原 著

High Blood Viscosity の研究*

—異常蛋白血症について—

望 月 紘 一** 飯 田 晃** 磯 貝 行 秀**

Key words : Viscosity, Paraproteinemia, Myeloma

緒 言

血液粘度の上昇により，多彩な臨床症状を呈する病態が，Serum hyperviscosity syndrome¹⁾，Blood high viscosity syndrome，Syndrome of hyperviscosity 等と称され，注目されている．血液粘度の増加をきたす要因として，(1)異常蛋白血症，(2)赤血球数またはヘマトクリットの増加，(3)赤血球の易変形性 (Deformability) の低下等が考えられる．この中で，マクログロブリン血症 (Waldenström)，多発性骨髄腫等の異常蛋白血症にともなう Hyperviscosity syndrome

は臨床的に遭遇する機会が最も多いものであり，近年免疫化学的，凝固学的に多数の報告が行われている．われわれは異常蛋白血症について，血液レオロジー的観点より検討を行ったので報告する．

I. 対象および方法

対象は多発性骨髄腫 11 例 (IgG 型 6 例，IgA 型 5 例)，マクログロブリン血症 2 例の合計 13 例である．男性 9 例，女性 4 例であり，年齢は 32 歳から 82 歳，平均 56.9 歳である．

表 1 に全症例を提示した．このうち鼻出血，

Table 1 Details of 13 Patients with Paraproteinemia.

Case	Sex	Age	Type of Immunoglobulin	η_{pl}	η_{WB} (115sec ⁻¹)	T.P. (g/dl)	Alb. (%)	α_1 -G1 (%)	α_2 -G1 (%)	β -G1 (%)	γ -G1 (%)	ESR (mm/1h)
H. K.	M	32	Ig G · K	2.88	5.17	9.8	38.8	5.4	13.0	8.5	34.3	126
H. I.	F	77	Ig G · K	2.76	3.61	10.6	35.0	4.1	6.4	8.0	46.5	158
A. S.	M	51	Ig A · K	3.31	5.78	8.7	34.7	3.7	6.4	47.2	8.0	130
H. F.	M	45	Ig G · K	1.84	4.34	7.1	49.3	4.7	11.8	8.2	26.0	20
S. K.	M	82	Ig A · L	2.49	5.56	8.6	49.9	3.9	10.0	7.4	29.0	99
S. K.	M	33	Ig G · K	3.23	4.94	11.8	37.2	3.1	7.4	6.5	45.8	150
T. M.	M	70	Ig G · K	2.78	4.26	9.0	33.2	4.0	11.5	7.5	43.8	139
H. S.	M	50	Ig A · K	2.11	6.09	9.0	39	5	6	34	16	95
S. M.	F	70	Ig M · K	2.69	3.71	8.8	32	6	11	14	37	136
H. T.	M	44	Ig G · L	4.47	6.75	20	25.2	3.4	4.1	3.6	63.6	160
T. S.	F	65	Ig A · L	2.25	5.23	7.0	44	4	5	37	10	72
T. K.	F	70	Ig A · K	2.02	3.25	7.8	45.2	3.5	10.6	31.2	9.5	135
S. E.	M	51	Ig M	2.15	4.75	8.2	49.7	4.9	10.7	7.7	27.0	93

* Study on high blood viscosity, with special reference to paraproteinemia. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 29, 1975).

** 東京慈恵会医科大学第三内科 (〒105 東京都港区西新橋 3-25-8)，Koichi MOCHIZUKI, Akira IIDA, Yukihide ISOGAI: The 3rd Department of Internal Medicine, Jikeikai University School of Medicine, Tokyo Japan 105.

Fig. 1 Plasma viscosity vs Paraprotein concentration.

Fig. 3

齒齦出血等の Hyperviscosity syndrome と思われる臨床症状を呈した者は症例 S.K. と症例 S.M. の 2 例であった。(症例 H.T. は総蛋白濃度が 20g/dl と極めて高く、血漿相対粘度は 4.47 と 13 例中最高値を示したが、Hyperviscosity syndrome と思われる臨床症状を呈さなかった)

粘度測定には、われわれが改良した微量毛細管粘度計および Wells-Brookfield microviscometer を使用した。血液および血漿は Anticlot-et および二重酢酸塩で非凝固性とした。粘度測定は 37°C および 20°C で行った。

II. 成績

1. 血漿相対粘度 (plasma relative viscosity, η_{rel})

37°C で血漿相対粘度を測定した。最高値は症例 H.T. の 4.74, 最低値は症例 H.F. の 1.84 であり、平均 2.69 であった。上記 13 例で合計 21 回の測定を行ったが、正常範囲内 (1.72 ± 0.06)

Fig. 2 Flow curve of whole blood viscosity in dysproteinemias.

Fig. 4

にあったのは唯一回にすぎず、他は全て異常高値を示した。Hyperviscosity syndrome を呈した症例 S.K. は初診時 3.23, 経過中の最高値は 4.20, 症例 S.M. は 2.69 であった。図 1 は血漿相対粘度値と異常蛋白濃度との関係を示したものである。両者間には良い正の相関 ($r=0.85$) を認めた。

2. 全血粘度 (Whole blood viscosity, η_{WB})

37°C, ずり速度 115 sec^{-1} での全血粘度 (正常範囲 4.2 ± 0.3 centi poise) は表 1 に示したように、異常高値であったものは約半数に過ぎなかった。

3. 全血の流動曲線

図 2 は、IgG 型骨髓腫, IgA 型骨髓腫, およびマクログロブリン血症の典型例での全血の流動曲線 (全血粘度とずり速度との関係) を示している。正常者に比し、異常蛋白血症ではずり速度が低い領域において全血粘度の上昇が著明であった。この傾向はマクログロブリン血症で最も顕著であった。

異常蛋白の種類に依るレオロジー的性質の差異について検討した結果を図 3 に示した。図中の白地の柱は IgG, IgA, IgM 各群の血漿相

Fig. 5 Influence of temperature on plasma viscosity.

対粘度の平均値を示しているが、それは $\text{IgG} > \text{IgA} > \text{IgM}$ であった。一方各群でのずり速度依存性 (shear dependency: $\frac{\text{全血粘度 (11.5sec}^{-1})}{\text{全血粘度 (230sec}^{-1})}$) は逆に $\text{IgG} < \text{IgA} < \text{IgM}$ の順序となった。

4. その他

Hyperviscosity syndrome を呈した症例 S.K. (IgG.K 型骨髄腫) の血漿は、37°C で、図 4 に示したように、ずり速度が低くなると粘度が増加するという非ニュートン性を持っていた。

症例 S.M. はマクログロブリン血症 (Waldenström) の70歳の女性である。鼻出血と意識障害等の Hyperviscosity syndrome と思われる臨床症状を呈したが、異常蛋白濃度の増加は軽度で、37°C の血漿相対粘度は 2.69 と中等度高値にとどまっていた。しかし、Cryoglobulin を伴っていたため、図 5 に示したように、20°C では、血漿は非ニュートン性を示した。この症例の全血粘度は、対照とした糖尿病例と比較すると、37°C ではほぼ同一のレベルにあったが、20°C では、糖尿病例の約 2 倍の高値を示した。

III. 考 案

1944 年 Waldenström²⁾により、異常蛋白血症に血清粘度の異常高値がみられると報告されて以来、マクログロブリン血症および多発性骨髄腫で血清(漿)粘度の異常があり、それが臨床症状発現の原因として重視されるようになった。血清(漿)粘度の上昇により、鼻出血、歯齦出血、皮下出血等の出血症状、特異な眼底所見を伴う視力障害、めまい、耳鳴、聴力低下その他の神経症状、各種段階の意識障害、レイノー現象などの末梢血行障害および、循環血漿量増加による心不全等の諸種症状が発現すると報告

されている。異常蛋白血症におけるいわゆる Hyperviscosity syndrome の出現頻度は、マクログロブリン血症では、Fahey らは 72%、MacKenzie ら³⁾は 33%、Somer⁴⁾は血清相対粘度が 5 以上で、Hyperviscosity syndrome を呈する可能性のあるものは 55% であろうとしている。一方、多発性骨髄腫では、Azzena は 10%、Somer は IgA 16.6%、IgG 10% と報告している。これらの報告例の血清相対粘度(37°C)は、IgA 型骨髄腫で 3.2~13.8、IgG 型骨髄腫で 3.1~24.8 であった。本邦でも近年数例の報告があり^{5~7)}、血清相対粘度は 2.7 から 32.3 の広い範囲にある。Fahey は、血清相対粘度(37°C)が 4~5 (正常 1.4~2.0) で症状があらわれ始め、7~8 を越えると大部分の例で臨床症状を呈するようになるとしている。しかし、前述のように、Hyperviscosity syndrome の報告例での粘度値には大きなバラツキがある。われわれの経験例でも、血漿粘度が最高であった症例 H.T. は Hyperviscosity syndrome を呈さず、また、Hyperviscosity syndrome を呈した症例 S.M. の血漿粘度は中等度高値であった。このように、血漿粘度値と臨床症状発現との関連は必ずしも単純ではない。その原因として、Fahey らの主張する“Symptome threshold”に大きな個人差があることに加えて、異常蛋白血症の血液レオロジーの特徴が考えられる。

異常蛋白血症の血漿粘度はほとんど全例において異常高値を示し、その程度は異常蛋白濃度によく相関する。しかし、骨髄腫蛋白の種類により、その形状、性質は多様であり、血漿粘度・全血粘度への影響は複雑である。一般に IgM は分子量が非常に大きく、血漿粘度を増加させる作用が強いとされている。IgA は相互に重合して巨大分子を形成しやすい性質を有し、血漿粘度増加作用が強い。IgG 型骨髄腫においては、IgG が非常に多量になることが稀でなく、血漿粘度の高い例が多い。自験例では、血漿粘度の平均値は $\text{IgG} > \text{IgA} > \text{IgM}$ の順序となった。しかし、全血粘度のズリ速度依存性はその逆に $\text{IgG} < \text{IgA} < \text{IgM}$ の順序を示した。異常蛋白血症の全血粘度は、37°C、115sec⁻¹においては、異常高値を示したものは約半数に過ぎなかつ

た。全血粘度は、ヘマトクリットに強く依存しているが、異常蛋白血症例では、貧血を伴っていることが多いことが、全血粘度の著明な増加を惹起さない原因と思われる。しかし、全血粘度を生体の循環系に相当するいくつかのズリ速度において測定し、流動曲線を検討すると、異常蛋白血症には大きな特徴が認められた。すなわち図2の如く、ズリ速度が低い領域において、粘度増加が著明となった。この傾向はマクログロブリン血症で顕著であった。異常蛋白濃度が高くなると、血漿は非ニュートン粘性を示すようになり(図4)、また、異常蛋白がクリオグロブリンの性質を帯びている場合には、低温下での粘度上昇は著明でかつ、低ズリ速度領域における粘度は増加した(図5)。

以上の如く、血液レオロジー的に異常蛋白血症を検討すると、その性質は単純でなく、個々の症例で大きな差異がある。この点より、血漿粘度のみ、および一点のズリ速度における粘度値をもって、臨床症状発現との関連を考えることは困難である。出血症状は、異常蛋白が、血小板を覆い、その機能を低下させることが主たる原因とされているから、異常蛋白濃度と比較的よく相関するかも知れない。しかし、微小循環障害に基く各種症状は、血液の粘性流動の変化に強い影響を受けるから、単に異常蛋白濃度のみならず、前述の如き粘性の変化を考慮に入れなければならない。

文 献

- 1) Fahey, J.L., Barth, W.F. and Solomon, A.: Serum hyperviscosity syndrome. J. Am. Med. Ass., **192**; 464~467, 1965.
- 2) Waldenström, J.: Incipient myelomatosis or 'essential' hyperglobulinemia with fibrinogenopenia—a new syndrome? Acta Med. Scand., **117**; 216~247, 1944.
- 3) MacKenzie, M. R. and Fudenberg, H. H.: Macroglobulinemia. An analysis for forty patients., Blood, **39**; 874~889, 1972.
- 4) Somer, T.: Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Adv. Microcirc., **6**; 1~55, 1975.
- 5) 及川浩助, 他: Hyperviscosity syndrome によ

り難聴をきたした IgA (K) monoclonal gammopathy の1例. 日本血液学会雑誌, **36**; 3, 1973.

- 6) 中川 享, 他: Hyperviscosity syndrome を呈した多発性骨髄腫の一例. 日本血液学会雑誌, **37**; 2, 1974.
- 7) 清水 勝, 他: Pyroglobulin と Cryoglobulin の両性質を有し, Hyperviscosity syndrome を呈した IgA.L 型多発性骨髄腫の1例. 臨床血液, **12**; 2, 1971.

<ABSTRACT>

Study on High Blood Viscosity: Paraproteinemia

by

Koichi MOCHIZUKI, Akira IIDA and Yukihide ISOGAI

from

The 3rd Department of Internal Medicine Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

The clinical syndrome secondary to the elevated blood viscosity, called as "serum hyperviscosity syndrome", "blood high viscosity syndrome", or "syndrome of hyperviscosity" has been paid attention recently. In clinical practice we frequently see hyperviscosity syndrome associated with paraproteinemia. We present hemorheological studies on eleven cases of multiple myelomas (IgG 6 and IgA 5) and two cases of macroglobulinemia. Among eleven cases multiple myelomas two patients manifested epistaxis and gingival bleeding presumably due to hyperviscosity of the blood.

We measured blood viscosity by using capillary viscometer and Brookfield microviscometer at 37°C and 20°C respectively. The plasma relative viscosities of thirteen cases at 37°C ranged between 1.84 and 4.47 with the average 2.69 (normal 1.72 ± 0.06). The whole blood viscosities at 37°C 115 sec^{-1} fell between 3.25 and 6.09 cp with the average 4.88cp (normal 4.2 ± 0.3). The only 50% of cases revealed abnormal viscosity of whole blood. The plasma containing a large amount of paraprotein showed non-newtonian behavior. The clear relation was noted between paraprotein concentration and plasma relative viscosity. The shear dependency

$\left(\frac{\eta_{WB} 11.5 \text{ sec}^{-1}}{\eta_{WB} 230 \text{ sec}^{-1}}\right)$ was follow: $\text{IgG} < \text{IgA} < \text{IgM}$.

The rheological properties of blood containing a large amount of paraprotein and cryoglobulin

are extremely complicated and further investigation on cases of hyperviscosity are required in varying temperature.

「血液と脈管」 バックナンバー

1 巻	6 号	糖尿病と血管病変 (600円)	4 号	血管透過性とショック (980円)
	7 号	動脈瘤 (600円)	5 号	急性腎不全 (980円)
	8 号	造血の調節 (600円)	6 号	脳浮腫 (980円)
2 巻	1 号	抗凝血薬療法 (600円)	7 号	Sudden Death (980円)
	2 号	白血病 (600円)	9 号	S L E (1,960円)
	3 号	妊娠 (700円)	10 号	P T T (980円)
	4 号	溶血 (700円)	6 巻	2 号 血管透過の解析 (980円)
	5 号	冠循環 (700円)		3 号 肝胆膵の凝固異常 (980円)
	6 号	門脈高圧症 (700円)		4 号 心不全 (980円)
	7 号	免疫血液 (700円)		6 号 血液検査の精度管理 (980円)
	11 号	巨赤芽球性貧血 (700円)		7 号 眼底出血 (980円)
	12 号	動脈硬化 (700円)		8 号 腎性高血圧 (980円)
3 巻	1 号	膠原病 (700円)		10 号 高脂質血症 (980円)
	2 号	血友病とその周辺 (700円)		11 号 Rapidly Progressive
	4 号	輸血 (700円)		Glomerulo Nephritis (980円)
	6 号	悪性リンパ腫 (700円)		12 号 Moyamoya 病 (980円)
	8 号	自働調節 (700円)	7 巻	1 号 第 XIII 因子 (980円)
	10 号	アミロイドーシス (700円)		2 号 末梢動脈閉塞症の
	11 号	手術と出血・血栓 (700円)		血栓溶解療法 (980円)
4 巻	2 号	血管奇形 (700円)		3 号 内分泌性高血圧 (980円)
	3 号	移植 (700円)		4 号 脊髄血管障害 (980円)
	4 号	外傷 (700円)		5 号 脈管障害と心 (980円)
	5 号	クモ膜下出血 (700円)		8 号 閉塞性凝血性大動脈
	6 号	肺血管病変を		症における肺循環 (980円)
		めぐる諸問題 (700円)		9 号 川崎病 (MCLS) (980円)
	8 号	Primary Myocardial		10 号 大型血管炎と
		Disease (700円)		ベーチェット病 (980円)
	9 号	脈管造影		11 号 血管炎の分類 (980円)
		「手技と合併症」 (700円)		12 号 血管炎とその病因 (2,980円)
5 巻	1 号	冠血行障害の治療 (980円)	8 巻	1 号 肝疾患と血液凝固 (2,980円)
	3 号	不整脈 (980円)		