併した症例を経験したので報告する。

症例は、73歳、女性。1996年10月に健診にて骨量減少を指摘され、当科外来にて経過観察されていたところ、1997年3月より易疲労感と食欲低下、体重減少を来した。4月17日の受診時には、昨年11月に比べて血中ヘモグロビン濃度の低下及びクレアチニン濃度の上昇を認めた為、精査目的にて当科入院となった。

入院時検査所見にて、正球性正色素性貧血と低蛋白血症が認められた。骨 X 線上では、全体的な骨量減少を認めるが、頭蓋骨・骨盤骨などに骨融解像は認めなかった。腎機能については、入院時に Anion gap 正常、高 Cl 性代謝性アシドーシスが存在し、NH₄Cl 負荷テストを施行したところ、尿細管性アシドーシス（近位型）と診断された。血清蛋白の電気泳動では M 蛋白は認めず、γ 分画の低下を認めた。尿蛋白電気泳動では β~γ 分画に M 蛋白を認め、免疫電気泳動にて Bence Jones Protein-λ 型 M 蛋白が同定されたため、多発性骨髄腫が疑われた。骨髄穿刺では、成熟型の形質細胞の集簇を認めるが細胞異型は明らかではなかったが、全体像より多発性骨髄腫と診断し MP 療法を施行した。低 γ グロブリン血症は改善されなかったが、尿中 free light chain 量は低下しており、生体内の骨髄腫細胞は減少していると判断した。

本症例では、Bence Jones 蛋白による近位尿細管上皮細胞の傷害から II 型の尿細管アシドーシスを来したと考えられた。

Key words: 多発性骨髄腫, 尿細管性アシドーシス, Bence Jones 蛋白

(日老医誌 1998; 35: 477—481)

はじめに

多発性骨髄腫は、B リンパ球系の最終分化細胞である形質細胞の腫瘍性増殖疾患であり、老年者に発症する頻度が高い¹⁾。初発症状としては、腰背部痛、全身倦怠・動悸などの貧血症状、易感染症による肺炎・尿路感染症などが挙げられ、全く自覚症状がなく健康診断にて偶然、高蛋白血症や蛋白尿、赤沈亢進などを契機に診断されることも多い。また、多性骨髄腫は M 蛋白の免疫グロブリンクラスによって、IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgE 型及び Bence Jones 蛋白しか認められない BJP 型に分類されるが、BJP 型では M 蛋白の分子量が他のタイプに比べて小さいことから尿中に排泄されやすく、血中に M 蛋白を認められずその診断は困難である。本症例においても、高蛋白血症や血中 M 蛋白は認められず、尿中の Bence Jones 蛋白を同定したことを契機に BJP

型多発性骨髄腫と診断した。一般に多発性骨髄腫では遠位尿細管障害を伴うことが多いが、本症例では比較的急速な腎機能の悪化と近位尿細管性アシドーシスを認めた。この腎障害の機序も含めて、老年者多発性骨髄腫の症候について文献的考察を加えて報告する。

症 例

73歳、女性。

主訴：食欲低下、動悸、全身倦怠感。

既往歴：53歳、狭心症。72歳、変形性膝関節症・頸椎症。家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：1996年10月文京区健康センターにて骨検診を受けた際に骨量減少を指摘され、精査のため12月に当科外来を受診した。97年1月10日に嘔吐、右上下肢、歩行時のふらつき、構音障害が出現し、近医にて頭部 CT を施行したが急性期の病変は指摘されなかった。その後麻痺は徐々に改善したが軽度の構音障害は消失していない。また、3月頃より20年前に狭心症と診断された時に経験した胸部不快感とは異なる労作時の動悸、軽度呼吸

K. Doi, S. Teramoto, T. Hosoi, M. Miyao, T. Matsuse, K. Toba, Y. Ouchi: 東京大学医学部老年病学教室
 受付日: 1997. 11. 26, 採用日 1998. 2. 3

Table 1 Initial laboratory data

CBC		BBC		Serol	
WBC	8,000 μ l	TP	6.1 g/dl	CRP	< 0.3 mg/dl
RBC	$296 \times 10^4 / \mu$ l	Alb	66.9 %	IgG	633 mg/dl
Hb	8.9 g/dl	α 1	2.8 %	IgA	45 mg/dl
Ht	26.6 %	α 2	10.8 %	IgM	< 22 mg/dl
MCV	89.6 fl	β	9.2 %	U/A	
MCH	29.9 Pg	γ	10.3 %	S.G	1.012
MCHC	33.3 %	T. Bil	0.4 mg/dl	pH	6.0
Reti	8 ‰	GOT	14 IU/l	protein	1 +
Plt	$19.0 \times 10^4 / \mu$ l	GPT	10 IU/l	glucose	-
ABG		γ GTP	20 IU/l	O.B	-
		ALP	169 IU/l	ketone	-
		LDH	203 IU/l	U/C	
		T-chol	184 mg/dl	Ccr	17.7 ml/min
Glu		TG	125 mg/dl	NAG	13.1 U/day
		BUN	27.3 mg/dl	β 2-MG	14,176 μ g/day
		Cr	1.9 mg/dl		
		UA	5.9 mg/dl		
BS	89 mg/dl	Na	141 mEq/l		
Hb Alc	5.8 %	K	4.0 mEq/l		
		Cl	109 mEq/l		
		cCa	9.1 mg/dl		
		iP	3.5 mg/dl		

困難を自覚するようになり、あわせて易疲労感と食欲低下、体重減少を来した。11月には血中ヘモグロビン濃度11.5g/dl、クレアチニン濃度0.9mg/dlであったのが、4月17日の受診時には血中ヘモグロビン濃度9.5g/dl、クレアチニン濃度1.8mg/dlと、貧血の進行および腎機能低下が認められ4月28日に当科入院となった。

身体所見：身体所見：身長142.8cm、体重42.3kg、体温36.4℃、頻拍88/分整、呼吸数16/分、血圧128/82mmHg左右差なし、意識清明、眼瞼結膜に貧血を認める、眼球結膜に黄疸なし、胸骨左縁第2～4肋間に駆出性雑音を聴取、呼吸音正常、腹部所見異常なし、左半身の温痛覚軽度低下、左上腕三頭筋、膝蓋腱、アキレス腱反射の亢進、左側の指鼻試験およびdiadochokinesisの稚拙、軽度構音障害を認める。

検査所見：血中ヘモグロビン濃度の低下およびクレアチニン濃度の上昇を認め、クレアチニンクリアランスも17.7ml/minと貧血及び腎機能の低下を認めた。さらに血液ガス分析及び血清電解質からアニオンギャップ正常の高クロール性代謝性アシドーシスを認めている。高蛋白血症及び血中カルシウム濃度の上昇は認めていない（表1）。

臨床経過：入院時よりクレアチニンクリアランスが17.7mg/minと低下しており、軽度の蛋白尿も認めた。尿中NAG 13.1U/day、尿中 β 2MG 14,176 μ g/dayと上昇しており、尿細管障害が疑われた。また、アニオンギャッ

Table 2 NH_4Cl tolerance test (NH_4Cl 0.1g/kg)

	0hr	2hr	3hr	4hr
Serum HCO_3^-	20.8		15.8	
Urinary pH	6.00	5.70	5.57	5.28

プは10.4と正常で、高クロール性代謝性アシドーシスを認めたため、塩化アンモニウム負荷テストを施行した（表2）。尿pHが5.3以下に低下したため、近位尿細管に病変が存在するII型の尿細管性アシドーシスと診断した²⁾。

骨X線写真では、頭蓋骨、骨盤骨などに骨融解像は認められなかった。腰椎X線の上ではII度の骨萎縮を認め、DEXA法で測定した骨密度は若年正常者の55.2%であった。また、i-PTH 118と上昇しており、頸部超音波検査施行したが、上皮小体腺腫などの所見は認められず、腎機能低下による二次性の上昇であると評価した。

低 γ グロブリン血症（ γ 分画10.3%）、尿細管障害の存在から多発性骨髄腫の可能性を考え、尿蛋白の免疫電気泳動を施行したところ、 γ 型のBence Jones蛋白が同定された（図1）。

骨髄所見を図2に示す。plasma cellが約20%に認められたが、多くは成熟型のplasma cellであった。しかし、一部には2核のplasma cell様細胞も認められ、細胞異型も軽度観察されており、骨髄所見は多発性骨髄腫に典型的ではないが、尿蛋白の免疫電気泳動でBence

Fig. 1 urinary protein immunoelectrophoresis

Jones 蛋白を同定し得たため、多発性骨髄腫と診断した。

病期としては、Durie & Salmon の臨床病期分類にて stage IIIa に相当するため、MP 療法を施行した。MP 療法を1クール前後にて、貧血、腎障害、低γグロブリン血症に改善は認められなかったものの、λ型尿中L鎖の低下は体内の腫瘍細胞量の減少を反映していると考えられ、MP 療法1クールにて病態の進行を阻止し得たものと評価している(表3)。

考 察

典型的な多発性骨髄腫では、病的骨折の多発、骨打ち

Fig. 2 bone marrow aspiration (×1,000)

抜き像として認められる骨融解病変、高蛋白血症などが認められるが、本症例ではこのような多発性骨髄腫に特徴的な徴候は認められなかった。貧血、骨量減少、低γグロブリン血症などからその可能性を考慮して、尿蛋白の免疫電気泳動を行った結果、Bence Jones 蛋白を同定し診断することができた。また、本症例では多発性骨髄腫で見られることの多い遠位尿細管障害よりも近位尿細管性アシドーシスが認められた。その要因としては、病的な遊離L鎖である Bence Jones 蛋白が、近位尿細管の上皮細胞を傷害している可能性が考えられた。

狭義の骨髄腫腎とは、近位尿細管にて再吸収しきれなかった過剰の Bence Jones 蛋白と、ヘンレループの太い上行脚にて生理的に分泌されている Tamm Horsfall 蛋白が遠位尿細管において結合して円柱形成をきたし、尿細管の閉塞・拡張を来す遠位尿細管の障害がその病態と考えられている。

一方、近位尿細管障害の機序としては、Bence Jones 蛋白が毒性を有して直接上皮細胞を傷害しているか、あるいは Bence Jones 蛋白が上皮細胞の pinocyte

Table 3 The amount of urinary secretion of Bence Jones protein, hemoglobin concentration in whole blood, and variables of renal function before and after the chemotherapy with melphalan and prednisolone

	Urinary λ-light chain(mg/day)	Hb(g/dl)	γ globulin(%)
pre	1,029.6	8.9	10.3
post	439.8	7.5	8.7
	Ccr(ml/min)	Urinary β2 MG(μg/day)	Urinary NAG(IU/day)
pre	17.7	14,176	13.12
post	19.6	14,894	13.92

pre, before the chemotherapy ;
post, after the chemotherapy.

内で水酸化酵素によって分解される際に放出されるライソゾームが上皮細胞を傷害すると推定される³⁾⁴⁾。

遊離L鎖は健常人においても血中に存在し0.9g/day程度体内で合成され、糸球体で濾過された後に近位尿細管にて再吸収され、尿細管上皮細胞内でアミノ酸・ペプチドに分解される。一部は尿細管上皮細胞内で針状の封入体を形成する。健常人の尿中には再吸収されなかった遊離L鎖のうちκ鎖が2.4mg/day、λ鎖が1.5mg/day程度は認められると報告されている⁵⁾。この程度の遊離L鎖では尿細管障害を来さないが、本症例では大量の病的L鎖であるBence Jones蛋白が排泄されたため、尿細管性アシドーシスを来したと考えられる。

多発性骨髄腫に、近位尿細管障害をきたす病変としてはFanconi症候群の合併が、現在まで数十例報告されている⁶⁾⁷⁾。このような病態は骨髄腫腎と一般的に呼ばれるcast nephropathyとは区別して考えられており、頻度としては稀である。Fanconi症候群を合併した多発性骨髄腫のBJPの殆どはκ型である⁸⁾。本例のようなλ型の報告は稀であるが⁹⁾、現在のところBJPのκ型とλ型の毒性や異化プロセスの相違については明らかになっていない。

また、Fanconi症候群を合併した多発性骨髄腫においてはFanconi症候群の診断が骨髄腫の診断に先行する症例が殆どであり⁸⁾、本症例は、Fanconi症候群合併例ではないが、やはり近位尿細管性アシドーシスの診断が多発性骨髄腫の診断に先行している。従って、近位尿細管性アシドーシスを認めた場合にも、鑑別診断として多発性骨髄腫も考慮すべきと考えられる。

本症例では、骨検診にて骨量減少を指摘され、外来観察中に貧血が進行し、その精査の過程で尿細管性アシドーシスが指摘され、最終的に多発性骨髄腫と診断された。多発性骨髄腫は、症状が進行し、症状が現れるようになれば必ずしも診断は困難ではないが、本例のような、

貧血と骨量減少は老年者において最もありふれた症候であり、直接診断に結び付くものではない。また、腎障害、陳旧性脳梗塞などの併存も老年者ではしばしばみられるものであり、このような症例にたいして、個々の異常だけに着目していると正しい診断には結び付きにくい。老年者は、多臓器障害を示すことが多く、多疾患が併存していることが多いが、本例のように多くの症状を一つの疾患によって整理して説明できる場合があり、そのことでより適切な治療が行えることがあることから、老年者診療において個々の症候から全体の疾患像を捉えるアプローチを常に念頭におくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Regis Bataille, Jean-Luc Harousseau: Multiple myeloma. N Engl J M 1997; 336: 1657—1664.
- 2) 井上剛輔, 永井俊彦, 鳥羽研二: 尿酸性化能試験. 日本臨床1987; 45: 1127—1135.
- 3) Jensen K: Metabolism of Bence Jones proteins in multiple myeloma patients and in patients with renal disease. Scand J Clin Lab Invest 1970; 26: 13—21.
- 4) 非上信正, 八幡義人: 各種疾患と尿細管性アシドーシス血液疾患. 日本臨床 1985; 43: 1925—1928.
- 5) 新井貴士, 松崎健三: 腎不全. 特集: 多発性骨髄腫. 日本臨床 1995; 53: 703—709.
- 6) Sirota JH, Hamerman D: Renal function studies in an adult subject with the Fanconi syndrome. Am J Med 1954; 16: 138—152.
- 7) 星野 茂, 溝口秀昭: 各種疾患における酸・塩基平衡障害, 血液疾患. 日本臨床 1992; 50: 2213—2217.
- 8) Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE, Salassa RM: Fanconi syndrome in adult manifestation of latent form and myeloma. Am J Med 1975; 58: 354—364.
- 9) 馬場久光ほか: Fanconi症候群を呈したBJPλ型骨髄腫. 日血会誌1979; 42: 799—800.

Abstract

Renal Tubular Acidosis type II Secondary to λ -Light Chain Excretion in an Elderly Patient with Multiple Myeloma

Kent Doi, Shinji Teramoto, Takayuki Hosoi, Mariko Miyao,
Takeshi Matsuse, Kenji Toba, and Yasuyoshi Ouchi

A 73-year-old woman was admitted to the geriatric ward of the University of Tokyo Hospital with anemia, osteopenia, and renal dysfunction. Although symptoms typical of multiple myeloma such as punched-out lesions and hyperproteinemia were not found, protein electrophoresis revealed that λ type Bence-Jones protein was excreted in urine. Multiple myeloma was diagnosed. Furthermore, renal dysfunction was accompanied renal tubular acidosis type II (proximal type). Renal dysfunction in patient with multiple myeloma is usually caused by so-called myeloma casts in the distal tubules, but renal tubular acidosis type II is rarely observed. It is possible that injury of the proximal renal tubular epithelium by Bence-Jones protein resulted in renal tubular acidosis type II in this patient.

Key words : *multiple myeloma, renal tubular acidosis, Bence-Jones protein*
(Jpn J Geriatr 1998 ; 35 : 477—481)

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo