高度の monoclonal gammopathy を伴った進行性 全身性強皮症の 1 例

札幌医科大学癌研究所内科 (主任 漆崎一朗教授)

高後 裕◇ 山口 一行 田村 升
吉田 憲基 山田 雅弘 新津洋司郎

A CASE OF THE PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS (PSS) WITH HIGH SERUM CONCENTRATION OF M PROTEIN

Yutaka KOHGO, M.D., Ikko YAMAGUCHI, M.D., Minoru TAMURA, M.D.,
Norimoto YOSHIDA, M.D., Masahiro YAMADA, M.D.
Yoshiro NITSU, M.D.

Department of Medicine, Cancer Research Institute, Sapporo Medical College

概 要 41才の主婦。11才頃より指趾疼痛等のRaynaud現象が出現、36才頃から皮膚硬化が発現、臨床像および皮膚組織像からscleroderma diffusumと診断された。39才時手指切断、今般痩せ、皮膚の硬化性萎縮、手指疼痛著明で入院した。γ-globulinの著増が認められ、総蛋白12.8g/dl, γ-globulin 8.2g/dl, IgG 3600mg/dl, IgA 325mg/dl, IgM 182mg/dl, 血清中のIgG-L型M成分, 尿中のλ型Bence Jones蛋白の出現が特徴であつた。バリウム造影にて下部食道の拡大と蠕動低下を認めた。全身骨X線写真にて打ちぬき像なく、骨髓穿刺にて形質細胞は形態、数とも正常であつた。皮膚・直腸生検にてamyloid沈着を認めない。胸部写真にて両下肺野びまん性の陰影を認め、入院後その悪化と肺結核症の出現をみたが、化学療法により軽快し、以後もγ-globulinの高値持続したまま、全身状態良好に経過している。以上から本症例をbenign monoclonal gammopathyとも、またmyelomaとも断定しがたくKyleのいうpotentially malignant conditionと推定した。monoclonal immunoglobulinの本症病因論における意義を知る目的で、患者血清とbovineの可溶性collagenの間のimmunodiffusionや正常人皮膚を用いて患者血清による蛍光抗体法を試みたが、対照血清との間に差異を認めなかつた。文献的に強皮症とM蛋白の合併はきわめて希で、本邦、欧米あわせて5例目である。

はじめに

進行性全身性強皮症(汎発性強皮症)は、皮膚の結合組織の浮腫性硬化を主徴とし、肺・心・消化管等にも病変を認める疾患で、膠原病では慢性関節リウマチに次いで多いものである。本症はしばしば全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎など、いわゆる自己免疫疾患と合併し、また臨床検査で抗

核抗体、LE細胞、RA反応等が陽性になる場合が多く、何らかの免疫異常がその病因に関与していることを推測させるが、他面、本症に特有な自己抗体は報告されておらず、自己免疫疾患とするには未だ論議の多いところである。

一般に本症における血清γ-globulinは高値を示す症例が多いが、いわゆるM componentの出現をみることはきわめて希で、現在まで文献上から

[昭和49年12月7日 第113回北海道地方会推薦]

内外とも僅か 4 例の報告を見るのみである。

われわれは最近、本症に高度の monoclonal gammopathy を伴った 1 例を経験したので、M protein 検索成績を中心に、本症の monoclonal gammopathy の意義について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： ○元○，41才，主婦。

主訴： 痩せ・指趾疼痛・皮膚硬化および脱毛。

既往歴： ビリン系薬剤に対し薬疹が出現しやすい。

家族歴： 特記すべきものなし。

現病歴： 11才時より時々四肢末端の冷感、自発痛などいわゆる Raynaud 現象の出現がみられ放置していたが、36才頃より皮膚硬化・色素沈着および四肢拘縮をきたし、某内科にて臨床症状、皮膚生検組織像から汎発性強皮症と診断され、副

腎皮質ホルモンの投与により症状の寛解をみている。39才時再度発作性手指激痛が出現し、某市立病院にて Raynaud 症候群として治療をうけ、さらに右中指、左 4・5 指の壊死が出現して手指末節切断術をうけている。41歳時同院にて γ -globulin の高値と尿中 Bence Jones 蛋白陽性を指摘され、精査のため当科へ入院した。

入院時現症： 体格小、痩せ著明で眼瞼結膜に軽度の貧血を認めるが、黄疸は無い。脈拍は 80/分、整、緊張良好であつた。血圧 156/100 mmHg、心尖部に軽度の収縮期雑音を聴取した。胸部では両下肺野で呼吸音粗大かつ湿性ラ音を聴取した。腹部ではとくに所見なく肝脾は触れなかつた。皮膚はほぼ全身性に硬化性萎縮像を示し、仮面状顔貌と脱毛が認められた。指趾は sclerodactylia が認められ、かつ右中指および左 4・5 指は中手指節関節で切断されている。深部反射は正常で病的反射は認められなかつた。眼底所見は正常であつ

表 1. 入院時検査成績

LABORATORY DATA ON ADMISSION

Urinalysis		Hematological examination		Blood Chemistry		total Protein	
appearance	clear	RBC	360 x 10 ⁴	Ca	7.0 mg/dl	A/G ratio	12.0 g/dl
pH	5.5	Hb	10.7g/dl	P	4.2 mg/dl	Albumin	0.27
Specific gravity	1.026	Ht	30 %	Blood Sugar	76 mg/dl	Globulin	21.0 %
Sugar	(-)	WBC	5800	Urea nitrogen	6 mg/dl		1.0 %
Protein	(+++)= 300mg/dl	Stab	8 %	Uric acid	3.7 mg/dl		7.0 %
Urobilinogen	(-)	Seg	69 %	total cholesterol	175 mg/dl		7.0 %
Bilirubin	(-)	Lym	21 %	serum Iron	63 γ /dl		64.0 %
Sediment		Mono	2 %	Icterus index	4	Serum Viscosity	
epithel	+	Thrombo.	13.8 x 10 ⁴	total Bil.	0.4 mg/dl	Pt.	control
cylinder	+	MCV	83.5 μ^3	direct	0.1 mg/dl	19 sec.	12.5 sec.
Red cells	3-4/1Field	rouleaux formation (+)		indirect	0.3 mg/dl	Sia test	(-)
White cells	6-7/1Field			TTT	2.4 unit	Cryoglobulin	(-)
PSP		M protein		ZTT	23.2 unit	Serum reaction	
15'	27 %	Ig G		GOT	52 Karmen u.	CRP	(-)
30'	42 %	L type		GPT	11 Karmen u.	RA	(+)
60'	63 %			Alk. Phase.	29 i.u.	ASO	320 x
120'	78 %			LDH	260 i.u.	TRC	100 x (-)
Fishburg	1,028, 1,032, 1,027	Serum Immunoglobulin		LAP	125 GR unit	LE	(-)
Bence-Jones Protein	+++	Ig G	3600 mg/dl	CPK	5 mU/ml	Paul Bunnel	28 x (+)
[pH 4.9, 56°C, 15']	+++	A	325 mg/dl	Creatinine	0.4 mg/dl	Cold agglutinin	8 x (+)
[pH 4.9, 100°C, 5']	++	M	128 mg/dl			Wassermann	(-)
						Coombs direct	(-)
						indirect	(-)
Stool examination		Cellular immunity		Bacteriological examination			
Occult blood		PPD		Sputum. Smear			
benzidine		0.6 x 0.7 mm		culture			
guaiac		Lymphocyte subpopulation		Gram negative bacillus (+), fungus (+)			
Parasites		Marker Pt		tbc. Smear			
		E		culture			
		EAC		(-)			
Coagulation test		Lymphocyte stimulation					
Thrombo test		index by PHA					
(Owren)		1.1 (control 2.8~3.6)					
Prothrombin time		ESR					
(Dade)							
PTT		30'					
Fibrinogen		143					
210mg/dl		60'					
FDP (H.I.T.)		150					
2x		120'					
		160

写真 1. (1)本症例における形質細胞（胸骨骨髓穿刺）、(2)入院時胸部写真、(3)食道造影、(4)側腹部皮膚生検像

た。

入院時検査成績： 主要検査成績は表 1 に示した。血沈値は 1 時間値 150mm と著しく亢進し、末梢血液像で軽度の正球性正色素性貧血および連鎖形成を認めた。胸骨骨髓像は有核細胞数 10 万、M/E 比 3.0 で形質細胞は 9 % と増加しているが、写真 1 - (1) に示すように比較的小型で異型性に乏しい形質細胞がみられたが、二核細胞、flaming cell その他形質細胞腫に特徴的な所見は得られなかった。尿は 300mg/dl と高度の蛋白尿を呈し、Bence Jones 蛋白陽性であった。血清生化学的検査では、蛋白量 12.0 g/dl と異常増加がみられ、A/G 比は 0.27 と著明に低下し、 γ -globulin が 64 %

を占めた。肝機能検査では ZTT が 23.2 単位の他異常を認めず、CPK、creatinine 値も正常であった。喀痰の細菌学的検査では Gram 陰性桿菌および真菌 (*Candida pseudotropicalis*) が検出されたが、結核菌は塗抹・培養とも陰性であった。血清反応では、WaR (—), CRP (—), RA (—), ASO 320 Todd unit, 寒冷凝集反応 8 倍陽性、Paul-Bunnell 反応 28 倍陽性、Coombs' 試験陰性、抗核抗体 8 倍陰性、LE 細胞現象陰性で、血清中補体価は正常範囲であった。0.5 μ g/ml 含有の一般診断用 PPD を用いた皮膚反応は 0 $\times$ 0/0.6 $\times$ 0.7 と陰性であった。胸部 X 線像は写真 1 - (2) に示すように、とくに両下肺野に強いびまん性の線維

図1. (1) cellulose acetate膜電気泳動, (2) 等電点分画法, (3)および(4)免疫電気泳動

化像を認め、CTR58%と心拡大があつた。心電図では肺性P波と不完全右脚ブロックが存在した。食道造影では写真1-(3)に示すように下部食道の軽度の拡大および蠕動低下が認められたが、頭蓋骨、骨盤その他にpunched-out lesionはみられなかつた。側腹部の皮膚生検では写真1-(4)に示すように、表皮は萎縮著明で、真皮はeosinに染まり多少の変性が認められるがリンパ球浸潤はなく、血管内膜のfibrinoid変性も著明ではなかつた。またPASにて染色されず、Alcian Blau染色

も陰性であつた。直腸生検にてもamyloid沈着陰性であつた。免疫血清学的検査では図1-(1)に示すように血清cellulose acetate膜電気泳動法によつて γ -globulin領域にmonoclonal peakを見出し、図1-(2)の等電点分画法によりpI 8.1に鋭い立上りをもつたmonoclonal γ -globulinのpeakを認めた。免疫電気泳動法では図1-(3)および図1-(4)に示すように、抗ヒトIgG血清および抗 λ 鎖抗体に対しM-bowをもつprecipitation arcを認めた。Mancini法による血清免疫グロブリンの定量ではIgG 3600mg/dl, IgA 325mg/dl, IgM 128mg/dlでIgGの著明な増加がみられた。またcryoglobulinは検出されなかつた。PHAによるリンパ球幼若化率はstimulation index 1.1とcontrol (2.8—3.6)にくらべて著明に低下し、またEACおよびE-rosetteをmarkerとしたリンパ球subpopulationの検索では、B cell/T cellの比は正常人に比し低下がみられた。以上のことからIgG- λ 型monoclonal gammopathyを伴ったprogressive systemic sclerosis (PSS) と診断した。

入院後経過：図2に示すように入院当初39℃近くの高熱が出現したが、喀痰の細菌学的検索に基づき抗生物質投与を行なつたところ、全身状態は改善し良好に経過した。第80病日頃より喀痰塗抹標本にてGaffky 3号と結核菌が検出され、PAS, SM, INH, RFPによる抗結核療法を開

図2. 入院後経過

始した。その後臨床症状およびレ線像の改善をみ、結核菌は陰性化して現在にいたるまで特殊な治療を行なうことなく良好に経過している。なお、この間、cyclophosphamideの誘導体のtrophosphamide投与によつても γ -globulin量の変動をみなかった。入院100病日以上にいたつても γ -globulin量、骨髓形質細胞数の変化はみられず、骨X線像を始めとして各種臨床検査所見を仔細に検討したが、多発性骨髓腫の診断基準に該当する所見は得られなかった。この間、M-proteinとPSSの関係を知る目的で、患者血清の可溶性collagen線維に対する抗体活性を免疫拡散法で検索したが沈降線を形成せず、また正常人皮膚を用いての患者血清による蛍光抗体法では、特に対照血清に比べ、陽性の蛍光所見を得られなかった。

考 案

進行性全身性強皮症progressive systemic sclerosisは、多臓器障害性の疾患で、その病変は皮膚硬化に限らず、末梢循環障害、消化器および腎病変と多岐にわたっている。なかでもRaynaud現象は初発症状のほぼ8割を占め、本症例も11才時に同症状の発現をみている。

PSSの診断は、従来から特異な臨床症状の組合せをもつて行なわれてきたが、確定した診断基

準はなく、最近Medsger & Maistらの基準¹⁾、厚生省の「強皮症および皮膚筋炎および多発性筋炎調査研究班の手引き」²⁾、川口らの基準³⁾としてまとめられるに至っている。本症例では、(1) 皮膚硬化、(2) Raynaud現象、(3) 食道の蠕動低下および(4) 肺線維症が認められ、いずれの基準にも合致したPSSのdefinite caseである。

PSSは結合織の変化が主徴であり、1942年Klemperer⁴⁾がcollagen vascular diseaseに包括して報告して以来、その病因については、自己免疫、内分泌障害、代謝異常および自律神経障害の諸説が挙げられ、なお結論は得られていない。免疫血清学的には、血沈亢進(約70%)、RAテスト陽性(65.3%)、LE細胞陽性(1~19%)、 γ 反応生物学的偽陽性(2~15%)、抗核抗体陽性(48~72.6%)、CRP陽性(12.2%)、高 γ -globulin血症(58%)、Mantoux反応陰性(70%)、薬物過敏(40%)等の報告があり、PSSには種々の免疫異常が見出されることが多い⁵⁾。しかし一方、SLEにおける抗核抗体、橋本病での抗甲状腺抗体といった疾患特異性自己抗体は本症では明らかにされていない。本例では前述のごとく、抗核抗体陰性、RA陽性、LE細胞陰性であり、immunological disturbanceの証左としての自己抗体の出現

をみとめていない。またStachow and Jablonskaは強皮症における血清電気泳動像上の特徴として α_1 -seromucoidの増加と β_1 -globulinの低下を指摘し⁹⁾、また25~50%に高 γ -globulin血症がみられるが、何れもpolyclonal型とされ、immunoglobulin classにおいても特徴的なものは見出していない⁷⁾。従来より一般に血沈亢進および高 γ -globulin血症の程度がPSSの重症度と平行するといわれており、 γ -globulin値の増加がPSSの病態形成に関与することが考えられてきた。しかしFisher and Rodmanら⁸⁾をはじめ、蛍光抗体法により強皮症の皮膚病変部にIgGその他の局在を証明しようとの試みは、何れも陰性に終っており、自己抗体とPSS組織病変との因果関係について客観的証拠は認められるに至っていない。われわれの症例においても高度のIgG monoclonal gammopathyを伴いながらも、患者血清と牛可溶性collagen間の沈降反応陰性で、正常人皮膚を用いての蛍光抗体法による検討も対照血清との間に差異を認め得なかつた。

文献を渉猟し得た範囲内ではmonoclonal gammopathyとPSSの合併の報告は極めて希で、本症例を含めて、Schnackら⁹⁾、Linquettら¹⁰⁾、Michaux¹¹⁾、Stachow & Jablonska¹²⁾の5例に過ぎず、M-componentとの因果関係についても不明とされている。

細胞性免疫能の上で、本症例では入院時Mantoux反応陰性であり、EAC-rosetteの低下およびリンパ球PHA幼若化率の低下が認められている。Winkelsteinら¹³⁾は、PSSでは皮内反応およびリンパ球PHA幼若化率が正常人に比し変化が見られないことを報告し、逆にCurrieら¹⁴⁾はPSSの患者から得られるリンパ球は、筋細胞・上皮細胞・fibroblastなどに感作されているとの知見をあげ一致をみないが、細胞性免疫の異常の面から興味深い点である。

本症例が8 g/100 ml前後のM-componentを有し、Bence Jones蛋白陽性であることから、一旦は多発性骨髄腫を疑ったが、(1) 骨破壊像のないこ

と、(2) 4回の骨髄穿刺で形質細胞の異常増殖を認めなかつたこと、(3) 他の免疫グロブリンの抑制がみられないことおよび(4) 臨床症状が非進行性で経過が良好なことなどから、これを積極的に肯定する所見を得るに至らなかつた。逆に、(1) M-componentが8 g/100 ml前後と高度なこと、(2) 尿中Bence Jones蛋白の存在、(3) B cell subpopulationが低下していることなどから、典型的な良性単クローン性免疫グロブリン血症とすることもできなかつた。

Kyle et alはpotentially malignant conditionとして“benign” monoclonal gammopathyからmyelomaへ移行した例を報告し¹⁵⁾、加納は問診により30年余りに血沈亢進のあることが明らかであつた症例が骨髄腫へ移行した例で、これをpotentially malignant typeと意義づけた¹⁶⁾。つまり一連の単クローン性免疫グロブリン血症のうちで経過中にmalignantへ移行する症例が存在することがあり、基礎疾患から良性単クローン性免疫グロブリン血症、更にpotentially malignant conditionから骨髄腫に至る過程を想定できよう。本症例がこのような範ちゅうの病態に属するか否かは、今後の経過観察の上できわめて重要な点である。また強皮症に高頻度に合併する肺の遷延性感染を基盤として出現するM-proteinの出現の可能性もあるが、各種化学療法により肺感染および肺結核を治ゆせしめた現在でも、いまだに γ -globulinことにM-proteinが変化を示さないことから、これを原因と考察することは不適當であろう。

今回、われわれの症例については、PSSとmonoclonal gammopathyの関係について、後者が原因または結果となりえているのか、もしくは共通な因子たとえば遺伝・環境・感染等が存在しているのか否か、明らかにしえなかつた。しかし今後、PSSおよびその合併症の病態の変化とmonoclonal immunoglobulinの推移について経過観察することが、この問題に対するより明白な解答に近づく道と思われる。

結 語

最近, われわれは進行性全身性強皮症と高度の monoclonal gammopathy を伴った極めて稀な 1 例を経験した. このような例について, 主として自己免疫疾患の一つとしての立場から, M-component の P S S に対する因果関係を抗体活性の面から検討を加え, さらに種々の免疫異常についての文献的考察を加えて, 報告した次第である.

文 献

- 1) Medsger, T.A. and Masi, A.T.: Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. inter Med.*, 74: 714~721, 1971. —2) 厚生省特定疾患, 強皮症, 皮膚筋炎および多発性筋炎調査研究班, 1973年度中間報告書, 1974. —3) 横張竜一, 川口義明: 強度症 (P S S) と多発性筋炎 (P M), *医学のあゆみ*, 90: 725~729, 1974. —4) Klemperer, P., Pollack, A.D. and Baehr, G.: Diffuse collagen disease: Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *J.A.M.A.*, 119: 331~332, 1942. —5) 川島愛雄ら: 汎発性強皮症と皮膚筋炎—診療に有用な数値表—, *日本臨床*, 32: 2079~2089, 1974. —6) Stachow, A., Jablonska, S.: Immunoelktrophoretische Untersuchungen bei Sklerodermie. *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 222: 127~137, 1965. —7) Spencer, S. and Winkelmann, R.: Immunoglobulins in systemic scleroderma. *Mayo clin. Proc.*, 46: 108~110, 1971. —8) Fisher, E.R. and Rodman, G.P.: Pathologic observations concerning the cutaneous

lesion of progressive systemic sclerosis: an electron microscopic histochemical and immunochemical study. *Arthritis Rheum.*, 3: 536~545, 1960. —9) Schnack, H. und Stefanelli, N.: Ein Fall von diffuser generalisierter Sklerodermie und Plasmozytom. *Wien. klin. Wschr.*, 66: 862~864, 1954. —10) Linquette, M., Dupont, A., Gasnault, J.P. und Montois, R.: Un cas de paraproteinémie avec sclerodermie. *Lille Med.*, 12: 1346~1349, 1967. —11) Michaux, J.L. and Heremans, J.F.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma and macroglobulinemia. A classification of diseases associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins. *Amer. J. Med.*, 46: 562~579, 1969. —12) Jablonska, S. and Stachow, A.: Scleroderma-like lesions in multiple myeloma. *Dermatologica*, 144: 257~269, 1972. —13) Winkelstein, A. et al.: Cellular immunity in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. rheum. Dis.*, 31: 126~128, 1972. —14) Currie, S. et al.: Immunological aspects of systemic sclerosis; in vitro activity of lymphocytes from patients with the disorder. *Br. J. Derm.*, 84: 400~409, 1970. —15) Kyle, R.A. and Bayrd, E.D.: "Benign" monoclonal gammopathy: a potentially malignant condition? *Amer. J. Med.*, 40: 426~430, 1966. —16) 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・発生病理に関する考察—, *臨床免疫*, 2: 275~291, 1970.