著明な IgA 型 M 蛋白血症を伴った、 骨髓原発と思われる B 細胞腫瘍の一例

桑原 三郎¹⁾, 北條 均¹⁾, 木村 之彦¹⁾, 中野 優¹⁾
外山 圭助¹⁾, 芹沢 博美²⁾, 榎本 康弘³⁾, 渡辺陽之輔³⁾

1) 東京医科大学第一内科

2) 東京医科大学病理学

3) 慶應大学医学部病理学

(1988年12月19日受付)
(1989年 4 月 6 日受理)

Primary B cell malignancy of the bone marrow with marked IgA κ paraproteinemia

Saburou Kuwabara¹⁾, Hitoshi Houjou¹⁾, Yukihiro Kimura¹⁾, Masaru Nakano¹⁾
Keisuke Toyama¹⁾, Hiromi Serizawa²⁾, Yasuhiro Enomoto³⁾, Yonosuke Watanabe³⁾

1) The 1st Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

2) The Department of Pathology, Tokyo Medical College

3) The Department of Pathology, School of Medicine, Keio University

A 61-year-old woman was admitted to Tokyo Medical College Hospital in January 1987 because of anemia and bone pain of the sternum.

Hematological findings were as follows; hemoglobin 4.7g/dl, platelet count $15.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$, WBC count $2,100 / \mu\text{l}$ with 54% small lymphocytes. Bone marrow aspiration yielded a hypocellular marrow with 80.6% small lymphoid cells. A bone marrow biopsy specimen showed diffuse proliferation of small lymphocytes partially with the plasmacytoid differentiation. These small lymphocytes were found to have the surface immunoglobulin IgA κ by using immunofluorescent technique. Laboratory findings disclosed M-component of IgA κ type in the serum. Skeletal X-ray film surveys no osteolytic lesions.

From these findings, she was diagnosed as having IgA κ producing B cell malignancy diffuse lymphoma, small cell type partially with the plasmacytoid differentiation of LSG classification which originated primarily in the bone marrow.

This is thought to be a rare case situated between Waldenström's macroglobulinemia and multiple myeloma.

Key Words : B cell lymphoma, Macroglobulinemia, Multiple Myeloma, Bone marrow, M-component of IgA κ type

結 言

正常B細胞の各分化段階に対応した種々のB細胞腫瘍が存在するが、今回、我々はCLL、Bリンパ腫、原発性マクログロブリン血症、骨髄腫等との関連を考えると興味深い、著明なIgA型M蛋白血症を伴った骨髄原発と思われるB細胞腫瘍を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳，女性。
初診：1986年11月8日。
家族歴・既往歴：特記すべきことなし。
現病歴：1986年4月頃より前胸部・左足背部痛出現した為、近医受診し鎮痛剤投与受けるも軽快せず。前胸部・足背部痛および手指しびれ感も出現してきた為、同年11月8日東京医大内科受診。貧血および血清M蛋白指摘され、精査・加療目的で1987年1月17日入院となる。
現症：眼瞼結膜貧血高度。眼球結膜黄染認めず。胸骨・左足根骨に軽度叩打痛。表在リンパ節・肝・脾は触知せず。神経学的に異常を認めなかった。
入院時検査所見(表1)：末梢血のHb4.7g/dl、白血球数2,100/ μ lで相対的リンパ球増加を認めたが、異型リンパ球認めず。血清総蛋白10.8g/dl、蛋白分画で γ -globulin 66.9%，電気泳動上 γ 領域にMピークを認め、免疫グロブリン定量でIgAが6,399mg/dl、IgG、IgMは低下していたが、尿中Bence-Jones蛋白は陰性だった。血清免疫電気泳動(図1)でIgA、 κ 型のM-bowを認めた。尚、骨シンチで胸骨右縁・第一肋骨付着部付近及び左足根骨に陽性像を認めたが、骨X-pでは骨打ち抜き像等は認められず、またガリウムシンチ、胃透視、注腸、腹部エコー、胸・腹部CTでは腫瘤を認めなかった。

病理組織細胞学的・免疫細胞学的所見：左腸骨の骨髄穿刺(図2)では、有核細胞数 $5.05 \times 10^4/\mu$ l、WR比16.9、塗抹標本では小型のリンパ球様細胞が主体を占め80.6%、明らかな形質細胞は2.8%だった。骨髄生検(図3)では、形質細胞への分化を伴ったび漫性小細胞型リンパ腫に一致する像が認められた。電顕(図4)では、粗面小胞体及びゴルジ野の発達の不十分な、成熟リンパ球と形質細胞の中間型の細胞を認めた。初診時の末梢血・骨髄におけるリンパ球表面マーカーの検索(表2)では、末梢血はT細胞優位の正常パターンであったが、骨髄はSigA：

表1 入院時検査所見(1987年1月18日)

Peripheral Blood		Serology			
WBC	$2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	<0.3 mg/dl		
St.	7%	RA	(-)		
Seg.	37	RAHA	(-)		
Eo.	0	Serum Immunoglobulin			
Ba.	1	IgG	651 mg/dl		
Lym.	54	IgA	6399		
Mo.	1	IgM	78		
*RBC	$167.0 \times 10^4/\mu\text{l}$	Urinalysis			
Hb	4.7 g/dl	Glucose	(-)		
Hct	14.7%	Protein	(±)		
Reti.	2.3%	Occult Blood	(-)		
Plt.	$15.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	Bence-Jones	protein (-)		
*連続 形成(+)		Bone Marrow Puncture			
Blood Chemistry		NCC	$5.05 \times 10^4/\mu\text{l}$		
GOT	10 U/l Si	W/R	16.9		
GPT	5 U/l	Myeloid	11.1%		
LDH	149 U/l TIBC	Lymphoid	80.6		
ALP	70 U/l	Plasma cell	2.8		
γ -GTP	12 U/l	Er. bl.	5.6		
CHE	0.45 Δ pH	○血清電気泳動			
BUN	14.0 mg/dl
UA	2.2 mg/dl				
Cr.	0.52 mg/dl				
Ca	8.7 mg/dl				
T-P	10.8 g/dl				
Alb.	26.1%				
α_1 -Gl.	2.3				
α_2	4.7				
β	66.9				
γ					

74.9%，Sig κ ：62.5%，OKIa1：91.7%，CD19：84.6%，CD20：92.5%，と成熟Bリンパ球が大半を占め、形質細胞に強く発現するとされるPCA-1、OKT10陽性細胞はいずれも10%前後だった。次にFITC標識ヤギ抗ヒトIgA抗体を用いた蛍光抗体法(図5)では、細胞質内IgA陽性細胞は散見される程度だった。

以上、臨床・検査所見、組織・細胞学的所見等より、本症を著明なIgA型M蛋白血症を伴った骨髄原発と思われる非ホジキンリンパ腫、diffuse, small cell type, lymphoplasmacytoid subtype (LSG), small lymphocytic with plasmacytoid differentiation (Working Formulation), Kiel分類のLymphoplasmacytoid、ないしLymphoplasmacytic Lymphoma (LPL)と診断した。

治療および経過(表3)：COP(cyclophosphamide, vincristin, prednisolone)6クール施行に

図1 血清免疫電気泳動(1987年2月3日)
IgA κ 型のM-bowを認める。

図2 骨髓伸展標本のMay-Giemsa染色
細胞質が狭く、円型核を有する小型リンパ球様細胞を多数認め、明らかな形質細胞は少ない。

より骨痛は次第に改善し、血清総蛋白、IgAは減少した。7月20日、骨髓穿刺施行し、リンパ球様細胞55.6%と減少を認め、また、骨髓のリンパ球表面マ

ーカー(表2)でも、SIgA, SIg κ , OKIa1, CD19, CD20陽性細胞並びにPCA1, OKT10陽性細胞共に減少を認めた為、8月30日、退院し、1988年9月

図3 骨髓生検標本の HE 染色
一部、形質細胞への分化を伴ったび慢性小型リンパ腫の像を認める。

図4 骨髓の電顕所見
A：成熟リンパ球と形質細胞の中間型の細胞。粗面小胞体およびゴルジ野の発達は充分でない。B：リンパ球。C：形質細胞。

現在，外来通院にて経過観察中である。

考 按

本症例は著明な貧血と血清 IgA の単クローン性

増加を認めたため，最初，多発性骨髄腫（MM）を疑ったが，骨髓生検の結果，一部形質細胞への分化を伴う小型細胞のび慢性増殖が認められ，また穿刺液浮遊細胞も80％が小型リンパ球様細胞で，明らか

図5 FITC 標識ヤギ抗ヒト IgA・F (ab')² 抗体を用いた蛍光抗体法による骨髄塗抹標本の免疫細胞染色
細胞質内 IgA 陽性細胞は散見される。

表2 末梢血・骨髄におけるリンパ球表面マーカー検索

	1987.1.22		5.18	8.28
	P.B.	B.M.	B.M.	B.M.
Slgtot.	12.7%	84.1%	50.1%	32.8%
IgG	3.9	1.4	1.2	3.4
IgA	2.4	74.9	38.4	25.4
IgM	8.9	2.5	2.5	3.2
IgD	4.2	<1.0	<1.0	<1.0
κ	5.5	62.5	32.9	25.0
λ	7.6	1.4	1.5	9.0
CD 3	82.4	6.8	49.6	47.5
CD 4	37.2	4.2	18.1	25.1
CD 8	38.7	2.8	29.1	20.3
OKT 10	n.d.	11.2	n.d.	4.5
OKIa 1	22.8	91.7	55.0	33.4
CD 19	12.1	92.5	33.9	33.0
CD 20		2.9		
CD 21	9.0	84.6	41.9	35.0
PCA-1	n.d.	8.1	10.1	1.8
J-5	2.7	2.3	5.0	2.1

n.d.: not done

な形質細胞はわずか2.8%であり、蛍光抗体法による検索でも細胞質内 IgA 陽性細胞つまり IgA 産生細胞は散見される程度で、さらに表面マーカーの解析でも、殆どの細胞が成熟Bリンパ球の性格 (CD 19, CD 20, OKIa 1, SIg-A, κ) を有しており、OKT 10, PCA-1 など形質細胞に強く発現される表面抗原は10%前後であったこと、また一方で、末梢血のリンパ球増多並びにその subpopulation の異常もなく、各種画像診断上、骨髄以外に病巣を見出し得なかったことなどから、骨髄原発のB細胞型非ホジキンリンパ腫 (NHL), diffuse, small cell type, lymphoplasmacytoid subtype (LSG), small lymphocytic with plasmacytoid differentiation (Working Formulation),あるいは、いわゆる Kiel 分類の lymphoplasmacytoid/lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) と診断した。

一般に NHL の骨髄原発の頻度は1~2%¹⁾と稀である。また、その大半は組織学的には大細胞型とされる²⁾。つまり本症例のような小細胞型の variant でもある LPL の骨髄原発は極めて稀と考えられる。一方、LPL の内、骨髄原発率は毛利らの報告³⁾では約5%とやはり大変低い。

表 3

ところで NHL に M 蛋白血症の伴う頻度は、Alexanian⁴⁾の報告では血清蛋白電気泳動を施行し得た NHL 932 例中 48 例 (約 5%) とされ、さらにその 90% (43/48) が IgM ないし IgG 型 M 蛋白であった。また、Ko ら⁵⁾も M 蛋白を伴う NHL 92 例の集計を行い、そのアイソタイプを分析した結果、IgM 型 56 例 (61%)、IgG 型 26 例 (28%)、IgA 型 6 例 (7%)、Biclonal 型 3 例 (3%)、B-J 型 1 例 (1%) であったと報告している。すなわち NHL に M 蛋白血症を伴う場合、そのアイソタイプの殆どは IgM ないし IgG であり、IgA 型は稀と考えられる。尚、M 蛋白血症を伴う NHL の組織型は、diffuse small cell type の subtype である LPL であることが殆どであり⁶⁾、また IgM 型 M 蛋白血症を伴う LPL がいわゆる原発性マクログロブリン血症あるいは Waldenström の Macroglobulinemia (WM) に相当することは周知のことである。しかし IgA 型 M 蛋白血症を伴う LPL は稀である。

毛利ら³⁾ LPL 59 例の内 8 例 13.6% に M 蛋白血症を認めているが、IgM 型が 6 例、IgG 型が 2 例で IgA

型は見られなかったとしている。また、Kiel Lymphoma Study Group の Heinz ら⁷⁾は 114 例の LPL を解析しているが、血清免疫電気泳動の行われた症例の 34.2% で M 蛋白血症が認められたが、その内 66% が IgM 型で、23.8% が IgG 型で、IgA 型は僅か 2 例とやはり極めて稀であったと報告している。Tursz ら⁸⁾も WM の病像を呈した 190 例を解析した結果、IgA 型 M 蛋白血症を伴った症例は僅か 1% (2 例) のみであったと報告している。

尚、毛利ら³⁾は LPL 43 例について細胞質内免疫グロブリンを検索しているが、26 例 60.5% で単クローン性免疫グロブリンを証明しており、それらのアイソタイプは IgM 型 18 例、IgG 型 6 例、IgA 型 2 例で、それらの相対比は IgM : IgG : IgA = 9 : 3 : 1 となり、M 蛋白血症同様に、細胞質内免疫グロブリンの検索でも IgA 産生が稀であることを示している。

以上の報告を総合すると、本症例のように細胞質内 IgA の産生と共に著明な血清 IgA の単クローン性増加を伴う骨髓原発の LPL は、他に Hijman ら⁹⁾などの報告が見られるものの極めて稀であり、いわ

ばWMとMMの中間型とも考えられる。すなわち、X線上、明らかな骨病変を伴わない点や腫瘍細胞の性格(diffuse small lymphocytic type with plasmacytoid differentiation)はWMに一致しているが、他方、骨髄原発であり、M蛋白がIgAで、かつ、他の正常免疫グロブリン(IgG, IgM)が低下しているなどの点はMMの特徴を示していると言える。尚、発症より現在に至るまで約1年8ヵ月経過しているが、経時的に行っている骨髄検査でも明

らかな形質細胞の比率の増加がみられない。しかしながら、今後、明らかなMMないし形質細胞腫へ進展してゆく可能性も否定できず、注意深い観察が必要と考えられる。

以上、著明な血清IgAの単クローン性増加を伴った骨髄原発と思われるLPLの一例を経験したので、若干の文献学的考察を加え報告した。

本症例は、第28回日本網内系学会総会(昭和63年6月9日)にその要旨を発表した。

文 献

- 1) 須知泰山, 本告匡, 長谷川かをり, 尾山淳: 節外性リンパ腫の病理学的特徴. 病理と臨床, 4: 475-479, 1986
- 2) 菊地昌弘: 骨髄, 胸腺, 脾臓のリンパ腫. 病理と臨床 4: 491-495, 1986
- 3) 毛利昇, 森茂郎: 髄外性形質細胞腫およびリンパ形質細胞性リンパ腫の病理組織学的ならびに免疫組織化学的研究. 小島瑞編, 悪性リンパ腫の細胞病理. 近代出版, 東京, pp 173-185, 1984
- 4) Alexanian R: Monoclonal Gammopathy in Lymphoma. Arch Intern Med. 135: 62-66, 1975
- 5) Ko HS, Pruzanski W: M components associated with lymphoma: a review of 62 cases. Amer J Med Sci. 272: 175-183, 1976
- 6) 若狭治毅ほか: 非ホジキンリンパ腫; びまん性リンパ腫小型細胞型 Diffuse Lymphoma, Small Cell Type. 小島瑞ほか編, 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東京, pp 56-59, 1981
- 7) R. Heinz, Wien, et al: Lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid lymphoma: A Clinical Entity Distinct from Chronic Lymphocytic Leukemia?, Blut, 43: 183-192, 1981
- 8) Tursz T et al: Clinical and Pathologic Features of Waldenström's macroglobulinemia in Seven Patients with Serum Monoclonal IgG or IgA. Amer J Med 63: 499-502, 1977
- 9) Hijmans W: Waldenström's Disease with an IgA Paraprotein. Acta med scand. 198: 519-523, 1975