Bence Jones λ 型形質細胞性白血病の一例に対する 血漿交換療法の有用性について

向 井 正 也・佐 川 昭・渡 部 一 郎
谷 村 一 秀・清 水 昌 人・沖 一 郎
大 西 勝 憲・藤 咲 淳・中 川 昌 一

Jpn. J. Clin. Immun., 8 (6) : 367~373, 1985.

Efficacy of plasmapheresis on a patient with Bence Jones λ -type plasma cell leukemia

Masaya Mukai, Akira Sagawa, Ichiro Watanabe,
Kazuhide Tanimura, Masato Shimizu, Ichiro Oki,
Katsunori Ohnishi, Atsushi Fujisaku and Shoichi Nakagawa

*The Second Department of Medicine, Hokkaido University
School of Medicine, Sapporo, Japan*

[Summary]

A seventy-two-year old female had chest pain since October 1981. In July 1982, she was admitted for congestive heart failure. In October 1982, compression fractures of vertebrae on Th12 and L1, and Bence Jones protein in the urine were found. She was transferred to our hospital for further examination about multiple myeloma in November 1982. Her laboratory data included mild normocytic normochromic anemia, leukocytes 9,600/cmm, plasma cells 34% in peripheral blood, total protein 4.5 g/dl, decreased all classes of immunoglobulins, BUN 99 mg/dl, and creatinine 6.9 mg/dl. Her serum and urine showed M-bow only against anti- λ antiserum in immunoelectrophoresis. She was diagnosed as Bence Jones λ type plasma cell leukemia associated with renal failure.

Her renal function was gradually improved after chemotherapy and plasmapheresis were started. After a month her renal function became worse, but the response to further treatments including chemotherapy and plasmapheresis could not be obtained. She was died of renal failure on 19 th December 1982.

In autopsy specimen, many tubular casts and Bence Jones λ type proteins in tubular epithelial cells were found.

Bence Jones proteins were purified from patient's urine by ammonium sulfate precipitation method followed by DEAE column chromatography. This purified λ type Bence Jones proteins were used as a standard marker in the measurement of λ type free light chains in

the patient's serum. Patient's serum free light chains were serially measured during her clinical course, and were markedly decreased after initial treatment.

We discussed about the negative role of Bence Jones proteins on renal function in multiple myeloma.

Plasmapheresis treatment along with chemotherapy shows beneficial effect on renal function mainly by removing free light chains from the serum in the patient with Bence Jones type multiple myeloma.

Key words: plasma cell leukemia,
Bence Jones protein,
renal failure,
plasmapheresis

【概 要】

症例, 72 歳, 女性, 腰痛を主訴として来院. Bence Jones λ 蛋白を認めたほか, 末梢血で形質細胞を 34% 認め, Bence Jones 型形質細胞性白血病と診断した. さらに腎不全を認め, 化学療法に加えて, 血漿交換療法を施行した. 一時, 腎機能は著明に改善したが, 再び増悪し, その後の治療に反応せず死亡した.

剖検では腎組織にて, 尿細管内に骨髄腫蛋白を認めたほか, PAP 染色にて尿細管上皮細胞内に λ 型蛋白を認めた. 以上より, Bence Jones 蛋白と腎不全との関係について考察し, あわせて, 血漿交換療法の有用性について述べた.

I. はじめに

Bence Jones 蛋白による腎不全は, 多発性骨髄腫の主要死因の一つであるが¹⁻⁴⁾, 治療面では近年, 化学療法に加えて血漿交換療法が試みられ, 大きな成果をあげてきている⁵⁻⁹⁾.

今回, われわれは Bence Jones λ 型形質細胞性白血病の一例に対し, 化学療法および血漿交換療法を行い, 治療上の問題および Bence Jones 蛋白と腎不全との関係について検討したので報告する.

II. 症 例

72 歳, 女性, 無職

主 訴: 胸痛, 腰痛.

既往歴: 55 歳頃より喘息あり, 72 歳より心不全あり, 某医に通院中であった.

家族歴: 父は 60 歳頃, 喘息にて死亡. 母は 90 歳頃に脳出血にて死亡. 同胞に癌 2 名を認めた.

現病歴: 1981 年 10 月頃より, 咳嗽時に胸痛を認めた. 1982 年 8 月, 心不全で某医に入院中に腰痛が出現し第 12 胸椎, 第 1 腰椎の圧迫骨折および骨粗鬆症と診断された. その後, 歩行困難となり, 尿蛋白検査でテスト法で陰性, スルホサリチル酸法で陽性と解離を指摘され, Bence Jones 型多発性骨髄腫を疑われ, 精査のため, 1982 年 11 月当科に入院した.

入院時現症: 身長 149 cm, 体重 33.5 kg, 脈拍毎分 88 整, 血圧 154-96, 右眼に結膜下出血を認めたが黄疸はなかった. 耳, 鼻, 口腔, 頸部, 呼吸音, 心音に異常なく,

図 1 血清蛋白のセルロースアセテート膜電気泳動像(1982 年 11 月 10 日)
上; 血漿交換前, 下; 血漿交換後

表 1 入院時一般検査

検尿一般		生化学			
prot	+	T.P	4.5 gr/dl	IgG	176 mg/dl
sugar	—	A/G	1.29	IgA	34 mg/dl
occult	+	Alb	56.4 %	IgM	15 mg/dl
Bence Jones 定性	+	α_1	7.8 %	IgE	66 IU/ml
沈渣		α_2	13.5 %	赤沈	21 mm/hr
RBC	7~10/F	β	8.6 %	CRP	4 mm
WBC	7~10/F	γ	13.7 %	Waller-Rose	—
検便		T. Bil	0.3 mg/dl	RA	—
オルトリジン	+	GOT	30 K.U.	ASO	—
グワヤック	+	GPT	12 K.U.	TGHA	—
検血		LDH	602 W.U.	MCHA	—
WBC	13,200 /mm ³	γ -GTP	27 IU/l	Coombs	—
RBC	303 $\times 10^4$ /mm ³	LAP	38 IU/l	LE test	—
Hb	9.9 g/dl	ChE	1336 IU/l	ANA	—
Ht	29.4 %	ALP	9.6 K.A.U.	CH ₅₀	42.7 U/ml
Plat.	7.9 $\times 10^4$ /mm ³	T. cho	120 mg/dl	C ₃	80 mg/dl
neutro.	35 %	BUN	99 mg/dl	C ₄	27 mg/dl
lym.	28 %	Cr	6.9 mg/dl	a-DNA	6.1 U/ml
mono.	2 %	U.A.	17.3 mg/dl	β_2 -Microglobulin	
eos.	1 %	Na	143 mEq/l	血清	> 19.2 μ g/ml
plasma	34 %	K	4.5 mEq/l	尿	> 960 μ g/l
骨髓		Cl	104 mEq/l		
NCC	26,100 /mm ³	Ca	10.2 mg/dl		
plasma cell	92.1 %	P	8.4 mg/dl		

免疫電気泳動（血清）Y.S.

免疫電気泳動（尿50倍濃縮）Y.S.

図 2 血清および濃縮尿の免疫電気泳動像

ともに抗 λ 抗血清に対してのみ M-bow を形成している

肋骨に叩打痛を認めた。腹部では心窩部に圧痛を認めたが、肝、脾、腎は触知しなかった。脊柱は変形なく、四肢にも異常を認めなかった。

入院時検査（表 1）：検尿一般で、蛋白、潜血を認め、Bence Jones 蛋白も陽性であった。末梢血では、正球性正色素性貧血があり、白血球数は 9,600/ μ m で、分画に

形質細胞様細胞を 34% 認めた。総蛋白は 4.5 g/dl と低下し、 γ グロブリン分画は 13.7% で、セルロースアセテート膜電気泳動法（図 1 上）にて、fast- γ 位に M peak を認め、各免疫グロブリンは、著減していた。肝臓機能はとくに異常を認めなかったが、BUN 99 mg/dl, Cr 6.9 mg/dl, 尿酸 17.3 mg/dl, Ccr 3.0 mg/分, PSP 15 分値 14

図 3 入院後経過

P.E.; 血漿交換療法, VCR; Vincristine,
Dexa; Dexamethazone, SRID; Single radial immuno diffusion

%, と高度の腎機能障害を認めた。免疫電気泳動 (図 2) で、血清および濃縮尿は、抗 λ 抗血清に対してのみ M-bow を形成した。以上より、Bence Jones λ 型形質細胞性白血病およびそれに伴う腎不全と診断した。

入院後経過 (図 3): 入院直後より、化学療法として、melphalan, vincristine, prednisolone 療法を行い、さらに血漿交換療法を治療 3 日目に、Hemonetics 社 Model 30 を用い遠心分離法にて、約 1,000 ml の血漿を新鮮凍結ヒト血漿 (FFP) と交換した。血漿交換直後より、尿量の著明な増加を認め、腎機能もその後、徐々に改善を示したが、再び増悪傾向を示し、2 クール目の MP 療法を施行した。しかし、その後腎機能はさらに悪化し、尿毒症による意識障害も出現した。2 回目の血漿交換療法を施行し、一時的に意識状態の改善を認めたが、1982 年 12 月 19 日に腎不全のため死亡した。

1 回目の血漿交換前後の検査成績の変動は、蛋白電気泳動で、 γ グロブリン分画は前値 (図 1 上) 13.0% (0.56 g/dl)、後値 (図 1 下) 12.7% (0.57 g/dl) であり、IgG は 174 mg/dl から 383 mg/dl、IgA は 34 mg/dl から 51 mg/dl、IgM は 14 mg/dl から 33 mg/dl へとおおの増加したが、これは置換液として FFP を使用したためと考えられた。血液粘度は、前後とも正常値より低下してい

た。腎機能は、直後では大きな変化を示さなかったが、施行 10 日後に、BUN 120 mg/dl から 41 mg/dl へ、Cr 6.3 mg/dl から 2.3 mg/dl へと著明な改善を示した。

Free- λ chain の測定: 後述のように当症例の尿中 free- λ chain を分離精製し、蛋白量を調整し、12.5% 抗 Bence Jones λ 型抗血清 (Behring Werke 社製) に対する standard とし、Mancini 法を用いて、経過中の free- λ chain を測定した。図 3 に示すごとく、血漿交換前は 528 mg/dl であったが、直後で 400 mg/dl、さらに施行約 1 週間後には 268 mg/dl へと減少した。しかし、その後の病勢の進行とともに再び増加した。また同時に測定した血中の λ/κ 比も同様の変動を示した。

剖検所見: 骨髄はほとんどが腫瘍細胞で占められており、肝、脾、肺、胃、膀胱、腹膜に腫瘍細胞の浸潤が認められた。腎では、間質に多数の腫瘍細胞の浸潤、集簇が認められ、尿細管内に骨髄腫蛋白円柱を認めた。さらに PAP 法にて、尿細管上皮細胞内に λ 型蛋白を認めた (図 4)。肺では、肺水腫を認め、光顕上は硝子膜様構造、fibrin の析出、マクローファージの遊出を認め、尿毒症肺の所見と考えられた。アミロイドーシスの所見は認められなかった。以上より多発性骨髄腫による腎不全が死因と考えられた。

図 4 腎組織の PAP 染色像
左; 抗 λ 抗血清, 右; 抗 κ 抗血清

次に患者の Bence Jones 蛋白の分析を行った。患者尿をけい藻土で濾過し, pH 8.15, 0.005 M リン酸緩衝液で透析し, DEAE セルロースカラムを通した。pH 8.15, 0.005 M リン酸緩衝液+0.01 M NaCl で溶出された画分は, オクタロニー法および免疫電気泳動法にて, ラビット抗ヒト λ 型抗血清とのみ反応した。以上の方法で患者 Bence Jones 蛋白を精製した。この精製した Bence Jones 蛋白を Sephadex G-150 カラムに通したところ, 図 5 (実線) のような対称性の溶出パターンが得られた。次に, 同じ Sephadex G-150 カラムに患者血清を通したところ, 図 5 (点線) にみられるような溶出パターンが得られた。血清分離のおおのの分画について, オクタロニー法で検討したが, 精製 Bence Jones 蛋白の部に一致する部分のみが抗 λ と反応しており, 抗 IgG, 抗 κ はそれより早く溶出された部分と反応していた。また最後のピークは, 抗 IgG, 抗 κ , 抗 λ のいずれとも反応しなかった。以上より, 血清中で, free- λ chain は dimer として存在しており, monomer, tetramer の存在は否定的であった。

蛍光抗体法を用いて, 患者末梢血および骨髓のリンパ球, 形質細胞の分析を行った。表面免疫グロブリンの分析では, 末梢血および骨髓で半数以上の細胞が抗 λ に反応していた。また, 細胞質内免疫グロブリンの分析 (図 6) でも, 半数以上の細胞が抗 λ に反応しており, その他の免疫グロブリン H 鎖 (抗 γ , μ , α , δ , ϵ) とはほとんど反応を示さなかった。

図 5 患者血清および精製 Free- λ chain の Sephadex G-150 カラムクロマトグラフィー像

III. 考 察

形質細胞性白血病はまれな疾患で, 一般に多発性骨髄腫の 2~11% に認められ¹⁰⁻¹²⁾, その産生する免疫グロブリンは多発性骨髄腫と同様に IgG 型, IgA 型, Bence Jones 型の順に多い¹²⁾。また, Ueshima ら¹³⁾は, 形質細胞性白血病では, 多発性骨髄腫に比べ高頻度に染色体異常を認め, その多くは第 1 染色体上にあったと報告している。このことは, 白血化の機序を考える上からも興味深い所見と思われる。

Bence Jones 蛋白を認める多発性骨髄腫では, 合併症として腎不全が高率に認められる¹⁻³⁾。その原因として, Bence Jones 蛋白が, 尿細管内で円柱を形成し, 尿の排

図 6 骨髓および末梢血細胞の抗 λ 抗血清による蛍光抗体法
左；骨髓，右；末梢血

泄障害を起こすためと考えられているが^{14,15)}，最近，これに加えて Bence Jones 蛋白自体が細胞障害をもち，腎障害を起こす可能性も指摘されている¹⁶⁻¹⁸⁾。また，Tubbs ら³⁾は，light chain 腎症患者の腎病変において，尿細管基底膜に線状に light chain 蛋白を認めるのに対して， λ chain 型では，さらに糸球体基底膜にも線状に λ 蛋白を認めており，さらに，Ballochi ら²⁾によれば，骨髓腫腎症では λ 型の方が κ 型より重症であり，light chain の違いにより腎病変の部位が異なる可能性を指摘している。これらの結果は，Bence Jones 蛋白自体が，細胞障害性をもつことを強く裏付けているものと思われる。

以上より，多発性骨髓腫患者において，血中の Bence Jones 蛋白を除去することは，腎障害の原因を除去することにつながると考えられる。Misiani ら⁷⁾は，従来の化学療法および透析療法にても無効であった 3 例の Bence Jones 蛋白型多発性骨髓腫および腎不全患者に，血漿交換療法を併用し，著明な効果をあげているが，これも血中から Bence Jones 蛋白を急速に除去することの重要性を示唆しているものと思われる。

本例の場合は，化学療法の影響も無視できないが，血漿交換療法施行直後より，尿量の増加を認めており，血中の Bence Jones 蛋白を除去することにより，尿量の増加をきたし，その後，徐々に腎機能が回復したのと考えられる。剖検では，尿細管内に骨髓腫蛋白を認めるほか，PAP 染色では尿細管上皮細胞内に抗 λ で染色される

部分を認めており，Bence Jones 蛋白が細胞障害性をもつことと尿細管内円柱を形成するという両方の機序によって腎機能障害を起こしたものと思われる。この場合，blood access の確保が困難であったため，頻回の血漿交換療法ができなかったことが反省すべき点と思われた。

以上より，Bence Jones 型多発性骨髓腫，とくに腎不全を認める場合は，化学療法に加えて補助療法として，Bence Jones 蛋白をとり除く血漿交換療法は非常に重要な治療手段の一つと思われる。実際，最近多くの症例に血漿交換療法が試みられ，有効との報告が増加しつつあり^{5,7,9,19)}，われわれも²⁰⁾，この症例の後に経験した IgG κ +Bence Jones κ 型多発性骨髓腫による腎不全例に対して，頻回の膜分離法による血漿交換療法を施行し著効を得た。今後は，Bence Jones 蛋白による腎不全に対しては，化学療法に加え血漿交換療法が第一選択になるべきものと考えられ，積極的に施行すべき方法と思われる。

IV. おわりに

Bence Jones λ 型形質細胞性白血病に伴う腎不全例を経験し，Bence Jones 蛋白と腎不全の関連性について考察を加え，血漿交換療法の有用性について論じた。

謝辞：剖検をしてくださった北海道大学医学部第一病理学教室，菊地由生子講師，PAP 染色をしてくださった同第二病理学教室，藤岡保範講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Bernstein, S.P., Humes, H.D. : Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.*, 142 : 2083~2086, 1982.
- 2) Ballocci, S., Bergonzi, G., Dall'Aglio, P., et al. : Tubular proteinuria in myeloma. *La Ricerca. Clin. Lab.*, 10 : 149~156, 1980.
- 3) Tubbs, R.R., Gephardt, G.N., McMahon, J.T., et al. : Light chain nephropathy. *Am. J. Med.*, 71 : 263~268, 1981.
- 4) Stone, M.J., Frenkel, E.P. : The clinical spectrum of light chain myeloma: A study of 35 patients with special reference to the occurrence of amyloidosis. *Am. J. Med.*, 58 : 601~619, 1975.
- 5) Feest, T.G., Burge, P.S., Cohen, S.L. : Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmapheresis. *Br. M.J.*, 1 : 503~504, 1976.
- 6) Russell, J.A., Fitzharris, B.M., Corringham, R., et al. : Plasma exchange v peritoneal dialysis for removing Bence Jones protein. *Br. M.J.*, 18 : 1397, 1978.
- 7) Misiani, R., Remuzzi, G., Bertani, T., et al. : Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Am. J. Med.*, 66 : 684~688, 1979.
- 8) Locatelli, F., Pozzi, C., Pedrini, L., et al. : Steroid pulses and plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Proc. EDTA* 17 : 690~694, 1980.
- 9) Morse, E.E., Pisciotto, P.T. : Therapeutic plasmapheresis in patients with renal disease. *Ann. Clin. Labo. Sci.*, 11 : 361~366, 1981.
- 10) 加藤雅子, 高槻義夫, 山内幹雄, 他7名 : 形質細胞性白血病の2例—IgD 型 PCL にて発症した例と IgG 多発性骨髄腫の経過中 PCL となった例—I. *臨床血液* 22 : 1984~1993, 1981.
- 11) Ueshima, Y., Fukuhara, S., Nagai, K., et al. : Cytogenetic studies and clinical aspects of patients with plasma cell leukemia and leukemic macroglobulinemia. *Cancer Res.*, 43 : 905~912, 1983.
- 12) 今村哲平 : 形質細胞性白血病. *免疫と疾患* 6 : 257~261, 1983.
- 13) Marin, C., Orbuch, S., Pizzolatto, M.B., et al. : Mieloma de Bence Jones con derrame pleural bilateral y leucemia de celulas plasmaticas. *Sangre*, 27 : 558~563, 1982.
- 14) McIntyre, O.R., Kochwa, S., Cuttner, C., et al. (Acute leukemia group B) : Correlation of abnormal immunoglobulin with clinical features of myeloma. *Arch. Intern. Med.*, 135 : 46~52, 1975.
- 15) Weiss, J.H., Williams, R.H., Galla, J.H., et al. : Pathophysiology of acute Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.*, 20 : 198~210, 1981.
- 16) Wochner, R.D., Srober, W., Waldmann, T.A. : The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J. Exp. Med.*, 126 : 207~221, 1967.
- 17) Clyne, D.H., Bredstrup, L., First, M.R., et al. : Renal effects of intraperitoneal kappa chain injection—Induction of crystals in renal tubular cells. *Lab. Invest.*, 31 : 131~142, 1974.
- 18) Hultberg, B. : Urinary excretion of β -hexosaminidase in different forms of proteinuria. *Clinica. Chimica. Acta.*, 108 : 195~199, 1980.
- 19) 赤保内良和, 阿部 敬, 平田博己, 他5名 : Bence Jones 蛋白腎症に起因すると考えられる急性腎不全に血漿交換が著効を示した IgD (λ) 型骨髄腫の1例. *臨床血液*, 25 : 176~181, 1984.
- 20) Tanimura K., Fujisaku A., Sagawa A., et al. : Changes of free light chains (serum and urine) in plasma exchanges and chemotherapy with reference to the clinical course in multiple myeloma. In : Oda, T. ed., *Therapeutic Plasmapheresis (IV)*, Schattauer, Stuttgart—New York, 1984, pp. 455~459.