ネフローゼ症候群とポリニューロパチーを呈した IgD (λ) 型多発性骨髄腫の 1 例

横須賀共済病院内科

三戸 康義[◇] 木嶋 祥磨 笹岡 拓雄 金山 正明

A CASE OF IgD MYELOMA WITH NEPHROTIC SYNDROME AND MUSCLE ATROPHIES ASSOCIATED WITH PERIPHERAL POLYNEUROPATHY

Yasuyoshi MITO, MD, Yoshimaro KIJIMA, MD, Takuo SASAKA, MD
and Masaaki KANAYAMA, MD

Department of Internal Medicine, Yokosuka Mutual Aid Hospital

概要 IgD型骨髄腫はすでに多数の報告があるが、ネフローゼ症候群とポリニューロパチーの合併例はきわめて少ない。症例は、37才の男性で職業は大工。主訴は複視、下肢異常感であった。家族歴では特記事項なく、既往歴では17才の時、虫垂切除、27才の時、右前額部と左眼部に外傷をうけている。入院の6カ月前より下肢異常感と複視が出現し、2カ月前には歩行障害、胸痛、浮腫、頭重感が加わった。入院時には、眼検と下肢の浮腫、頭頂部腫瘤、左眼検と結膜の色素沈着を認めた。末梢血液像にて軽度の正球性正色素性貧血と連鎖形成を認め、尿検査ではタンパクが強陽性でBence Jonesタンパクも陽性であった。胸骨骨髄像にて41.6%の形質細胞を認めた。全身のX線検査では、頭頂骨、鎖骨、肋骨、胫骨に多数の骨融解像を認め、血清タンパク分画ではfast-γ位にM-peakを認め、免疫電気泳動法にて、抗IgDと抗λ抗体に対し沈降線を認めた。血液生化学ではBUN 33mg/dl, creatinine 2.6 mg/dlと腎機能障害の進行をみた。入院後、顔面や四肢の浮腫が増強し、血清アルブミンの低下、高度のタンパク尿など、ネフローゼ症候群を呈し、神経学的には、glove and stocking type distributionの知覚障害、筋力低下、筋萎縮が出現、ポリニューロパチーを呈し、髄液ではタンパク細胞解離を示した。腎組織所見は、膜性増殖性糸球体腎炎に類似の像を呈し、アミロイド沈着は証明できなかった。以上、アミロイド沈着の所見なくネフローゼ症候群を呈し、骨髄のタンパク細胞解離を伴うポリニューロパチーの症状を合併したIgD (λ) 型多発性骨髄腫の1例を報告した。

はじめに

IgD型骨髄腫は、1965年Rowe & Fahey¹⁾によって初めて報告されて以来、すでに多数の報告がみられ、わが国でも1967年の正木ら²⁾の報告以来、すでに、数十例に達している³⁾。IgD型多発性骨髄腫は、subtypeではλ型が多く⁴⁾、髄外腫瘤の形成、腎障害をきたしやすい、他の骨髄腫に比べやや若年例が多い⁵⁾、Bence Jonesタンパク尿の陽性例が多い⁶⁾などのいくつかの特徴を有するといわ

れている。

今回われわれは、ネフローゼ症候群を合併しながら、腎のアミロイド沈着はみられず、髄液のタンパク細胞解離を伴うポリニューロパチーの症状を合併したIgD (λ) 型多発性骨髄腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者： ■■■, 44才, 男性, 大工。

主訴： 複視, 頭重感, 歩行障害, 胸痛, 下肢異常感。

家族歴： 特記すべきことはない。

〔昭和52年3月31日受稿〕

既往歴： 17才のとき虫垂切除術をうけ、27才のときに右前額部と左眼部に外傷をうけた。

現病歴： 1975年6月頃作業中に下肢異常感が出現したが、数日で軽快した。同年8月頃物が二重に見えるようになり、同年9月になつて近医を受診し、外転神経麻痺、高血圧、肝障害、タンパク尿を指摘されたが、複視はその後軽快した。同年12月に全身の浮腫、頭重感、下肢異常感が出現、翌年1月には、胸痛、歩行障害の症状も加わり、さらに複視も再発したため、精査を目的として当科に入院した。

入院時現症： 身長154.5cm、体重54.5kg、体格やや小で、栄養状態良好。意識清明、体温36.1℃、血圧160/90mmHg、脈拍72/分で整、呼吸16/分、表在リンパ節は触知しない。頭頂部に表面平滑で板状硬、圧痛のないくるみ大の腫瘤をふれる。左の上眼瞼と眼瞼結膜に斑点状の暗紫色の色素沈着が認められる。眼瞼結膜に貧血なく、球結膜に黄疸を認めない。軽度眼瞼浮腫を認める。呼吸音清明。肺肝境界第6肋間心濁音界正常、心音清で、振戦も触れない。腹部は平坦で、腫瘤を触れず、肝、腎、脾も触知しない。右下腹部に虫垂切除時の手術痕がみられる。両下肢に軽度の浮腫を認める。右側第7肋骨鎖骨中線上に、自発痛、圧痛がある。軽度の歩行障害と下肢異常感を訴えていたが、自覚的症候のみで、その他神経学的検査では、明らかな異常所見は得られなかつた。

入院時検査所見： 末梢血液像では軽度の正球性正色素性貧血があり、連銭形成を認めた。血沈は1時間値35mmで中等度亢進を示した。

血液生化学では、低タンパク血症、低アルブミン血症があり、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Caの上昇、血清膠質反応の低値がみられた。GOT、GPTの軽度の上昇もみられた。

動脈血ガス分析では、総CO₂量が低下しており、免疫グロブリンではIgDの高度の上昇、IgG、IgA、IgMの低値がみられた。

髄液では軽度の脳圧亢進とタンパク細胞解離がみられた。

表1. 入院時検査成績 (1)

I) 末梢血液像		IV) 血清生化学	
赤血球数	340×10 ⁴ /cmm	尿素窒素	33 mg/dl
Hb	9.5g/dl	クレアチニン	2.6mg/dl
Ht	29.7%	尿酸	9.7mg/dl
MCV	87μ ³	Na	142 mEq/l
MCH	28γ	K	3.9mEq/l
MCHC	31.9%	Cl	104.4mEq/l
網赤血球数	8%	Ca	6.1mEq/l
血小板数	25.8×10 ⁴ /cmm	Mg	1.9mEq/l
白血球数	8600/cmm	無機リン	3.8mg/dl
好中球	St 14%	GOT	59 単位
	Seg 60%	GPT	49 単位
好酸球	1%	Ch-Ease	0.7ΔpH
好塩基球	0%	TTT	0.1単位
単球	1%	ZTT	0.2単位
リンパ球	24%	Alk-P-ase	7.9K.A.単位
赤血球形態異常		Acid-P-ase	3.7単位
大小不同(+), 多染性(+)		総ビリルビン	0.6mg/dl
多型性(+), 連銭形成(+)		アミラーゼ	296単位
II) 尿検		空腹時血糖	71mg/dl
タンパク	(+)	LDH(u.v.法)	177単位
糖	(-)	CPK	34 I.U/l
ウロビリノーゲン	(+)	クレアチン	1.22mg/dl
沈渣：白血球	多数/HPF	総タンパク	5.7g/dl
赤血球	1/HPF	A/G比	1.10
硝子円柱	1/HPF	alb	52.3%
脂肪球	(+)	α ₁ -glob	5.5%
III) 尿中Bence Jonesタンパク		α ₂ -glob	11.2%
Putnam法		β-glob	9.3%
原尿	(+)	φ-glob	16.1%
50倍濃縮尿	(+)	γ-glob	4.9%
免疫電気泳動法	(+)		

表2. 入院時検査成績 (2)

I) 動脈血ガス分析		VII) 赤血球抵抗検査	
Po ₂	95mmHg	Ribiere法	
Pco ₂	32.4mmHg	開始	0.46
pH	7.390	終了	0.30
総CO ₂ 量	19.9mM/l	幅	0.6
O ₂ 飽和度	96.7%	Parpart法	
Base Excess	-4.6mEq/l	当日	正
II) 腎機能検査		24時間後	正
PSP _{15分値}	3.8%	自己溶血試験	
2時間総量	20.6%	無添加	2.52
最高尿濃縮力	336mOsm/l	グルコース添加	0
Ccr	21ml/min	シロ糖溶血	(-)
CPAH	113.6ml/min	VIII) 線溶・凝固系検査	
FF	0.18	出血時間	2分30秒
III) レノグラム		凝血時間	9分30秒
実質障害型		プロトロンビン時間	11秒
IV) 肝機能検査		部分トロンプラスチン時間	35.6秒
ICG (15分値)	5.3%	フィブリノーゲン	340mg/dl
BSP (45分値)	1.2%	FDP	8μg/ml
V) 血清脂質検査		FgDP	0
総コレステロール	192mg/dl	IX) 髄液検査	
コレステロール・エステル	62.6%	圧力 190 $\frac{-5ml}{mmHg}$	170mmHg ₂₀
トリグリセリド	157 mg/dl	比重	1.006
NEFA	506μEq/l	総タンパク	95mg/dl
リン脂質	228mg/dl	Cl	127mEq/l
β-リポ蛋白	3.4mm	糖	76mg/dl
VI) 呼吸機能検査		細胞数	5/3(単球)
1秒率	68 %	X) 眼科的検査	
%肺活量	74.1%	Neuritis opticiの疑い	

尿検査では、尿タンパクが強陽性、沈渣では、多数の白血球と硝子円柱がみられ、Bence Jones タンパクも陽性であった。

腎機能検査では、PSP15分値、Ccr, C_{PAH}, 最高尿濃縮力がすべて低下しており、高度の障害を示していた。

胸骨骨髓像では形質細胞が41.6%と増加していた。cryoglobulin, pyroglobulinはともに陰性であった(表1~4)。

胸部X線像では、鎖骨に骨破壊像があり、さらに断層写真により、第7, 8肋骨にも多数の骨破壊像が認められた。これらは胸痛と関連あるものと思われる。さらに、頭蓋骨にいわゆるうち抜き

図1-1

表3. 入院時検査成績(3)

I) 血清反応および免疫機能		III) 末血リンパ球表面免疫グロブリン	
ASL-O	<14Todd単位	IgG	1.4%
RA	(-)	IgM	4.8%
CRP	(+)	IgA	3.1%
Wassermann反応	(-)	IgD	5.6%
HB抗原	(-)	K	6.2%
α-フェトプロテイン(-)		L	6.6%
ツベルクリン反応	陽性	IV) リンパ球のsubpopulation	
PAH皮内反応	2×3mm	T細胞	82.5% (対照72.8%)
カンジダ皮内反応	16×15mm	B細胞	14.3% (対照23.2%)
II) 血清免疫グロブリン定量		V) cryoglobulin (-)	
IgG	540 mg/dl	pyroglobulin (-)	
IgM	38 mg/dl		
IgA	<31.0mg/dl		
IgD	480 mg/dl

図1-2

図1. 骨融解像

表4. 胸骨骨髓像

有核細胞数	10.2×10 ⁴ /mm ³
巨核球数	15.6 /mm ³
形質細胞	41.6 %
核分裂像	0.2 %
白血球系	
骨髓芽球	0.8 %
前骨髓球	0.4 %
骨髓球	0.2 %
後骨髓球	4.4 %
桿状球	11.6 %
分節核球	11.2 %
好酸球	1.0 %
好塩基球	0 %
リンパ球	12.8 %
単球	1.0 %
核分裂像	0 %
赤芽球系	
前赤芽球	0 %
大赤芽球	0 %
正赤芽球	6.8 %
核分裂像	0.2 %

像、胫骨にも同様な骨破壊像がみられた(図1)。

血清のタンパク分画ではセルロース・アセテート膜での電気泳動でpre-γグロブリンの位置にM-peakがみられ、また、免疫電気泳動法では抗IgD抗体と抗λ抗体に対し明瞭なM-bowが見られた(図2)。

以上の所見よりIgD(λ)型多発性骨髄腫と診断した。

尿を50倍に濃縮した結果、セルロース・アセテート膜での電気泳動で二つのピークがみられ、さらに免疫電気泳動法により、抗IgDと抗λ抗体に対し沈降線がえられたが、抗λ抗体に対する沈降線の方が明瞭で、電気泳動上のピークは主としてBence Jones proteinからなると考えられた(図

図2. 血清電気泳動図および免疫電気泳動図

図3. 50倍濃縮尿電気泳動図および免疫電気泳動図

3).

同様に髄液を20倍に濃縮して免疫電気泳動を行なうと、抗IgD抗体と抗λ抗体に対する沈降線がみられた(図4)。

腎生検の組織像では、メザンギウムの増生、糸球体の肥厚、糸球体とBowman嚢との癒着、分葉化、硝子化などがみられた。尿細管上皮は萎縮し、硝子円柱を入れ、間質には、小円形細胞浸潤や、軽度の線維化がみられた。細動脈の硬化像もみられた(図5)。

また、Congo red染色、およびその偏光顕微鏡

図4. 20倍濃縮髄液電気泳動図および免疫電気泳動図

図5. 腎生検組織像(HE染色 ×100)

による観察やmethyl violet染色ではアミロイドの沈着を示す所見は得られなかった。また蛍光抗体法では、抗IgG、抗IgA、抗IgM、抗fibrinogen抗体には蛍光はみられなかった。

肝の組織像ではGlisson鞘の軽度の拡大と小円形細胞浸潤がみられたが、肝細胞索の乱れはなく、軽度の脂肪滴の沈着がみられた。Congo red染色、methyl violet染色でもアミロイド沈着は認められなかった。

入院後の経過：入院後、患者の顔面、下肢の浮腫がしだいに増強し、尿タンパクは1日6g以上で、血清タンパクは5.4g/dl、アルブミンは2.89g/dlと低下し、血清コレステロールは249mg/dlと軽度増加しており、ネフローゼ症候群を呈

した。

また、第20病日ころより四肢の筋力低下、上下肢のしびれ感が顕著となり、知覚も低下し、歩行も困難となつた。深部反射の消失、glove and stocking type distributionの知覚低下、高度筋萎縮、顔面神経麻痺などポリニューロパチーを呈した。

患者はcyclophosphamide, prednisoloneの投与を受けたが、ポリニューロパチーは改善せず、腎機能障害は、さらに進行し、尿毒症症状の出現をみたため、人工透析療法を受けるに到つた。

考 察

1975年にJancelwiczら⁶⁾は133例のIgD型多発性骨髄腫の分析を行ない、IgD型多発性骨髄腫の特徴についての総説を出している。それによると、IgD型骨髄腫は、診断時年齢では、他のIgA型、IgG型骨髄腫が平均62~65才であるのに比しIgD型は56.2才とやや若年で、性別は男：女は3：1と男性に多く、Bence Jonesタンパク尿の陽性率は92%と高く、また、予後も他の多発性骨髄腫に比べるとやや不良とされている。諸家の報告では、さらに腫瘍の形成、腎障害をきたしやすい点など⁶⁾も指摘されている。今回の症例を、Jancelwiczら⁶⁾の挙げた特徴と比較したのが、表5であるが、いくつかの点でIgD型の一般的な特徴

を有している。

しかし、本症例ではネフローゼ症候群をきたし、しかも急激な経過をたどつて腎不全となつたこと、また、ポリニューロパチーを呈したことが特異であつた。

ネフローゼ症候群が多発性骨髄腫に合併する時は、まず、アミロイド腎の合併を考えねばならない⁷⁾。しかし、本症例では、肝、腎、直腸の生検組織標本におけるCongo red染色、さらにそれらの偏光顕微鏡による観察などにおいてもアミロイドの沈着を示す所見は得られなかつた。

一方PAS染色やHE染色による腎組織所見では、メザンギウムの増生、糸球体壁の肥厚、分葉化、硝子化がみられたが、これらのことは、慢性腎炎、とくに膜性増殖性糸球体腎炎の存在を示唆していた。いわゆるmyeloma kidney⁹⁾では糸球体よりも、尿細管の変化の方が著明で、円柱なども広範にみられるが、本症例では、ややその所見に乏しく、慢性糸球体腎炎の可能性が大である。

最近の東条ら⁸⁾の総説によると、免疫学的な観点から、悪性腫瘍におけるネフローゼ症候群の合併が新たな注目をあびている。それによると、悪性腫瘍と癌生体における免疫機構がimmune complex diseaseを引きおこし、抗原抗体複合物が糸球体に沈着し、その結果、ネフローゼ症候群を呈するものと推測されている。また、Gaglianoら¹⁰⁾の報告でも、癌、悪性リンパ腫、白血病などに合併するネフローゼ症候群において、腫瘍やウィルスの抗原抗体複合物によるものや、T-cellの機能低下¹¹⁾によるものなどがその原因として推測されている。

今回の症例では腎アミロイドーシスは否定的であり、また腎糸球体基底膜は肥厚しているものの、蛍光抗体法においてIgG, IgA, IgM, fibrinogenの沈着が認められず、immune complexの関与についても否定的である。抗IgDによる検索が来ず、IgD沈着の可能性は否定できないのであるが、単なる慢性腎炎の合併も推測され、腎病変の成因については、さらに検討が必要と思われる。

表5. IgD型骨髄腫の臨床症状

	*	This Case
Mean Age at Diagnosis	56.2yr	37yr
Sex	M/F = 3/1	male
BUN (30mg/dl)	67%	33mg/dl
Serum Calcium (11mg/dl)	30%	12.2mg/dl
Light chain	k/λ = 1/9	λ
Bence Jones proteinuria	92%	positive
Osteolytic lesion	79%	positive
etc.		polyneuropathy nephrotic synd.

* Z. Jancelwicz, et al.
Arch. Intern. Med., 135: 87, 1975.

悪性腫瘍はしばしばポリニューロパチーを合併することがあり、ときにはGuillain-Barré症候群に類似の症状を呈する¹²⁾ことが知られている。また、多発性骨髄腫においても数パーセントにポリニューロパチーが合併することが知られている¹³⁾¹⁴⁾。IgD型多発性骨髄腫でも、いろいろの神経症状を呈することが知られているが、明らかにポリニューロパチーの型をとるものは少なく、Jancelwiczら⁶⁾や山田ら¹⁵⁾の報告でも明らかな記載がない。

本症例におけるポリニューロパチーの成因としては、一般の carcinomatous polyneuropathyで提唱されているような、栄養障害、腫瘍による中毒代謝障害、自己免疫、ウイルス感染、アミロイドーシスなどがあげられ、さらに、本例では、uremiaも合併したため、uremic polyneuropathyも考慮されねばならないが、uremic polyneuropathyは、血液透析後も神経症状の進行をみたことにより否定であり、アミロイドーシスも他の臓器にアミロイド沈着の所見が得られていないことにより考えにくく、現時点では不明である。

本例に色素沈着、浮腫、ポリニューロパチーがあるため、近年高月ら¹⁶⁾の提唱している多発性神経炎と内分泌異常を伴う plasma cell dyscrasia 症候群との関連を検討したが、本例には、肝脾腫や明らかな内分泌障害がみられず、色素沈着のパターンも異なることにより、新しい症候群にはあたらないと結論した。

ポリニューロパチーと腎病変との関連については、両者とも成因が現時点で不明であるので、推論にとどまるのであるが、腎病変ではIgD沈着の可能性がのこっており、何らかの免疫学的機序がポリニューロパチーと腎病変の成因に関与している可能性は否定出来ないと思われる。また、IgDはturn overが速く、血中の量も余り多くはないが、何らかのtoxicな作用を持っているかも知れず、これらがポリニューロパチーと腎病変に関連しているのかもしれない。これらのことにより、in vitroでのmyeloma IgDの生物学的活性等の検索は、

正常のIgD自体の生物学的役割が余りよく解明されていないこととあわせ、重要な課題と思われる。

むすび

アミロイド沈着の所見なくネフローゼ症候群を呈し、腎組織所見で、膜性増殖性糸球体腎炎像を呈し、髄液にタンパク細胞解離を伴うポリニューロパチーを示したIgD (λ) 型多発性骨髄腫の1例を報告した。

文 献

- 1) Rowe DS and Fahey JL: A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein *J Exp Med* 121: 171, 1965. —2) 正木明夫, 他: IgD 骨髄腫の1例. *日血会誌* 30: 475, 1967. —3) 三好和夫, 他: 骨髄腫とマクログロブリン血症 *日本臨床* 378: 1848, 1974. —4) Pernis B, et al: Light chain type in plasma cells that produce IgD. *Immunology* 16: 685, 1969. —5) Hobbs JR and Corbett AA: Younger age of presentation and extraosseous tumor in IgD myelomatosis. *Brit Med J* 1: 412, 1969. —6) Jancelwicz Z, et al: IgD multiple myeloma (review of 133 cases). *Arch Intern Med* 135: 87, 1975. —7) Zlotnick A and Rosenmann E: Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies. *Arch Intern Med* 135: 40, 1975. —8) 東条静夫, 他: 悪性腫瘍とネフローゼ症候群. *内科* 38: 244, 1976. —9) 大沢源吾, 木下康民: 多発性骨髄腫と腎障害. *綜合臨床* 25: 1783, 1976. —10) Gagliano RG, et al: The nephrotic syndrome associated with neoplasia: An unusual paraneoplastic syndrome. *Amer J Med* 61: 471, 1976. —11) Moorthy AV, et al: Nephrotic syndrome in hodgkin's disease. *Amer J Med* 61: 471, 1976. —12) Klingon GH: The Guillain-Barré syndrome associated with cancer. *Cancer* 18: 157, 1965. —13) Clark E: Peripheral neuropathy associated with multiple myelomatosis. *Neurology* 62: 146, 1956. —14) Victor M, et al: The neuropathy of multiple myeloma. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 21: 73, 1958. —15) 山田秀雄, 他: IgD 骨髄腫—自験3剖検例と本邦症例の文献的考察. *臨床血液* 12: 513, 1971. —16) 高月 清, 他: 多発性神経炎と内分泌異常を伴う Plasma cell dyscrasia 新症候群における内分泌学的検討 (会). *日内分泌誌* 50: 567, 1974.