M 蛋白血症を呈した肝硬変症の 3 症例

小 島 峯 雄 福 田 信 臣 川 出 靖 彦 辻 孝
 国 藤 芳 樹 田 島 恒 雄 高 橋 善 弥 太 青 木 敦*

電気泳動法の進歩と普及により、M蛋白血症をきたす骨髄腫およびマクログロブリン血症の診断は比較的容易となり、早期発見も可能となった。一方、骨髄腫およびマクログロブリン血症以外の M 蛋白血症の存在も報告され¹⁾、種々の疾患またはまったく疾患の認められない老人^{2,3)} などにも発見されることが知られるようになった。これらの M 蛋白血症は、なんらかの免疫機構の失調に基づくものと推定され⁴⁾、M 蛋白血症を呈する基礎疾患の成因を免疫異常に求めることも可能と考えられる。

我々も肝硬変症に M 蛋白血症がみられた 3 症例を経験し、その 1 例は骨髄腫の合併、2 例は良性 M 蛋白血症と考えられた。これらの症例のうち、骨髄腫合併例を含めて 2 例を剖検しえたので報告する。

症例 1 六〇—〇, 63 才, 男, 既製服加工。

主訴: 腹部膨満感。

家族歴: 母親が胃癌により死亡。

既往歴: 45 年間, 1 日 2 合の酒を飲んでた。

現病歴: 昭和 44 年 1 月ころより腹部膨満感をきたし、時々下腹部痛を覚えた。4 月初旬より上記症状が増強し、下肢に浮腫を認めるようになり、4 月 28 日当科に入院した。

入院時所見: 体格中等度, 栄養やや不良, 意識清明。皮膚, 眼瞼結膜は亜黄疸色を呈し, 軽度貧血様である。頸部から前胸部にかけて十数個のクモ状血管腫が認められる。その他胸部に異常を認めない。腹部は膨満し, 腹水徴候著明で静脈の怒張が認められる。四肢の腱反射正常。

入院時検査所見 (表 1~4): 尿蛋白は陰性。赤沈の亢進は著明でなく 1 時間値 10。梅毒反応は陽性。末梢血に正色素性貧血が認められる。白血球は減少し, 分類では形質細胞の出現はなく, 出血傾向も認められない。肝機能検査により軽度の黄疸とトランスアミナーゼ活性,

表 1. 検 査 成 績 (1)

	症 例 1	症 例 2	症 例 3
尿 蛋 白	(—)	(—)	(—)
糖	(—)	(—)	(—)
ウ ロ ビ.	(+)	(+)	(+)
ビ リ ル.	(—)	(—)	(—)
赤 沈 値			
{ 1 時 間 値	10	10	14
{ 2 時 間 値	26	36	28
R A	(—)	(—)	(+)
C R P	(—)	(—)	(—)
A S L O	50	12	125
梅 毒 反 応			
{ ガラス板法	(—)	(H)	(H)
{ 緒 方 法	×160	×320	×160
{ T P H A	(+)	(+)	(+)

とくに GOT の高値を示し, アルカリフォスファターゼも上昇しているが, 血清総コレステロールは減少している。血清蛋白量は 7.0 g/dl と正常値であるが, セルロースアセテート膜による蛋白分画は γ -glob. 37.6% と高く, γ 領域に M 成分を認め, この M 成分は波状を呈した。免疫グロブリンを定量すると IgG 4,000, IgA 90, IgM 130 mg/dl で, IgG の著増と IgA の減少がみられた。この M 成分は免疫電気泳動にて IgG, L 型と決定した (図 1)。

骨髄像では形質細胞は 22% と増加し, 形態学的には大型で異形性に富み, 核のクロマチン構造は繊細で, 核小体を含むもの, 2 核のものなどがみられた (図 2)。しかしレントゲン検査により, 骨に異常所見を証明することはできなかった。食道, 胃造影を施行したところ静脈瘤を認め, また腹腔鏡検査により表面は小結節状を呈し肝硬変症と診断した。なお血清電解質は正常で, 腎機能も異常が認められなかった。保存血清による Au 抗原は, 電気泳動法により陰性であった。

入院後経過: 利尿剤により腹水は減少したが, 肝硬変

* M. Kojima, N. Fukuta, Y. Kawade, T. Tsuji, Y. Kunito, T. Tajima, Y. Takahashi (教授): 岐阜大学第 1 内科; A. Aoki: 県立岐阜病院 臨床病理部長。

表 2. 検 査 成 績 (2)

	症 例 1	症 例 2	症 例 3
末 梢 血			
赤 血 球 数	332×10 ⁴	327×10 ⁴	364×10 ⁴
血 色 素 量	70%	65%	82%
ヘマトクリット値	36%	34%	42%
網 状 赤 血 球	4%	7%	5%
血 小 板 数	16.2×10 ⁴	10.1×10 ⁴	10.3×10 ⁴
出 血 時 間	2分30秒	3分	2分30秒
凝 固 時 間			
{ 開 始	8分30秒	—	—
{ 終 了	15分	—	—
白 血 球 数	5,000	5,500	5,200
分類 好 中 球	62.5%	67.5%	51.5%
好 酸 球	5.0%	5.0%	1.5%
好 塩 基 球	0%	0%	0%
単 球	4.0%	1.0%	4.5%
リンパ球	28.5%	26.5%	42.5%
形 質 細 胞	0%	0%	0%
骨髓 形 質 細 胞	25.0%	2.0%	5.0%
異 形 性	あ り	な し	な し

表 3. 検 査 成 績 (3)

	症 例 1	症 例 2	症 例 3
黄 疸 指 数	12	14	14
Z T T	24.4	19.8	22.6
T T T	8.1	8.1	8.7
C C L F	(++)	(++)	(—)
Al-P	16.4	10.2	13.6
G O T	100	82	168
G P T	50	36	68
L D H	410	470	420
総コレステール	115	142	134
mg/dl			
Na mEq/l	143	141	137
K "	3.9	3.3	4.2
Mg "	1.3	1.3	1.3
Ca "	4.3	3.9	4.5
Cl "	111	112	106
Sl γ/dl	81	86	141

症と骨髓腫の合併と考え、エンドキサン、プレドニソンの併用療法を試みたところ、骨髓形質細胞は 12.4%と減少、γ-glob. 分画も減少した。12月初旬再び腹水徴候が出現したので、エンドキサンを一時中止したが、

表 4. 検 査 成 績 (4)

	症 例 1	症 例 2	症 例 3
血清蛋白 g/dl	7.0	5.4	7.6
alb. %	50.9	46.6	50.4
α ₁ -glob.	2.9	3.8	2.4
α ₂ -glob.	4.4	5.7	5.7
β-glob.	5.1	8.6	6.5
γ-glob.	36.7	35.3	35.0
免疫グロブリン			
IgG mg/dl	4,000	2,720	2,980
IgA mg/dl	90	400	1,030
IgM mg/dl	130	170	320
M 成 分	Ig G L	Ig G L	Ig A K
尿 Bence Jones 蛋白	(—)	(—)	(—)

図 1. 症例 1 の血清および腹水の寒天電気泳動と免疫電気泳動 (上段: 血清, 下段: 腹水)

形質細胞は 24.8% と増加し、γ-glob., トランスアミナーゼ活性の上昇が認められた。エンドキサンを再投与

図 2. 症例 1 の骨髓像形質細胞

図 3. 症例 1 の肝組織

したが、腹水はますます顕著となり、45 年 1 月昏睡に陥り死亡した。

剖検所見：肝は 620 g と小さく、組織学的には乙型肝硬変症の像を示した。すなわち間質結合組織が増生伸展し、小葉性または複小葉性の偽小葉の形成がみられ、偽小葉の一部には帯状壊死果があり、同部にリンパ球、形質細胞の浸潤がみられた。間質には偽胆管の増生と中等度のリンパ球と形質細胞の浸潤が認められ、一部に濾胞様構造がみられた（図 3）。またやや異形を示す形質細胞の増殖巣が証明されたので、この所見を骨髓腫の肝転移と推定した。

しかし定形的な骨髓腫にみられるような巣状増殖がみられないことは、骨髓腫が治療に反応したためと考えられ確信できなかった。骨所見では、頭蓋骨正中線上に 1×1.5 cm の骨破壊像をかりうじて発見したが、骨髓腫細胞の増殖はなく、骨髓組織も低形成を示していた。そ

図 4. 症例 2, 3 の血清の寒天電気泳動および免疫電気泳動（上段：症例 2, 下段：症例 3）

の他腎、脾には異常が認められず、縦隔に結核性のリンパ腺腫大が認められた。

症例 2 服○国○, 59 才, 男, 織物業。

主訴：腹部膨満感

家族歴：父が脳卒中により死亡。姉が肺結核。

既往歴：20 才のころ梅毒に罹患。飲酒はつきあい程度。

現病歴：昭和 40 年 12 月ころより腹部膨満感が強く、しだいに増強してきたので、41 年 3 月当科に入院した。当時著明な腹水が認められ、利尿剤等の治療により消失した。しかし肝機能検査はほとんど変化をみることなく、同年 8 月退院した。その後通院にて加療をうけていたが、43 年 3 月ころより再び腹部膨隆が強くなり、同年 12 月再度入院した。

入院時所見：体格大、栄養良、意識清明。皮膚、眼瞼結膜は亜黄疸色を呈し、前胸部に数個のクモ状血管腫が認められる。胸部打聴診上異常なく、腹部はびまん性に膨隆し、腹水徴候が著明である。腹反射は正常であるが、下肢に著明な浮腫を認めた。

入院時検査成績 (表 1~4): 尿蛋白陰性. 末梢血に正色素性貧血を認め, 白血球は減少しているが, 好中球増多以外は形質細胞, 幼若球の出現はみられない. 赤沈は軽度亢進し, 梅毒反応は TPHA も陽性である. 肝機能検査では軽度の黄疸を認め, ZTT, TTT とともに高値を示し, GOT も上昇しているが, GPT, アルカリフォスファターゼは正常値である. 血清蛋白は 5.4 g/dl と低く, セルロースアセテート膜による電気泳動にて, slow- γ -glob. 領域に M 成分が認められた. 免疫電気泳動により抗 IgG, 抗 L 血清に M-bow の形成がみられたが (図 4), 免疫グロブリンの定量では IgG 2,720, IgA 400, IgM 170 mg/dl とすべての免疫グロブリンが増加していた.

骨髄像では形質細胞は 2.0%で, 形態学的に成熟形を示した. その他レントゲン造影にて食道, 胃噴門部に静脈瘤が認められた. なお保存血の Au 抗原は, 電気泳動法により陰性であった.

入院後経過: 利尿剤により腹水は消失したが, 肝機能は改善されず, 昭和 44 年 3 月 20 日吐血し, その後昏睡に陥り死亡した.

剖検所見: 消化管内は血液が貯留し, 食道, 胃噴門部の血管が拡張して, 静脈瘤の存在を推定させた. 肝は 1,200 g の典型的な輪状肝硬変症で, 偽小葉をとり囲む結合織中にきわめて高度の円形細胞浸潤があり, 所々リンパ濾胞を思わせるような細胞集簇がみられた (図 5). 脾は 320 g と大きかった. また骨の破壊像は認められず, 胸腺, リンパ腺の腫大も認められなかった.

症例 3 田○要○, 52 才, 男, 会社員.

主訴: 全身倦怠感.

既往歴: 20 才のころ胸膜炎, 26 才のころ痔核の手術のため輸血をうけた.

現病歴: 昭和 40 年 8 月ころ全身倦怠感をきたし, 某医に肝機能異常を指摘され, 治療を受けていたが軽快せず, 昭和 43 年 11 月 2 日入院した.

入院時現症: 体格中等度, 栄養良. 皮膚, 眼瞼結膜の黄疸色なし. 胸部異常なく, 腹部では肝を $1\frac{1}{2}$ 横指触知. 表面平滑, やや硬, 辺縁は鈍である. 脾は触れない. 腹水徴候なし. 四肢の腱反射異常なし.

入院時検査所見: 尿蛋白陰性. 末梢血の白血球は減少し, 形質細胞の出現はみられない. 赤沈はやや亢進し, 血清反応では RA 陽性, 梅毒反応は緒方法, ガラス板法ともに陽性である. 肝機能検査により軽度の黄疸があり, ZTT, TTT は高値を示し, GOT 106, GPT 47,

図 5. 症例 2 の肝組織

図 6. 症例 3 の骨髄形質細胞

図 7. 症例 3 の肝組織

アルカリフォスファターゼも 18 単位と上昇している. 血清蛋白は 7.7 g/dl であるが, γ -glob. は 35% と高値を示し, γ_1 領域に M 成分が認められる. 免疫電気泳

動により抗 IgA, 抗 K 血清に M-bow が形成され, M 成分は IgA, K 型であった (図4). しかし免疫グロブリンを定量すると M 成分以外の免疫グロブリンも増加していた.

骨髓像の形質細胞は5%であったが, 形態学的にはやや大型のものも散見されたが成熟したもので, 腫瘍細胞を思わせる像はみられなかった (図6). また食道胃透視により静脈瘤を証明できなかった. 肝生検による組織所見は比較的幅の広い間質結合組織が增生し, 小葉性から亜小葉性の偽小葉の形成がみられ, 間質には胆管の增生とリンパ球を主とする細胞浸潤があり, 所々集簇像がみられた (図7). なお本例も Au 抗原は陰性であった.

入院後経過: プレドニゾン 30 mg から漸減し, 約3ヵ月間使用により膠質反応は低下し, アルカリフォスファターゼ, GOT, γ -glob. 値も改善され, M 成分も正常免疫グロブリンとともに減少していった.

考 案

M蛋白血症の分類は種々試みられているが⁴⁻⁶⁾, 肝硬変症を伴う M 蛋白血症は二次的の良性に属するものと考えられる. このグループにおいては, 抗体産生細胞に非腫瘍性の長期持続的な刺激が加わることによって, 一般に多クローン性の高 γ -glob. 血症を呈し, リンパ細胞系細胞の腫瘍などに伴う一次的, または二次的悪性のものと区別して考えられている.

M 蛋白血症を呈する肝硬変症の頻度は, 本邦においては加納⁷⁾によれば 203 例の M 蛋白血症のうち 46 例が良形で, 肝硬変症は3例であったという. その他山野⁸⁾, 富永⁹⁾ もこのような症例を報告している.

我々の経験した M 蛋白血症を呈する肝硬変症のうち, 死亡した症例1および2を比較すると, 患者はいずれも腹水の主訴で入院し, IgG 型 M 蛋白血症が発見されたものの, 骨レントゲンの異常所見は認めることができず, 腹腔鏡または肝生検により肝硬変症と診断し, その後肝性昏睡または吐血により死亡し, ともによく似た経過をたどっている. しかしこれらの M 蛋白血症が良性的ものであるのか, 骨髓腫などによる悪性的ものであるのか鑑別することが治療のためにも必要である.

M 蛋白血症の鑑別に関して諸家の報告がみられるが, 実地上は必ずしも容易ではなく, 良性・悪性の中間の成績をえることが少なくない. 鑑別点のうちもっとも重要なものの一つは, M 成分以外の正常免疫グロブリン値である. 症例1において, 正常免疫グロブリンの IgM

は 130 mg とほぼ正常であったが, IgA は 90 mg/dl と減少していた. 一方, 症例2, 3は M 成分以外の免疫グロブリンは高値であり, 多クローン性増殖の一現象と考えられるものであった. また IgG 型 M 成分を有する2症例のうち, 症例1は症例2に比して M 成分の量が多い, Bachmann¹¹⁾らは IgG 型 M 成分が 2 g/dl 以上では 78% 以上, IgA 型 M 成分は 1 g/dl 以上ならば 82% が骨髓腫であったとしている. なお尿中 Bence-Jones 蛋白が陽性であれば, 90% が骨髓腫と診断できるとの報告¹⁰⁾もみられるが, 我々の症例では陰性であった.

形質細胞の数と形態も診断上必須であり, 骨髓形質細胞が 10% 以上あれば骨髓腫が強く疑われる. しかし孤立性, 髓外性では増加はみられないし, 形質細胞は骨髓で集団をなし増殖するため, 頻回の骨髓穿刺が必要であることもある. 形態では骨髓腫特有のものではなく^{12,13)}, 症例により差がみられるが, 良性的のものは正常細胞の特徴を残している. 我々の症例でも症例2は2%, 3は5%と少なかったが, 症例1は25%と増加しており, 形態的にも症例2はまったく正常形質細胞であり, 3は大型クロマチン様構造がやや繊細であるものも一部みられたが, 症例1にみられるような大型核優勢, 核小体を有し, クロマチン構造が繊細で, 細胞が巣状を形成する像はみられなかった.

経過を観察することも必要であり, 症例1は抗腫瘍剤により M 成分および形質細胞は減少し, 薬剤中止によりただちに増加傾向を示した. しかし症例2, 3は3~4年の経過においても一時的増減はみられたが, 著変を示さなかった. また剖検により症例1は骨破壊像が証明されたことから, 骨髓腫の合併を, 症例2, 3は良性的の M 蛋白血症の合併と診断した.

肝硬変症に M 蛋白血症を伴いやすいことは上述したとおりであるが, 肝硬症に免疫不全を呈するものがあること^{14,15)}, 免疫不全症候群に M 蛋白血症を伴うものがある^{16,17)}など, 肝硬変症と種々の免疫異常との関係が注目されている. その一つは本症例の肝間質にみられたリンパ濾胞様構造である. 太田¹⁸⁾は, リンパ濾胞形成がみられる肝炎を濾胞性肝炎と呼ぶことを提唱し, リンパ濾胞の存在が肝における免疫現象の表現と考えている. 我々の症例においても, 症例3は生検材料のためはっきりしなかったが, 他の2例は著明なリンパ球の浸潤と一部濾胞様形成が認められ, なんらかの免疫反応を示唆する所見であった.

また保存血による Au 抗原の検索は3例とも陰性であったが、ルポイド肝炎は Au 抗原陰性例が多いとの報告¹⁹⁾があり、肝硬変症には少なくとも Au 抗原の関与するもの、その他の免疫現象が関与するものの2種類が存在するものと考えられる。

骨髄腫と肝硬変症との合併は、山野ら⁸⁾、富永の報告⁹⁾にもみられるように偶発的なものとは考えがたい。そのうえ M 蛋白血症が長期持続後に骨髄腫に移行した症例^{20,21)}や、免疫不全症が骨髄腫に先行した症例も報告¹⁷⁾されている。したがって本症例は骨髄腫が先行したと考えるよりも、肝硬変症が先行し、いわゆる potential malignant が骨髄腫になったと推測される。このように、免疫不全症候群、M 蛋白血症やリンパ網内系腫瘍、さらに自己免疫性疾患は、相互に関連した疾患と考えられる^{3,22,23)}。しかしこれらの関連には、遺伝因子が重要な役割を演ずるものようで興味ある問題である^{24,25)}。

ま と め

我々は、M 蛋白血症がみられた肝硬変症の3症例を経験し、1例は骨髄腫の合併を、2例は良性 M 蛋白血症と考えた。骨髄腫合併例を含めて、2症例を剖検する機会をえたので報告した。

終わりに臨み、本症例の肝組織所見につきご助言いただいた岡山大学小坂内科太田康幸講師に深謝する。

本稿の要旨は第12回日本臨床血液学会総会において発表した。

文 献 1) Axelsson, U., Bachmann, R. & Hällén, J.: Frequency of pathological protein (M-components) in 6995 sera from adult population, *Acta med. Scand.* **179**: 235, 1966. 2) Waldenström, J.: The occurrence of benign, essential monoclonal (M type), non-macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis. IV. Studies in the gammopathies, *Acta med. Scand.* **176**: 345, 1964. 3) Fudenberg, H. H.: Immunologic deficiency autoimmune disease and lymphoma: Observation, implications and speculations, *Arthritis Rheum.* **9**: 464, 1966. 4) Michaux, J. L. & Heremans, J. F.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia: A classification of disease associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins, *Amer. J. Med.* **46**: 562, 1969.

5) 加納正, 高月清: 単クローン性 γ -グロブリン血症と免疫不全症, “免疫学叢書”, 医学書院, 東京, 1971.

6) 今村幸雄: 良性単クローン免疫グロブリン血症, *日臨* **28**: 58, 1970. 7) Knaoh, T.: Clinical and immunochemical studies of 203 cases of plasma cell myeloma and related disorders. Report I, Significance of M-components in plasma cell myeloma and related disorders, *Tohoku J. exp. Med.* **102**: 341, 1970. 8) 山野弘, 宅間豊, 北村博司, 辻勝弘ほか: 肝硬変症に合併した monoclonal gammopathy の2症例, *臨床免疫* **1**: 505, 1969. 9) 富永喜久男: 本邦における多発性骨髄腫, *日臨* **28**: 2046, 1970. 10) Hobbs, J. R.: Paraproteins, benign or malignant? *Brit. Med. J.* **3**: 699, 1967.

11) Bachmann, R.: The diagnostic significance of the sera concentration of pathological proteins. (M-components) *Acta med. Scand.* **178**: 801, 1965. 12) 日野志郎: 形質細胞性骨髄腫症—主として形態学的方面—, *日血会誌* **23**: 307, 1960. 13) Zucker-Franklin, D.: Structural features of cells associated with the paraproteinemias, *Seminars Hemat.* **1**: 165, 1964. 14) 加納正, 高月清, 脇坂行一: 低免疫グロブリン血症の臨床的意義—とくに IgA, IgM の単独欠損例の検索—, *日血会誌* **31**: 481, 1968. 15) Wilson, I. D., Onstad, G. R., Williams, R. C. Jr. & Carey, J. B., Jr.: Selective immunoglobulin A deficiency in two patients with alcoholic cirrhosis, *Gastroenterology* **54**: 253, 1968.

16) Young, R. R., Austen, K. F. & Moser, H. W.: Abnormalities of serum gamma 1A globulin and ataxia teleangiectasia, *Medicine* **43**: 423, 1964. 17) Ham-mack, W. J., Bolding, F. E. & Frommeyer, W. B.: The disgammaglobulinemic syndrome, *Ann. Intern. Med.* **50**: 288, 1959. 18) 太田康幸, 小林敏成, 辻孝夫, 檀上博, 竹原謙三, 岡莞爾, 水野保夫, 佐藤公身: Follicular Hepatitis と肝における自己免疫機転の組織学的表現, *日臨* **28**: 228, 1970. 19) Urowitz, M. B. & Koehler, B. E.: Lupoid hepatitis and H.A.A., *Lancet* **I**: 1014, 1971. 20) Wildhack, R.: Verlaufsbeobachtungen bei Paraproteinämien, *Dtsch. Med. Wschr.* **94**: 157, 1969.

21) Kyle, R. A. & Bayrd, E. D.: “Benign” monoclonal gammopathy: A potentially malignant condition? *Amet. J. Med.*, **40**: 426, 1966. 22) 加納正: 単クローン性 γ グロブリン血症と免疫不全, 単クローン性 γ グロブリン血症の病因. 発性病理に関する考察, 臨床免疫

- 2: 275, 1970. 23) Ginsbery, A. & Mullinax, F.: Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency, Amer. J. Med. **48**: 187, 1970. 24) Seligmann, M., Danon, F., Mihaesco, C. & Fundeberg, H. H.: Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström's macroglobulinemia, Amer. J. Med. **43**: 66, 1967. 25) Berlin, S. -O., Odeberg, H. & Weingart, L.: Familial occurrence of M-components, Acta med. Scand. **183**: 347, 1968.

* * * * *

* * * *