□ 症 例 報 告

IgG- κ 型の良性M蛋白血症を合併した IgD- λ 型多発性骨髄腫の1例

島 田 一・西成田 進・岸上 義房・葉 山 隆
沢 田 海彦・堀 江 孝至・中 村 紀子*・加 藤 満利子*
平 野 信*・中 村 修*・須 藤 祐 司*

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (2) : 235~240, 1995.

IgD- λ type multiple myeloma associated with IgG- κ type benign monoclonal gammopathy

Hajime Shimada, Susumu Nishinarita, Yoshihusa Kishigami, Takashi Hayama,
Umihiko Sawada, Takashi Horie, Noriko Nakamura*, Mariko Kato*,
Makoto Hirano*, Osamu Nakamura* and Yuji Sudo*

First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

**Kisen Hospital, Internal Medicine*

【Summary】

A 76-year-old man was admitted to Kisen hospital because of lumbago and chest pain. Laboratory examinations revealed a chronic renal failure with marked elevation of the serum BUN (48.8 mg/dl) and creatinine levels (8.2 mg/dl). The serum electrophoresis demonstrated a hypergammaglobulinemia with M peaks. An immunoelectrophoresis demonstrated monoclonal IgD- λ and IgG- κ proteins in the serum, and λ -type Bence Jones protein in the urine (0.4 g/day). Bone marrow smears revealed an abnormal proliferation of atypical plasma cells (43%). A systemic X-ray examination of the skeletal system showed systemic osteoporosis without punched out lesion. The patient was diagnosed as having IgD- λ type multiple myeloma and IgG- κ type benign monoclonal gammopathy by quantifying concentration of two M proteins (1,160 mg/dl in IgD, 1,179 mg/dl in IgG, respectively). A combination chemotherapy with melphalan and prednisolone was administered monthly for multiple myeloma, and hemodialysis for the renal failure was performed 3 times a week. A marked improvement of his laboratory findings including a diminution of the serum IgD- λ M-protein was obtained. On the other hand, IgG- κ M-protein level was unchanged. Two M-protein levels showed a different behavior after the combination chemotherapy. Although the

patient died of congestive heart failure, the partial remission of multiple myeloma has been maintained for 16 months with chemotherapy.

Key words : IgD multiple myeloma,
IgG benign monoclonal gammopathy,
MP therapy

【概 要】

腎不全で発見された IgG- κ 型良性M蛋白血症を合併した IgD- λ 型多発性骨髄腫 (stage III_b) の1症例を経験した。症例は76歳、男性。腰痛、胸部痛、腎機能障害のため入院となった。血清免疫グロブリン定量で、IgG 1,179 mg/dl, IgD 1,160 mg/dl, 血清免疫電気泳動で IgD- λ 型と IgG- κ 型の2種類のM蛋白を認め、骨髄検査では異型性をともなう形質細胞が著増 (43%) していた。IgG- κ 型は良性M蛋白血症と判断された。melphalan, prednisolone によるMP間歇療法を施行したところ、IgD- λ 型M蛋白は著減し、骨髄検査でも形質細胞の減少を認め部分寛解を得た。一方、IgG- κ 型のM蛋白は一過性に増加したものの、ほとんど変化はなく、2種類のM蛋白はMP間歇療法に対して異なった感受性を示した。

I. はじめに

IgD型の多発性骨髄腫は比較的まれで、L鎖は λ 型が多いことが知られている。またIgD型の多発性骨髄腫は腎機能障害を合併しやすく、他のタイプに比較して予後が悪いとされている¹⁾。今回われわれは、慢性腎不全患者でIgG- κ 型の良性M蛋白血症を合併したIgD- λ 型多発性骨髄腫の症例を経験した。この患者に対しmelphalan, prednisoloneを用いた化学療法 (MP療法)^{2,3)}を施行した。IgD- λ 型多発性骨髄腫は部分寛解を得たが、IgG- κ 型良性M蛋白血症は、ほとんど変化を示さないという興味深い経過を示したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：76歳、男性、タクシー運転手。

主 訴：腰痛、背部痛。

既往歴：30年来、高血圧、胃潰瘍のため近医へ通院中であった。

家族歴：妹が胃癌のため死亡。

現病歴：昭和60年、タクシーの衝突事故後、腰痛出現。非ステロイド性抗炎症剤を服用していた。平成2年2月の血液検査では、BUN 14.1 mg/dl, Hb 13.0 g/dl。尿蛋白陰性。同年10月の検査では、BUN 18.9 mg/dl, Hb 13.2 mg/dl, 尿蛋白(±)であった。同年12月中旬、呼吸困難、胸部圧迫感が出現し、食欲低下も出現したため再度血液検査を施行し

たところ、BUN 48.4 mg/dl, クレアチニン 8.8 mg/dl, Hb 8.0 g/dl と腎機能障害および貧血を指摘され、平成3年12月27日嬉泉病院へ紹介入院となった。

入院時現症：身長162.3 cm, 体重65.9 kg, 体温36.2°C, 意識清明。血圧158/90 mmHg。脈拍92回/分、整。眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜に黄染なし。体表リンパ節は触知せず。胸部理学的所見では異常呼吸音聴取せず、心音は心尖部にLevine 2/6の収縮期雑音を聴取。肝腫大、脾腫ともに認めなかった。神経学的に異常所見なし。下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (表1)：血液一般検査ではHb 9.3 g/dlの正球性正色素性の貧血を認めた。白血球数は9,100/ μ lで血液像では病的細胞は認められなかった。尿では1日5.7 gの蛋白尿を認め、うちBence Jones蛋白 (BJP) は0.4 gであった。24 hr クレアチニンクリアランス値は5.5 ml/hrと低下し、血清 β_2 ミクログロブリンの著増を認めた。BUN 48.8 mg/dl, クレアチニン 8.2 mg/dl, カリウム 5.9 mEq/lと高度の腎機能障害を認めた。血清総蛋白 9.1 g/dlと増加し、 γ -グロブリン分画15.9%でM-peakを認めた。血清免疫グロブリンの定量ではIgG 1,179 mg/dl, IgD 1,160 mg/dlで、IgAとIgMはともに著しく低下していた。赤沈は1時間値130 mmと亢進。全身骨X線検査でpunched out像は認められなかった。胃内視鏡検査による胃粘膜生検では、アミロイドーシスの合併を積極的に示唆する所見は認められなかった。

表 1 入院時検査所見

血液学的検査		血清学的検査	
RBC	303×10 ⁴ / μ l	BUN	48.8 mg/dl
Hb	9.3 g/d	Cr	8.2 mg/dl
Ht	29.1%	UA	9.3 mg/dl
MCV	96 fl	GOT	13 IU/l
MCH	30.7 pg	GPT	16 IU/l
MCHC	32.0%	LDH	598 IU/l
Ret	19%	ALP	294 IU/l
Plt	38.8×10 ⁴ / μ l	Na	146 mEq/l
WBC	9,100/ μ l	K	5.9 mEq/l
N. st	9.0%	Cl	107 mEq/l
N. Seg	66.0%	Ca	9.8 mg/dl
Lymph	15.0%	P	5.5 mg/dl
Mono	6.0%	TP	9.1 g/dl
尿所見		Alb	54.4%
Ph	5.5	α_1 -gl	4.3%
蛋白	3(+), 5.7 g/日	α_2 -gl	12.6%
尿糖	(-)	β -gl	12.8%
潜血	(±)	γ -gl	15.9%
沈渣	RBC 0~4/毎	IgG	1,179 mg/dl
	WBC 2~5/毎	IgA	23 mg/dl
	硝子様円柱(+)	IgM	34 mg/dl
尿中 BJP	0.414 g	IgD	1,160 mg/dl
24hr Ccr	5.5 ml/hr	IgE	3 IU/ml
β_2 -mG	38.0 mg/l	ESR	130 mm/hr
		全身骨 XP	punched out なし
		骨髄像	異型を伴う形質細胞 43%
		GFS	アミロイドなし

骨髄検査では核・細胞質比が大で、また2核を示すなどの異型性をともなう形質細胞が43%と増加していた。血清免疫電気泳動所見ではIgD- λ 型とIgG- κ 型の2種類のM蛋白を認めた(図1)。

臨床経過(図2):以上の所見よりIgD- λ 型の多発性骨髄腫 stage III_b, performance status 2度, およびIgG- κ 型の良性M蛋白血症の合併例と診断した。腎機能障害は進行性で非可逆的であったため, 週3回の血液透析を施行した。同時にmelphalan 6mg, prednisolone 30mg 4日間投与を1コースとするMP間歇療法を4~5週間ごとに施行したところ, 約3ヵ月後には腰痛, 胸部痛, 背部痛などの症状は改善した。さらに尿中BJPの排泄量, およびIgD量も著減し(23mg/dl), 骨髄検査でも形質細胞は1.3%と減少した。さらに血清免疫電気泳動所見でIgDのM-bowは消失し部分寛解に到達したものと考えた。一方, IgGは一過性に増加を示した後にわずかの減少を

示すにとどまった。しかし, 食欲低下, 下痢, 嘔気, 嘔吐, ふらつきなどの症状は反復して出現していた。平成5年7月26日, 心筋梗塞による心不全をきたし, 肺水腫を合併したため体外循環による除水を施行したが死亡された。

III. 考 案

IgD型多発性骨髄腫は1965年, Roweら⁴⁾によって初めて報告された。本邦では1967年, Masakiらにより最初に報告されている⁵⁾。IgD型多発性骨髄腫のL鎖としては λ 型が圧倒的に多く, 腎機能障害⁵⁾, アミロイドーシスを合併しやすく, さらに予後不良例が多い, という臨床の特徴をもっている。IgD型が予後不良とされる理由として, 明瞭なM-peakを形成しないこと, 血清総蛋白量が正常域にある例が多いため, 発見が遅れることや, 腎機能障害を伴う頻度が高いこと, などが指摘されている。IgD型多発性骨髄腫

図 1 患者血清と尿の免疫電気泳動
IgG- κ 型と IgD- λ 型の 2 種類の M 蛋白を認める。

の本邦 165 例の予後を解析した Shimamoto らの報告⁶⁾では、 κ 型の方が λ 型より予後が良く、また白血球数が $7,000/\mu l$ 未満よりも $7,000/\mu l$ 以上の症例のほうが予後が悪いとされている。本症例は入院時の末梢血白血球数が $9,100/\mu l$ であったが、白血球数の多い例のほうが予後が悪い理由は明らかではない。本症例は IgD- λ 型の M 蛋白に加えて IgG- κ 型の M 蛋白の存在が証明された。L 鎖の種類が異なるため、これら 2 つの M 蛋白は異なったクローン由来と考えられた。本症例は、M 蛋白の量から、多発性骨髄腫の診断基準⁷⁾に従えば IgG- κ 型良性 M 蛋白血症を合併した IgD- λ 型多発性骨髄腫例とすべきであろう。しかし、一般的に良性 M 蛋白血症が認められた時点で、M 蛋白が良性のまま持続するか、あるいは将来多発性骨髄腫や

リンパ増殖性疾患に進展するかは不明であるため、最近では良性 M 蛋白血症という表現より monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)^{8,9)} という表現が用いられることもあり、また特発性単クローン性免疫グロブリン血症 (IMG)¹⁰⁾ も同義語として使用されている。

2 クローン性で M 蛋白の L 鎖の種類が異なる多発性骨髄腫は小宮らにより報告¹¹⁾されている。一方、57 例の 2 クローン性免疫グロブリン血症を検討した Kyle らの報告¹²⁾によると、2 クローンともに MGUS と考えられるもの (37 例)、2 クローンともに骨髄腫によるもの (20 例) であった。また M 蛋白型別にみると 53% が IgG と IgA、26% が IgG と IgM の組み合わせであり、IgD を含む例は認められていない。こ

図 2 臨床経過

の点でも本症例はきわめてまれと考えられた。また、2クローンともに MGUS と考えられた 37 症例のうちで、30 例が最長 114 カ月間の追跡を受け、この中で 7 例は MGUS とは無関係な原因で死亡していた。さらにこの中で 1 例の IgG- λ と IgA- κ 型の MGUS 例が 2 年後に無症状の IgG- λ の多発性骨髄腫へ進行し、血清 IgG は増加したが IgA と IgM は不変のままであったと報告されている。したがって本症例でも、過去に IgD- λ と IgG- κ 型の 2 クローン性 MGUS が先行していた可能性も考えられる。

本症例がさらに興味深い点は、2 つの M 蛋白の MP 療法に対する感受性の差であった。IgD 型 M 蛋白は MP 療法にすみやかに反応して減少したのに対し、良性 M 蛋白血症としての IgG 型 M 蛋白は一過性に増加を示した後、わずかに減少したにとどまった。両クロー

ンの MP 療法に対する感受性の差は、腫瘍性増殖と反応性増殖における細胞周期 (回転) の差によるものと推定された。さらに総 IgG 量が治療後一過性に増加したことに関しては、MP 療法に伴う IgD 産生クローンの減少に伴う正常免疫グロブリン抑制の解除を反映しているものと推定した。

IV. おわりに

IgG- κ 型の良性 M 蛋白血症を合併した IgD- λ 型多発性骨髄腫の症例を経験した。頻度的にまれな病態と同時に、MP 療法に対し、おのおの M 蛋白は異なる感受性を示す興味深い症例であった。

本論文の要旨は第 35 回日本臨床血液学会総会 (1993, 11) にて発表した。

文 献

- 1) 高木敏之・小黒昌夫・馬島 尚: IgD 骨髄腫の臨床的ならびに免疫学的特徴—自験 3 例と本邦報告の文献的考察. 臨床血液, 20: 128~139, 1979.
- 2) 天野正道: 骨髄腫. 総合臨床, 41: 1778~1782, 1992.
- 3) 今村幸雄: 骨髄腫の生存期間. 臨床血液, 30: 1220~1221, 1989.
- 4) Rowe, D.S., Fahey, J.L.: A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein. J. Exp. Med., 121: 171~187, 1965.
- 5) Masaki, A., Danbara, C., Harada, H.: A case of IgD myeloma. Acta Haematol. Jpn., 30: 475~482, 1967.
- 6) Shimamoto, Y., Anami, Y., Yamaguchi, M.:

- A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur. J. Haematol.*, 47 : 262~267, 1991.
- 7) Durie, B.G.M., Salmon, S.E. : Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. In *Recent Advances in Haematology* (ed. Hoffbrand AV et al.), Churchill Livingstone, New York, 1977.
- 8) 原田実根 : 特発性単クローン性免疫グロブリン血症. *日本臨床*, 48 : 1127~1134, 1990.
- 9) Kyle, R.A. : Monoclonal gammopathy and multiple myeloma in the elderly- Ballière's. *Clin. Haematol.*, 1 : 533~538, 1987.
- 10) 加納 正 : 骨髄腫と特発性単クローン性免疫グロブリン血症の境界領域をどのように考えるか. *日本臨床免疫学会誌*, 6 : 352~358, 1983.
- 11) 小宮 格・伊藤敏治・緒方清行 : 2種類のM蛋白を有し凝固検査に多彩な異常を認めた多発性骨髄腫の1例. *臨床血液*, 31 : 62~65, 1990.
- 12) Kyle, R.A., Robinson, R.A., Katzmann, J.A. : The clinical aspects of biclonal gammopathies. *Am. J. Med.*, 71 : 999~1008, 1981.
-