第69回日本内科学会講演会 (1972年)

シンポジウム 本邦人のアミロイドーシス

特別発言 免疫グロブリンとアミロイドーシス

京都大学医学部第一内科

高 月 清

SYMPOSIUM ON AMYLOIDOSIS AMONG THE JAPANESE. IMMUNOGLOBULINS AND AMYLOIDOSIS

Kiyoshi TAKATSUKI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

演者がアミロイドーシスと異常蛋白の問題にはじめて接したのは今から14年前の、■■■■、54才、男子例¹⁾(図1)である。この例は肝生検で診断されたが、骨髓の形質細胞増多と特異な血清蛋白像が注目された。血清蛋白のチセリウス電気泳動像はネフローゼパターンに異常峰が合併したものと

判断され、 β と γ との間に位置する異常成分の存在はヘパリンを静注すると β リボ蛋白の山が除かれて一層明らかになった。当時はこの成分を免疫学的に同定することができなかつたが、本例は異常蛋白とbone marrow plasmacytosisを伴う原発性アミロイドーシスとして報告された。ちなみに本例の病理所見は中川教授の御発表中に第1例として呈示されたものである。

文献的に見ると原発性アミロイドーシスでは、かなりの頻度で単クローン免疫グロブリンすなわちM成分の合併が見られ、その免疫学的な型の分布も多様である。たとえば、Cathcart²⁾は14例中7例(IgG 6, BJ 1), Barth³⁾は15例中9例(IgG 1, IgG+BJ 1, IgA 2, IgM+BJ 1, BJ 4), Osserman⁴⁾はネフローゼを伴わない11例中全例(IgG+BJ 1, BJ 10), ネフローゼを伴う11例中10例にBJまたは不明の尿蛋白を見出している。わが国でのこの問題について系統的にしらべた研究はまだないが、内科学会各地方会の症例について会誌抄録をしらべてみると、原発性アミロイドーシス症例数とそのうちのM成分検出例数()は、1966年 2(0), 1967年 7(0), 1968年 6(0), 1969年 7(1), 1970年 8(1), 1971年 8(1), 1972年 3(3)と最近になって認識されてきているようである。

図1. 54才、男、京大病院例¹⁾における血清チセリウス電気泳動像。本例は昭和31年より赤血球および白血球増多傾向あり、昭和32年4月より下痢、腹部膨満をきたし7月入院、肝腫大、EKGでの低電位差、蛋白尿、骨髓中26%の形質細胞を認め、骨X線像には異常なかつた。12月死亡、病理診断は心、肺、肝、脾、腎リンパ節、消化管、甲状腺などをおかす原発性アミロイドーシスであった。上図では β グロブリンが2峰性で下図の矢印はそのうちのM成分を示す。右側が陽極、上行脚を撮影。

図2. 76才, 女. 天理よろづ相談所病院例 (藤堂はかにより発表予定) における血清蛋白寒天ゲル電気泳動および免疫電気泳動. 本例は黄疸, 肝腫大, 全身性のリンパ節腫大を主徴として昭和46年3月入院. リンパ節生検で診断されたが, 同年9月に死亡した. なお, 免疫グロブリン定量ではIgG 1380mg/dl (正常1100—1700), IgA 438 (90—330), IgM 179 (60—300) であった.

原発性アミロイドーシスではM成分を合併する場合しばしば量が少なく見逃しやすいことがある.

76才, 女子例 (図2, 検索の機会を与えて頂いた天理病院, 藤堂彰男博士に深謝します) はリンパ節生検により診断され, 血清中にIgG(λ)に属するM成分の存在が認められた. この蛋白に水に対する溶解度が低く, イオン強度の低い緩衝液を用いた寒天ゲル電気泳動では原点から動かず, イオン強度を上げるとbandとして現われるという性質を示した. 免疫グロブリン定量でも量的には著しい変化はない.

各種のアミロイドーシスにおける免疫グロブリンの変化は:

原発性アミロイドーシス—M成分, 無γグロブリン血症, 著変なし.

続発性アミロイドーシス—多クローン性高γグ

ロブリン血症, M成分はまれ

骨髄腫合併アミロイドーシス—M成分, とくにBJ蛋白

老人性心アミロイドーシス

腫瘍性または限局性アミロイドーシス

遺伝性アミロイドーシス

のように一応まとめられる. 原発性と続発性との区別が困難の例もあり, 遷延感作が背景にあつてM成分を合併するような続発性アミロイドーシスもあり得る. またM成分をもつ原発性アミロイドーシスと骨髄腫に伴うアミロイドーシスとの間にはborderline caseともいえる症例がかなりある.

アミロイドーシスの成因については古くから血液中の異常成分が血管の周りに沈着して行くのだという考えがあり, とくにそれがBence Jones蛋白など異常免疫グロブリンではないかという説は一部で強く支持されてきた. 最近の研究は, 免疫グロブリンそのものがアミロイドの構成成分になるという考えを否定しているが, 一方ではアミロイド物質の分析が進みN末端のアミノ酸配列が免疫グロブリンのH鎖, L鎖の可変部分と類似していることが報告されている⁹⁾. これに関連して, われわれは最近普通の抗Bence Jones蛋白抗血清とは全く反応しない特異なBence Jones蛋白Liを発見し, それがλ鎖の可変部分のみを有し不変部分を欠く蛋白であることを証明した⁹⁾. この症例がアミロイドーシスを有していたか否かは不明であるが, 遊離の可変部分のみの産生があり得るということは興味深い事実である. 最近Franklinらは2例, Bendittらは1例のアミロイドにつきアミノ酸配列を調べて免疫グロブリンの構造にはあてはまらないという成績を出しており (未発表), 今後の研究の展開が期待される分野である.

臨床例とともに遷延感作の動物実験の結果をあわせて考えると, 免疫組織の疲労困憊あるいは不安定状態のもとでは遺伝的背景も関与するが, 抗体欠乏, 自己免疫, M成分, アミロイドーシスなどが現われやすいといえる. 免疫組織の疲労, 不安定状態は広い意味での老化 (個体の生物学的な

年令とは別の意味での免疫組織の老化)であつて、アミロイド沈着もその一つの表現である。また免疫系統の老化状態では発癌に対する防衛力も低下しているから、癌とアミロイドの合併例ではこの面から合併機序を考察する必要がある。なお、自己抗体、M成分、アミロイドなどは異常成分、病的成分とみなされてきたが、検出法が鋭敏になるにつれてこれらの微量存在は老化に伴うかなり普遍的な現象であることが明らかになりつつある。産生の統御機構の破たんが量的異常を結果

するのも知れない。

文 献

- 1) 三好秋馬ほか：内科室函 5：396, 1959. —2) Cathcart, E.S. et al.: Amer. J. Med. 52: 93, 1972. —3) Barth, W.F. et al.: Ann. Int. Med. 69: 787, 1968. —4) Osserman, E.F.: Immuno-pathology, IVth International Symposium, Ed. by P. Grabar and Miescher, P.A., Schwabe, Basel/Stuttgart, p. 283, 1966. —5) Harada M. et al.: J. Histochem. Cytochem. 19: 1, 1971. —6) 高月清：未発表.