非定型型骨髄腫の1例

東京大学分院内科 (主任 小林太刀夫教授)

長谷川吉康, 柁原 輝朝, 所沢 剛

A CASE OF ATYPICAL MYELOMA

Yoshiyashu HASEGAWA and Terutomo KAJIWARA

Department of Internal Medicine, Branch Hospital of Tokyo University

(Director: Prof. Tachio Kobayashi)

Tuyoshi SHOZAWA

Department of Pathology Hospital of Tokyo University

概要 多発性骨髄腫には常に異常蛋白が血中または尿中に証明されるが、異常蛋白を伴なぬ骨髄腫は世界の文献でも10数例を数えるに過ぎない、われわれはこのような稀有な1症例(本邦2例目)を、臨床上、細胞形態学上ならびに病理解剖学的に検討し、非定型型骨髄腫の名称のもとに報告した。

緒 言

多発性骨髄腫はその paraproteinaemia ないしは paraproteinuria のグロブリン分画によつて、 α , β , M, γ 型に分類されることは周知の事である。稀にみられる minor abnormal type は血清蛋白に変化の少ない場合であるが、この場合には常に尿中に異常蛋白が証明されるので、骨髄腫には常に蛋白異常が伴うものとされていた。

しかし最近、血中及び尿中共に異常蛋白を認め得ない骨髄腫の存在する事が報告され、これを Girard¹⁾ らは非分泌型、Heilmeyer 門下²⁾ は atypisches Plasmocytom として記載している。

われわれも最近臨床上、細胞形態学上、ならびに病理解剖学的に多発性骨髄腫の像を示しながら、遂に異常蛋白の産生を証明できなかった非定型型骨髄腫と考えられる極めて稀有な症例を経験したので報告する。

症 例

齊○と○, 59才, 農婦。

主訴: 腰痛, 貧血。

家族歴: 両親共に胃癌で死亡している。

既往歴: 特記するものはない。

現病歴: 昭和34年9月, 腰痛および食欲不振が起こり、同時にめまい、心悸亢進、耳鳴などが

現われ、周囲の人から顔色が蒼白になったことを指摘された。そのため昭和34年11月下旬、某病院に通院して貧血の治療を受けたが軽快しなかつた。昭和35年2月、心臓弁膜症、鉤虫症および胃下垂症の診断で某病院に入院し、鉤虫の駆除、強心剤の投与などの治療を受けたが腰痛はますます増強し、貧血もかえつて増悪したので、昭和35年2月27日当病院に入院した。

現症: 身長 139cm, 体重 46.5kg, 体格中等, 栄養衰え, 貧血著明である。

脈拍は不整であり、血圧最大 110, 最小 50mm Hg, 皮膚は蒼白であるが眼球結膜に黄疸はない。舌は軽度の白色舌苔があり、頸部、腋窩リンパ節を觸知しない。心濁音界は左方2横指、右方1横指拡大し、心尖部に著明な収縮期雑音を聴取する。独楽音も著明。肺肝境界は第6肋間、腹部はやや膨隆し觸診により圧痛のある肝腫を2横指觸れるが、脾腫は觸れない。腰部では第4腰椎の高さで棘状突起に著明な圧痛があるが、下肢の腱反射には異常がない。

入院時の検査成績(第1表参照)

尿は清明で蛋白または Bence-Jones 蛋白体は各種検査を行なつたが証明されず、濃縮尿についても全く証明できなかった。

第1表. 入院時諸検査成績

検査物	検査項目	成績
尿	(スルホサリチル酸法)	(-)
	Bence-Jones蛋白	(-)
	EFFERS & ETTIDTRAM法	(-)
	濃縮尿	(-)
	糖	(-)
糞便	潜血反応	(+)
	寄生虫	(-)
赤沈	1時間, 2時間値	20, 36 mm
出血時間	{開始	5分30秒
	{終了	6" 45"
肝機能	血清黄疸指数	4 単位
	血清蛋白量	5.0 mg/dl
	チモール混濁反応	2.4 単位
	硫酸亜鉛混濁反応	4.3 "
	残余窒素	23 mg/dl
血 清	尿素窒素	12 "
	糖	68 "
	コレステロール	102 "
	アルカリ性燐酸酵素	1.5 単位
	カルシウム	12.2 mg/dl
	ナトリウム	145.0 mg/L
	カリウム	3.2 "
	クロール	106.0 "
	C O ₂ 含量	34.9 mL/L
	基礎代謝	+31 %
その他	C反応性蛋白	(-)
	ローズ反応	(-)
	血清梅毒反応	(-)

赤沈は1時間値20mmで著明な促進なく、肝および腎機能には異常なく、血中カルシウム値は12.2 mg/dl と高値を示し、またコレステロール値は102mg/dl と低値を示している。その他基礎代謝は+31%と亢進していた。

骨のレントゲン写真では骨全体に骨粗鬆症が著明で、第4および第5腰椎骨には病的骨折が認められる。また頭蓋骨および右側上腕骨には著明な打ち抜き像がみられた(第1, 2図参照)。

心電図にはI, V₄, V₅, V₆誘導でSTの下降ないしはTの平低化が認められた。

血液像(第2表参照)；末梢血では色素量50%, 赤血球数 252万, 色素係数 1.0と正色素性の貧血を呈し、赤血球は大小不同あり、白血球 200に対して2~8個の赤芽球を認めるが、連鎖形成は認められない。

白血球は4,900 とやや減少を示し、百分比では5~12%に病的細胞を認める他、前骨髓球が少数出現している。この病的細胞はペルオキシダーゼ反応陰性、核には著明なくびれの見られるものがあり、多くは小さな核小体を数個もつている。細胞質は淡青色のものが多く、別に濃染し明らかに形質細胞のそれと類似し、形質細胞からの移行

第1図. 頭蓋骨打ち抜き像

第2図. 腰椎骨の病的骨折

第2表. 末梢血液像

月 日	27/II	10/III	11/IV	25/V	27/VI	16/VII	8/VIII
赤血球数(10 ⁶)	252	186	390	202	223	146	87
色素量(%)	50	42	80	42	45	25	19
色素係数	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	1.1
赤血球数	4,900	5,300	5,300	4,600	4,000	2,000	6,200
解状赤血球数(%)	12	10	13	10	10	10	15
平均赤血球容積	61.800	61.800	85.800	49.000	49.000	32.000	32.000
病的細胞	5(%)	9(%)	6(%)	7(%)	8(%)	10(%)	12(%)
目 分 比	好中球	0	0	0	0	0	0
	好中球芽球	0	1.0	0	1.0	0	0
	前骨髓球	0	0	0	0	1.0	0
	中骨髓球	1.0	1.0	0	0	1.0	1.0
	後骨髓球	8.5	13.0	10.0	8.5	15.0	18.5
	球	41.0	24.0	35.3	28.0	36.0	32.0
	幼稚球	4.0	2.0	4.0	9.0	2.5	0
	幼稚球芽球	4.0	0	0	0	0	0
	幼稚球	39.5	48.0	44.5	49.0	42.5	33.0
	幼稚球芽球	1.0	2.0	0	4.0	2.0	1.0
赤芽球	2/200	2/200	1/200	0/200	0/200	5/200	8/200

第3図. 病的細胞の電子顕微鏡像 (×25,000)

型と思われるものが少数認められる。細胞質は一般に核が大である割に小さく、Golgi 野の発達は悪く、ミトコンドリアの数も少ない。形質細胞に類似の形態をもつものは病的細胞の 8.6% を占め、また Russell 小体を認めるものが少数あり、更に微細の顆粒や空胞多数を含むものもある。栓球数も 61,800 と減少を示すが、明らかな出血性素質は認められなかった。

骨髓像 (第3表参照)；昭和35年3月9日穿刺

した胸骨々髓像をみると、有核細胞数は11.5万、末梢にみられたと同様な病的細胞が有核細胞の大部分を占める。細胞の形態は末梢に出現したものと全く同様である。

本細胞の電子顕微鏡所見 (第3図参照)；この細胞の電顕所見では、核形は円形または不正形を示す。元來形質細胞の電子顕微鏡上の特徴の一つは、層板状によく発達した粗面小胞体だとされているが、骨髓腫細胞にも同様の所見が認められる

第3表. 骨髓像

検査年月日	3/Ⅲ	9/Ⅲ	2/Ⅳ
穿刺部位	胸骨	胸骨	胸骨
有核細胞数	25,000	115,000	157,000
病的細胞	78.4 (%)	79.2 (%)	85.0 (%)
骨髓芽球	0	0	0
好中球	0	0	1.0
好中球	2.8	3.4	1.4
好中球	3.6	3.0	0.6
好中球	1.8	1.4	2.4
好中球	1.2	1.0	1.0
好中球	0.4	0	0.6
好中球	0	0	0
好中球	3.4	4.8	2.6
好中球	0.4	0.4	0.4
好中球	0	0.2	0
好中球	1.2	3.4	1.0
好中球	3.6	2.6	2.6
好中球	0.2	0	0
好中球	3.0	3.2	0
好中球	0	0	0
好中球	0/500	0/500	0/500

第4図. 血清蛋白分画

第4表. 血清蛋白分画

年月日	11/Ⅲ	25/Ⅳ	16/Ⅴ	22/Ⅵ
蛋白分画	チゼリウス	チゼリウス	チゼリウス	チゼリウス
総蛋白量	5.0 g/dl	4.5 g/dl	4.5 g/dl	4.3 g/dl
アルブミン	56.0 %	63 %	59.1 %	64.7 %
グロブリン	α 12.6 %	α ₁ 6.5 % α ₂ 7.5 %	12.6 %	9.9 %
β	14.2 %	11.5 %	9.4 %	7.1 %
γ	17.2 %	11.5 %	18.9 %	18.3 %

という。本例の細胞の中にも小胞体が同心円状を示す配列をなすものや、層板状の配列を示すものなど、本例の細胞の多くにはかなりの程度に発達した粗面小胞体が認められ、明らかに形質細胞な

いしは骨髓腫細胞系の特徴を備えている。

血清蛋白分画（第4表，第4図参照）；血清蛋白分画は数回試みたが，何れも総蛋白量低下し，グロブリン分画の何れにも骨髓腫に特有な増加は認められなかった。また同時に行なつた尿の蛋白分画も，濃縮尿について行なつたが異常分画は遂に得られなかった。

入院後の経過： まず貧血には輸血を実施し，デキサメサゾン，アクチノマイシンCなどを使用した。全身状態，血液像は必ずしも好転せず，血中カルシウム値は常に高値を持続し，全身衰弱漸次増強して悪液質のため 35年8月8日死亡した。

剖検所見： (1)肉眼的所見

極度に痩せた女性老人屍で，皮下浮腫が著しい。左右胸腔にはそれぞれ 800cc，750ccの胸水貯留がみられた。心臓には特に異常は認められない。肺は左右共下半部は無気肺状を呈し，上半部には浮腫を認めた。

肝は 850 g，軽度萎縮し断面では混濁が著しい。その他特に異常は認められない。

脾 110 g，断面では脾髄の増殖があり，濾胞，脾材はみられない。腎は左 110 g，右 100 gで余り大きくなく，肉眼的には著変がない。その他の臓器には著変は認められない。

骨および骨髓では第1胸椎の右横突起に一致して，拇指頭大の中心部に出血を伴う灰白色結節がある。腰椎のⅠ，Ⅱの椎体は嚢胞化して柔かく，右第Ⅱ肋骨には自然骨折があり，右第4肋骨々髄には小指頭大の腫瘤があり，骨破壊が認められた。胸骨上端には小指頭大の腫瘤を認めた。

左大腿骨々髄は膠様で細胞に乏しい。頭蓋骨も骨質の吸収が著明であつた。またリンパ節の腫大は認められなかった。

(2)組織学的所見（第5，6図参照）

組織学的には前記各腫瘤は比較的均一な像を示し，腫瘤細胞の核は比較的大きく，原形質は狭く，核の形は bizaare で核膜はやゝ濃く染まり，核の構造が車軸状を呈するものは殆ど見られな

第5図. 第1胸椎部の腫瘍組織像

第6図. 骨髄組織像

い。しかし一部ではそれへの移行を思わせるものが見られた。また本細胞の核は数個の核小体を有しており、一見前骨髄球に類似しているものもある。しかしオキシダーゼ反応は固定の関係上あまり明確ではないが、すべて陰性であった。Unna-Pappenheim 染色でも特異的な染色像は認められなかった。

骨髄でも同様の細胞の増殖がみられたが、その組織の構造は更に形質細胞のそれに類似していた。また同様の細胞が肝、脾、腎に見られたが、腎ではアミロイド変性の像はみられなかった。

以上病理解剖学的には、断定は極めて困難な症例であるが、かなり atypic の著しい形質細胞腫と考えられる。しかし現段階では、細網肉腫、骨髄性白血病との鑑別は必ずしも充分とはいえない。

考 案

以上のような本例の臨床ならびに病理所見、殊

に病的細胞の形態は多発性骨髄腫としての特徴を備えているといえよう。

すなわち著明な全身の骨粗鬆症と共に、頭蓋骨の典型的な打ち抜き像や脊椎骨の病的骨折にみられる顕著な骨の変化、末梢血ないしは骨髄、腫瘍組織にみられる病的細胞は骨髄腫細胞としての特徴を備え、また電子顕微鏡所見も Braunsteiner³⁾、日野ら⁴⁾の記載した骨髄腫細胞のそれと一致している。

たゞ骨髄腫細胞としての機能、すなわち異常蛋白質産生については、本例では血清中および尿中共に異常を証明できなかった。かゝる例は従来の骨髄腫の分類の中には全く認められておらず、稀に normoproteinemia を示した場合には、すべて尿中に異常蛋白が証明されている⁶⁾。

しかし最近になって本例のように形態上は骨髄腫の特徴を備えながら、機能面での異常が血中、尿中共に認められない症例があることが少数ながら報告されるようになった。すなわち、Girard (1959)¹⁾ は世界の文献からこのような症例 9 例を集めて、非分泌型の形質細胞腫として報告を行なった。

その後も同様な症例が二、三報告されており^{2,5)}、本邦では既に日野 (1956)⁷⁾ が蛋白代謝異常を認めなかった骨髄腫の 1 例を報告している。

これらの症例を骨髄腫と考えた場合、機能上の変化としての異常蛋白が証明できなかった理由は何であろうか。

形質細胞がグロブリン産生者であるとの学説は、多発性骨髄腫に高グロブリン血症を伴う事実からも現在支持されているが、反面多発性骨髄腫においては、抗体産生能はむしろ低下していることが知られている⁸⁾。かつて Möschlin⁹⁾ は骨髄に由来する形質細胞はグロブリンを産生するが、リンパ組織からの形質細胞は抗体産生をしないとの仮説を述べたが、この説は骨髄外発性の骨髄腫にも高グロブリン血症を伴う事実によつて、必ずしも承認されているわけではないので、グロブリン産生能のない形質細胞の存在は疑わしい。

一方本例の場合、形態学的に少数ながら Russell 小体が認められ、また多くの細胞に電子顕微鏡上粗面小胞体がかかなり発達している所見が認められるのは、本細胞がグロブリン産生を行なっている可能性を暗示するものである。しかし本例では、遂に血中、尿中共に異常蛋白が証明されなかったのも事実であるので、これの説明は甚だ困難である。この点について、Girard はこのような形質細胞を“非分泌型”の細胞であるとして報告している。また paraprotein が細胞から分泌された直後に、正常蛋白に *abbauen* されるという考え方もあるが、これは証明もなく確実性に乏しいようである。

更にこの様な症例の場合、*paraproteinaemia* または *paraproteinuria* を見逃している可能性も考えられる。たとえば免疫電気泳動法では、免疫血清中に *paraprotein* に対する抗体が存在しなければ証明できない道理であり、現在の濾紙泳動法や免疫電気泳動法では証明できない可能性もないではない。以上の点の解明がなされていない現状では、やはり細胞中に産生された異常蛋白が何らかの理由によつて血中に分泌されないとの見解が妥当と思われる。

次に従来の骨髓腫の分類中、最も類似の *minor abnormal type* との鑑別であるが、この場合には尿中には異常蛋白が常に証明されるので、頻回にわたり濃縮尿について検索を行なつたが、遂に異常蛋白は証明できず、病理所見もいわゆる骨髓腫腎やアミロイド変性の所見は得られなかった。

更に本例の場合、このような異常蛋白尿を示さない類似疾患、たとえば骨髓性白血病や細網肉腫との鑑別が必要である。この点は必ずしも充分とはいえないが、本症の細胞の形態、殊に電子顕微鏡所見や病理学的所見は、既述のように白血病細

胞や細網細胞のそれとも異なる点が多く、むしろ細網腫細胞への移行を思わせるかなり *atypy* の著しい骨髓腫細胞と考えられる像を示していた。

以上のような諸点から、本例は細網腫への移行を思わせながら、異常蛋白を示さない骨髓腫と考えられるが、このような症例は極めて稀有であり *macroglobulinemia Waldenström* の場合と同様に非定型型として記載し、今後症例を積重ねて検討することが必要と思われる。以上のような観点から本例を敢えて Heilmeyer 一派に準じて、骨髓腫の非定型型として記載報告する次第である。

結 語

異常蛋白を血中、尿中共に証明できず、臨床上、細胞形態学上ならびに病理解剖所見から、多発性骨髓腫の範疇に属するものと考えられる稀有な1例を、非定型型骨髓腫の名称のもとに報告した。

〔昭和36年9月2日〕
〔第133回関東地方会推薦〕

文 献

- 1) Girard, M., Chanbanon, R., Mestrallet, G., Martin, F. et Minaire, Y.: Lyon Méd., 204: 491, 1959. —2) Klinghofer, L. & von Borovicz-ény, G.: Schweiz. med. Wschr., 91: 1193, 1961. —3) Braunsteiner, H.: Physiologie und Pathologie der weißen Blutzellen, Gury Thieme, Verlag, Stuttgart, 1959. —4) 日野志郎: 日血会誌, 23(2), 補冊(学会号), 307, 昭35. —5) Michon, P., Ranber, G., Laucan, A., Burtin, P., Streiff, F. et Peters, A.: Nouv. Rev. Franc. Hémat., 1: 612, 1961. —6) 今村幸雄, 桃井宏直: 日血会誌, 23(2), 補冊(学会号), 292, 昭35. —7) 日野志郎他: 日血会誌, 19: 260, 1956. —8) Deutsch, H.E., Kratochvil, C.H., and Reif, A.E.: J. biol. Chem., 216: 103, 1955. —9) Moeschlin, S.: Die Milzpunktion, Benno Schwabe Co. Basel. 1. Aufl. —10) Sugano, H.: Acta patho. jap., 9: 217, 1959.