単クローン性免疫グロブリン血症を 伴った悪性貧血の1例

日本医科大学第一内科

奥村 英正[◇] 上田 征夫 小野沢成子
菊池 恭一 越村 修

東京医科歯科大学医学部第一内科

野村 武夫

A PATIENT WITH PERNICIOUS ANEMIA AND MONOCLONAL IMMUNOGLOBULINEMIA (IgA K TYPE)

Hidemasa OKUMURA, MD, Yukio UEDA, MD, Shigeko ONOSAWA, MD,
Kyoichi KIKUCHI, MD and Osamu KOSHIMURA, MD

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Takeo NOMURA, MD

The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

概要 悪性貧血に単クローン性免疫グロブリン血症を伴うことは、世界中で希に報告されている。本邦では勿論報告をみないので1例追加する。66才の主婦。鼻出血と紫斑を主訴として入院。理学的には貧血、舌萎縮、心尖部収縮期雑音、振動覚の軽度の異常を認めた。Hb 6.8 g/dl, 赤血球150万/mm³, MCV 133μ³, 白血球数4100で過分葉を示し、血小板数9.1万/mm³, 骨髓は巨赤芽球と赤芽球増生像を示した。血清VB₁₂の低下、葉酸値正常、胃液の無塩酸症、Schilling test 3.6%, 尿にBence Jones蛋白陽性、血清にM蛋白 (IgA K型) を認む。骨髓のplasma細胞は異型性を示し、10.8%, 血清胃壁細胞抗体陽性、内因子抗体陽性、骨にはX線学的に異常なし。単クローン性免疫グロブリン血症は無治療に拘らず2年間無症状である。VB₁₂治療によるも軽度の貧血と血小板減少症は持続している。興味ある点は、VB₁₂治療により一時的にIgAの減少とBence Jones蛋白の消失、IgGとIgMとγ-グロブリンの増加をみた。良性単クローン性免疫グロブリン血症も否定しえないので経過観察中である。

わが国においては正確な統計資料がなく、悪性貧血の発生頻度の実数は不詳であるが、本貧血が多発する北ヨーロッパ諸国、たとえばデンマークから報告されている年間発生率10万対9、有病率0.13%に比較すれば¹⁾、はるかに低いのではないかとの印象を受ける。一方、多発性骨髓腫についてもわが国は患者数が少なく、1955年のWHO統計では死亡率算出の扱いを受けていないほど低率

であつた。その後、症例数が増加する傾向がみられ、人口10万対年間死亡率は1963年に0.25、さらに1974年には0.65に達したが²⁾、Malmöにおける1950~1960年の人口10万対3に比べ³⁾、いぜんとして低率にとどまっている。

発生頻度が低いこれら両疾患の合併症例を経験する機会は、とくにわが国では稀有に属する。

最近著者らは、多発性骨髓腫が疑われる単クローン性免疫グロブリン血症を合併した悪性貧血の1症例を経験した。本邦では今回調査した限りで

〔昭和51年2月14日 第263回関東地方会推薦〕

は報告が見当らない。

症 例

患者： 66才，主婦。

家族歴： 父が53才で胃癌で死亡。兄に慢性胃炎，弟に胃潰瘍がある。

既往歴： 16才右湿性胸膜炎，25才から60才まで気管支喘息，38才低血圧といわれ，50才虫垂炎，なお閉経は49才である。

現病歴： 昭和50年9月5日鼻出血があり約30分で止血した。しかし同月中に鼻出血が5～6回つづいた。10月3日また鼻出血があつたので，某院耳鼻科を受診し，内科受診をすすめられて来院，昭和50年10月6日当科へ入院した。

入院時現症： 身長144.5cm，体重46.5kg。前胸部・左右上下肢に紫斑を認めた。脈拍80，整。血圧120/54。眼瞼結膜貧血著明，眼球結膜に黄疸なし。舌は萎縮状。口唇，爪にチアノーゼなし。甲状腺ふれず，頸部腋窩などリンパ節を触知せず。肺肝境界第6肋間，心尖部に収縮期雑音を聴取した。腹部は平坦，回盲部に手術痕あり。鼓腸，デンファンス，腫瘤など異常所見なし。肝，脾，腎はふれず。四肢の運動障害なく，腱反射正常で，病的反射はなかつた。両下肢の知覚は，振動覚の減弱の他は特に異常なかつた。軽度の浮腫を下肢に認めた。

入院時検査成績： 血液検査の結果は表1に示すごとく，再生像に乏しい高度の大球性高色素性貧血があり，血小板も減少した。末梢血液塗抹標本では赤血球の大小不同変形症が目立ち，少数の赤芽球を認め，好中球核の過分葉を証明したほか，形質細胞を散見した。

骨髓には多数の巨赤芽球と少数の巨大後骨髓球を認め，さらに形質細胞の増加を認めた（表1）。形質細胞百分比は10.8%であるが，分布が不規則で集合する傾向がみられ，個々の形態をみると一般に大型で，核は大きな核小体を1個有し，クロマチン核網は繊細で，しばしば多核のものを認めるなど，強い異型性が目立つた（図1）。

表2はその他の一般検査成績で，主な異常は血

表1. 血液像ならびに骨髓像

血 液 像		骨 髄 像	
赤血球数	150万/mm ³	有核細胞数	18.0万/mm ³
ヘモグロビン	6.8g/u	百分比	
ヘマトクリット	20%	骨髓芽球	0.2%
MCV	133fl	好中性前骨髓球	2.4
MCH	45pg	好中性骨髓球	6.0
MCHC	34%	好中性後骨髓球	6.0
網赤血球	24%	好中性粒状核球	11.0
血小板数	9.1万/mm ³	好中性分葉核球	17.2
白血球数	4100/mm ³	好酸球	0.8
白血球百分比		好塩基球	0
桿状核好中球	6%	単 球	2.6
2分葉核好中球	11	リンパ球	3.6
3分葉核好中球	12	形質細胞	10.8
4分葉核好中球	11	細網細胞	1.2
5分葉核好中球	3	前赤芽球	1.0
6分葉核好中球	1	青染性正赤芽球	2.6
好酸球	7	多染性正赤芽球	9.6
好塩基球	1	正染性正赤芽球	6.2
単 球	6	青染性巨赤芽球	5.0
リンパ球	42	多染性巨赤芽球	8.8
赤芽球	(+)	正染性巨赤芽球	5.0
形質細胞	(+)	M/E	1.62

図1. 骨髓標本にみられた異型形質細胞と巨大後骨髓球

沈促進，尿蛋白強陽性 および血清LDH上昇であつた。凝血学的には異常所見がなかつた。

表3は巨赤芽球性貧血にかんする検査成績で，血清ビタミンB₁₂は100pg/ml以下に低下，尿中メチルマロン酸排泄は明らかに増加し，L-バリン負荷によりいつそう増量し，ビタミンB₁₂欠乏の存在が明らかとなつた。一方，血清葉酸は正常値，ヒスチジン負荷試験の結果も陰性で，葉酸欠乏は否定された。次に，ビタミンB₁₂単独投与によるSchillingテストは24時間尿中排泄率3.6%と低値を示し，血清抗胃抗体の検索では内因子抗体，壁

表2. 一般検査成績

尿		血清生化学	
蛋白	(++)	総ビリルビン	0.8mg/dl
糖	(-)	GOT	27mu/ml
ウロビリノーゲン	正常	GPT	9mu/ml
沈 渣	異常なし	alk-P-ase	65mu/ml
Bence Jones 蛋白	(+)	LDH	515mu/ml
糞 便		Na	142mEq/l
潜血反応	(-)	K	4.4mEq/l
虫 卵	(-)	Cl	101mEq/l
		Ca	9.1mg/dl
血沈(1時間値)	86mm	P	4.5mg/dl
		鉄	99γ/dl
出血性素因にかんする検査		TIBC	266γ/dl
Rumpel-Leede現象	(++)	尿酸	3.8mg/dl
出血時間	3分30秒	尿素窒素	16mg/dl
Ca再時間	89秒	クレアチニン	0.8mg/dl
プロトロンビン時間	11.3秒		
PTT	46秒		
フィブリノーゲン	289mg/dl		

総蛋白	7.3g/dl	免疫グロブリン
アルブミン	57.3%	IgG 1000mg/dl
α ₁ -グロブリン	2.5%	IgA 1040mg/dl
α ₂ -グロブリン	5.7%	IgM 15mg/dl
β-グロブリン	10.2%	
M蛋白	10.2%	
γ-グロブリン	14.1%

図2-1. 血清および尿蛋白像

表3. 巨赤芽球性貧血にかんする検査成績

血清ビタミンB ₁₂	98pg/ml
血清葉酸	14.6ng/ml
尿中メチルマロン酸	
負荷前	97mg/日
L-バリン負荷後	165mg/日
ヒスチジン負荷試験	
尿中FIGLU	10mg/dl
尿中ウロカニン酸	10mg/dl
Schilling テスト	
内因子 (-)	3.6%
血中抗胃抗体	
壁細胞抗体	(+)
内因子抗体	(+)
胃液検査(ヒスタミン法)	
遊離塩酸	(-)
内因子活性	(-)
胃透視および胃内視鏡	萎縮性胃炎

細胞抗体のいずれも陽性、さらに胃液中の内因子活性欠如を証明した。すなわち、本症例のビタミンB₁₂欠乏は内因子欠如によることが明らかとなつた。

血清蛋白の分析結果は図2に示すごとく、血清総蛋白は正常であるが、電気泳動によりslow β域にM蛋白らしい峰を認め、免疫電気泳動によりこのパラプロティンはIgA-Kと判明した。免疫グロブリン定量の結果は、IgAが明らかな増加を示し、他方、IgGは正常下界、IgMは明らかに減少を示した。尿中にはK型Bence Jones蛋白を検出、尿蛋白の1日排泄量は0.9~1.8gであつた。なお、全身骨格系をX線学的に調べたが、骨融解像は証明されなかつた。

血清免疫電気泳動

尿免疫電気泳動

図2-2. 血清および尿の免疫電気泳動

経過： 11月13日、SchillingテストのためビタミンB₁₂ 1000μgを注射したところ、一過性の弱い網赤血球増加反応を呈したのち、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇に転じた。以後、ビタミンB₁₂注射を1回追加したのみで12月3日に退院したが、翌

図 3. 経過

51年1月12日外来受診時にはヘモグロビン濃度が10 g/dlを超えていた。続いて、ビタミンB₁₂ 1日1500 µgを経口的に連用したが、ヘモグロビン濃度は11 g/dlには達しなかつたため、4月よりビタミンB₁₂ 1回500~1000 µgを月1~2回注射、さらに一時は隔日に注射を反復した。しかし、ヘモグロビン濃度はいぜんとして11 g/dl前後のまま2年余を経過、今日に及んでいる。また、白血球は終始3000~4000と少なく、血小板もビタミンB₁₂に反応を示さず、2~8万を動揺している(図3)。一方、単クローン性免疫グロブリン血症の経過であるが、血清蛋白電気泳動では常にslow β域にM峰を証明、免疫電気泳動像も初診時と変りがない。免疫グロブリンの経時的変動は図3のごとくで、IgAはビタミンB₁₂投与開始後に減少し、ほぼ600~800 mg/dlのレベルに維持され、他方、IgGはビタミンB₁₂療法開始後に上昇に転じ、変動域はおよそ500~2000 mg/dlと広いが、初診時に比べ高値を呈している。IgMの変動もIgGと類似の傾向を示したが、常に低値である。尿中Bence Jones蛋白はビタミンB₁₂療法開始後も陽性にとどまり、初診後1年を経過したところ一時陰性を呈した時期があつたが、その後再び陽性に転じ、現在

に至っている。

なお初診から約1年後に実施した骨髓検査では、形質細胞百分比は11%と変わらず、形態学的にはやはり強い異型性が認められた。一方、巨赤芽球、巨大後骨髓球などのビタミンB₁₂欠乏を物語る所見は完全に消失していた。この時期にも、X線学的に骨融解像は証明されなかつた。

考 案

本症例の診断について、諸検査成績から悪性貧血は問題がないところであるが、単クローン性免疫グロブリン血症を悪性と断定するのは、はばかれる。すなわち、IgA以外の免疫グロブリンの著減所見を欠き、IgAパラプロティン量が比較的少なく、しかも2年余の経過観察中増量する気配を認めず、骨融解像が証明されないなど、多発性骨髓腫としては非定型的な諸特徴を有しているからである。

しかし、骨髓の形質細胞は、百分比が約10%にすぎなくても、その大多数が著しい異型性を呈し、尿中Bence Jones蛋白がほとんど常に陽性である事実は、多発性骨髓腫の診断を支持する。さらに、ビタミンB₁₂療法による貧血の回復が不完全で、白血球減少症および血小板減少症が改善し

表4. 悪性貧血と単クローン性免疫グロブリン血症の合併例

悪性(骨髄腫)	発表年代	性	M蛋白	I-鎖	M蛋白 発見年令	シリング 試験	無胃酸 症	血中自己抗体	骨変化
Larsson	1962	F	G	ND	69	+	+	ND	-
		M	G	ND	77	+	ND	ND	+
		F	G	ND	87	-	+	ND	-
Fraser	1969	F	G	λ	68	+	+	GPC(±)IF(±)	+
Gomez	1970	F	A	K	43	+	+	ND	+
Hruicirz	1970	M	A	K	67	+	+	GPC(+)IF(+)	-
良 性									観察年数
Larson	1962	M	M	ND	54	ND	+	ND	6
		F	A	ND	79	+	+	ND	2
		F	G	ND	68	-	ND	ND	1
Waldenström	1964	F	G	ND	67	+	+	ND	7
Bichel	1964	F	G	ND	68	ND	+	ND	16
van Dommelen	1964	F	M	ND	86	-	+	ND	
Axelsson	1966								
		F	G	ND	67	ND	ND	ND	
		M	G	ND	74	ND	ND	ND	
Hallen	1966	F	A	ND	65				
		F	A	ND	81				
		G	ND						
Conn	1968		G	ND					4
Cooke	1969		G	ND					
Kjeldsen	1969	M	G	K	73	+	+	ND	
Ginsberg	1970	F	G	K	43	+	+	ND	
Selroos	1973	M	G	K	78	+		GPC(+)	2
Burner	1976	M	A	K	69	+	+	GPC(-)IF(-)	
		M	M	ND	66	+	+	GPC(+)IF(+)	11
Present case	1978	F	A	K	66	+	+	GPC(+)IF(+)	2

F: 女 M: 男 ND: 未検 GPC: 抗胃壁細胞抗体 IF: 抗内因子抗体

ない点も、骨髄において悪性増殖過程が進行していると考えた方が説明をつけやすい。

良性単クローン性免疫グロブリン血症の最終的診断は、定義上、長年月の経過を追跡して始めて可能なわけで、現在のところ進行性を欠くとはいえず、悪性徴候をいくつか備えた本症例において、良性の診断を下すのは控えるべきである。本症例では多発性骨髄腫への進展が強く予測されるが、さし当つては、単クローン性免疫グロブリン血症というにとどめておくのが最も妥当と考察される。

悪性貧血と単クローン性免疫グロブリン血症の合併は、1954年Mandema⁴⁾によつて報告されているが、この論文には詳細な記載を欠いており、両病態の合併を最初に詳しく論じたのはLarsson⁵⁾である。彼は悪性貧血と多発性骨髄腫の合併6例および良性単クローン性免疫グロブリン血症の合併3例、計9例を集めているが、その中には悪性貧血の疑診例も含まれている。その後、かかる合併

症例の報告が散発的にみられ、文献上渉猟しえた症例を、悪性⁶⁾⁷⁾⁸⁾と良性単クローン性免疫グロブリン血症⁹⁾別にまとめると、表4のごとくである。

血清M蛋白の出現率は加齢とともに上昇し、60才以上では、本邦で1%¹⁰⁾、スウェーデンでは2%¹¹⁾の頻度で検出されるという。またこの年齢層には悪性貧血が好発することを考え合せると、多発性骨髄腫はともかく、良性単クローン性免疫グロブリン血症を伴う悪性貧血の報告例数は意外に少ない。しかし良性単クローン性免疫グロブリン血症は通常無症状であり、また悪性貧血患者において常に血清M蛋白の検索が行なわれるとは限らないため、見逃がされていることを考慮しなければならない。したがって、この合併を両疾患が偶然同一個体に発生した結果にすぎないと片附けずに、病因論上の関連について考察を試みるべきであろう。

第一に、悪性貧血が単クローン性免疫グロブリ

ン血症のいずれか一方が、他方の原因となるのではないかという点については、発症の順序が手掛りとなろう。ところが、文献上では悪性貧血の経過中に血清M蛋白が出現した例、逆に単クローン性免疫グロブリン血症が先行した例、さらに本例の如く両者が同時に発見される場合もあり、一定の順序はみられない。ところで、悪性貧血患者における血清M蛋白の出現率が、一般人に比べ高いという報告は見当たらないが、一方血清M蛋白陽性者間では、一般人に比べ、悪性貧血の発生率が高いのではないかと唆する報告⁹⁾がある。したがって、単クローン性免疫グロブリン血症を基に悪性貧血が発生する機転を考えさせるが、結論をうるには広範なる疫学的調査を必要としよう。

第二に、悪性貧血と単クローン性免疫グロブリン血症が共通の原因に基づく可能性はどうかという点である。悪性貧血を自己免疫性疾患とみなす学説があり、一方、血清M蛋白は免疫機構に生じた異常の表現の一つであると理解される。血清M蛋白は、慢性関節リウマチ、SLE、多発性動脈炎などの自己免疫疾患に伴って出現することが知られている。悪性貧血が自己免疫疾患の範疇に入るのであれば、両疾患が合併しても不思議はないことになる。免疫装置に生じた何んらかの欠陥が、一方では悪性貧血を、他方では血清M蛋白の発生をうながしたと説明することになるが、その欠陥の本態は不明といわざるをえない。

最後に、本例では悪性貧血に対すビタミンB₁₂療法によつて、血清免疫グロブリン濃度に一見変化を生じたように思われる。すなわち、IgGおよびIgMの増加とIgAの減少である。Selroosら¹²⁾は11例の悪性貧血患者について治療前後の免疫グロブリンを測定し、治療によつてIgGおよびIgMが増加し、IgAは減少したと報告している。もつとも、いずれも正常範囲内の変動にとどまつており、しかも変動幅も狭く、平均してIgG 50mg/dl, IgA 38mg/dl, IgM 7mg/dlの増減にすぎない。われわれの症例では、Selroosらの観察と、本質的には同一の傾向を呈したのであるが、変動幅がかなり大きいように思われる。本症例のごとくビタミンB₁₂投与前に各免疫グロブリンが増加、もしくは減少している場合には、治療の影響が誇張されるため

かも知れない。本例の単クローン性免疫グロブリン血症の本態が悪性であるとすれば、ビタミンB₁₂が腫瘍性IgA産生クローンの細胞増殖を阻止したと解釈され、興味深く思われるが、この点にかんしては、さらに今後の経過追跡の必要がある。

結 語

悪性貧血にIgA K型単クローン性免疫グロブリン血症を合併した66才の女性例を報告した。2年余にわたつて経過観察中であるが、骨髓腫と断定出来ないが、悪性と考えられる所見をいくつか有している。

文 献

- 1) Pedersen AB and Mosbech J: Morbidity of pernicious anaemia. *Acta Med Scand* 185: 449, 1969.
- 2) 人口動態統計。厚生省大臣官房統計調査部編、厚生統計協会、1975.
- 3) Waldenström J: *Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Grune and Stratton, New York, 1970.
- 4) Mandema E and Wildervanck LS: La maladie de Kahler (Myélomes multiples) chez deux sceurs. *J Génét Hum* 3: 170, 1954.
- 5) Larsson SO: Myeloma and pernicious anemia. *Acta med Scand* 172: 195, 1962.
- 6) Fraser KJ: Multiple myeloma and pernicious anemia. *Med J Aust* 56: 298, 1969.
- 7) Gomez AF and Hurley JB: Multiple myeloma and pernicious anemia. *West Virginia Med J* 66: 38, 1970.
- 8) Hrnčir Z, et al: Coincidence of pernicious anemia and IgA-K myeloma. A clinical model of the relation between autoimmune disease and tumour from immunocomponent tissue. *Neoplasma* 17: 197, 1970.
- 9) Burnier E, et al: Nonmalignant monoclonal immunoglobulinemia, pernicious anemia and gastric carcinoma. *Amer J Med* 60: 1019, 1976.
- 10) Takatsuki K: Plasma cell myeloma and related diseases in Japan: Clinical and immunochemical studies on M-components. *Acta Haematol Jpn* 31: 636, 1968.
- 11) Axelsson U, et al: Frequency of pathological proteins (M-component) in 6995 sera from an adult population. *Acta med Scand* 462: (suppl) 1: 1966.
- 12) Selroos O and von Knorring J: Immunoglobulins in pernicious anemia (including a report on a patient with pernicious anemia, IgA deficiency and M-component of Kappa type IgG). *Acta med Scand* 194: 571, 1973.