二つの異なるMたんぱくを認める

IgG (K) 型多発性骨髄腫の 1 例

横須賀共済病院内科

高山 重光[◇] 木嶋 祥麿 笹岡 拓雄 金山 正明

A CASE OF MULTIPLE MYELOMA WITH TWO IgG(K) M PROTEINS

Shigemitsu TAKAYAMA, MD, Yoshimaro KIJIMA, MD, Takuo SASAOKA, MD
and Masaaki KANAYAMA, MD

The Department of Internal Medicine, Yokosuka Mutual Aid Hospital

概要 とともにIgG (κ) である二つの異なつたMたんぱくを認めるまれな多発性骨髄腫の1例を経験した。Mたんぱくの生化学的検索について述べるとともに、若干の文献的考察を行なつた。症例は77才。食欲不振、腎機能障害にて当科を受診。セルロース・アセテート膜電気泳動上2峰性のM peakを認め、精査のため入院。入院時、血圧166/99mmHg、表在リンパ節は触知されない。二つのM peakはslow γ位とfast γ位にみられた。免疫電気泳動上IgG (κ) に2本のM bow、さらにκ鎖のβ位に1本のM bowとα位に1本沈降線を認めた。IgG 2940mg/dl, IgA, IgMは低値。骨髄像にて骨髄腫細胞31.4%、尿中Bence Jonesたんぱく陽性。骨X線像で、骨打ち抜き像は認められなかつた。以上より多発性骨髄腫と診断した。血清寒天ゲル電気泳動で、fast γ位のMたんぱくは2本のM bandに分離したが、メルカプトエタノール処理で1本となり、同処理でκ鎖α位の沈降線は消失した。ゲル透過7 S分画の免疫電気泳動にて、IgG (κ) に明瞭な2本のM bowを認め、これらのM bowはspurを形成していた。熱処理後血清の電気泳動で、fast γ位のM peakはα位に移動した。以上より、MたんぱくはIgG (κ) に二つ (slow γ, fast γ)、およびκ型Bence Jonesたんぱくと判明し、IgG (κ) のslow γ, fast γのMたんぱくは、互いに異なるものと考えた。さらに、fast γのMたんぱくおよびBence Jonesたんぱくのそれぞれに重合体も存在すると考えた。

はじめに

今日、血清中にMたんぱくを有する疾患は多数知られている。なかでも多発性骨髄腫は代表的な存在であり、本邦でもすでに多数例が報告されているが、そのほとんどはMたんぱくが1種であつて、二つ以上の異常たんぱくを有する例はきわめて希である。このような症例はただ単に希であるばかりでなく、免疫グロブリン産生機構へのアプローチという点からも興味ある存在として、種々の検索が行なわれてきた。

今回著者らは、電気泳動上2峰性のM peakを

認めた77才女性について検討する機会を得たので、この症例の概要およびMたんぱくについての生化学的検索結果を述べるとともに、若干の文献的考察を行なつた。

症 例

患者： 77才、家婦。

主訴： 食欲不振。

家族歴： 特にない。

既往歴： 特にない。

現病歴： 昭和46年頃より、高血圧のために近医に通院していた。昭和53年1月、食欲不振出現。他院にて血液生化学検査で、BUN 43mg/dl、クレアチニン2.5mg/dlの結果から腎機能障害を指

摘され、同年2月当科外来受診。血圧165/95mmHg、身体所見に異常を認めなかつた。尿たんばく(++)。BUN 19mg/dl、クレアチニン1.5mg/dl。セルロース・アセテート膜電気泳動上で二つのpeakが認められ、精査のため2月23日当科に入院した。

入院時現症： 体格小（身長145.5cm、体重47.5kg）、栄養中等、体温36.6°C、呼吸数17/分、整、脈拍72/分、整、血圧166/90mmHg、左右差はない。貧血、黄疸、浮腫はなく、表在性リンパ節も触知されない。肺野にラ音なく、心音は清で心雑音は認められない。腹部は平坦、軟で、肝・腎・脾はいずれも触知しない。神経学的な諸検査では異常所見を認めない。

入院時検査成績（表1）： 血沈は1時間値50mm。末梢血液像にて中等度の正球性正色素性の貧血を認めた。尿所見では、1日のたんばく量は約2gで、加熱法によるBence Jones (BJ) たんばくは陽性であつた。セルロース・アセテート膜電気泳動による血清たんばく像では、 γ 位に二つ

血清		尿	
総蛋白	7.0g/dl	Alb	7.6%
Alb	43.4%	α_1 glob	1.2%
α_1 glob	4.4%	α_2 glob	
α_2 glob	11.5%	β glob	90%
β glob	8.1%	γ glob	1.0%
γ_1 glob	24.6%		
γ_2 glob	7.6%

図1. セルロース・アセテート膜電気泳動

のM peakを認めた。また尿では、 β 位に一つのM peakを認めた（図1）。血清学的検査では異常は認められなかつた。血液生化学では、クレアチニンが軽度上昇し、腎機能検査にて、PSP試験、最大尿濃縮能、クレアチニンおよびPHAクリアランスがいずれも低下を示した。免疫グロブリンでは、IgGが2940mg/dlと高値を示し、IgA、IgMは低値であつた。胸骨骨髓像の所見では、有核細胞数の減少を認め、やや大型で好塩基性の低い骨髓腫細胞が31.4%みられた。全身骨X線像では、いわゆる骨打ち抜き像、骨融解像、骨破壊像などは認められなかつた。

入院後経過（図2）： X線写真上骨打ち抜き像、骨融解像などの骨変化はみられなかつたが、血清中に異常たんばくが存在していたこと、この

表1. 入院時検査所見

血沈	50mm (1h)	T-bil	0.2U
末梢血液像		TTT	0.2U
RBC	273×10 ⁴	ZTT	5.6U
Hb	8.0g/dl	クレアチニン	1.5mg/dl
Ht	24.6%	BUN	18mg/dl
Ret	12‰	尿酸	5.5mg/dl
WBC	6000	Na	141mEq/l
St	19%	K	3.4mEq/l
Seg	30%	Cl	100.2mEq/l
E	3%	Mg	1.6mEq/l
B	3%	Ca	4.5mEq/l
Mo	4%	無機リン	3.3mg/dl
Ly	41%	総コレステロール	212mg/dl
Plt	33.2×10 ⁴	空腹時血糖	88mg/dl
尿所見		腎機能検査	
たんばく	2.0g/d	Ccr	33.3l/d
糖	(-)	CPAH	48ml/min
ウロビリノーゲン	(±)	PSP	5.7%(15')
潜血	(-)		29.6%(total)
沈渣	異常なし	最大濃縮能	305mOsm/l
Bence Jones たんばく (+)		免疫グロブリン定量	
血清学的検査		IgG	2940.0mg/dl
CRP	(+)	IgA	44.0mg/dl
ASLO	<50 TU	IgM	44.0mg/dl
RA	(-)	IgD	<0.1mg/dl
血液生化学		骨髓像	
GOT	15U	有核細胞数	1.1×10 ⁴
GPT	7U	骨髓腫細胞	31.4%
Alk-P-ase	7.7KAU

図2. 入院後経過

異常たんぱくは免疫電気泳動法にてMたんぱくと診断されること、IgMが著明に増加してほかの免疫グロブリンの抑制がみられたこと、骨髄中に骨髄腫細胞が増加していたこと、また尿中にBJたんぱくが陽性であつたことなどより、本症例を多発性骨髄腫と診断した。第71病日からcyclophosphamide 100mg/d, prednisolone 40mg/dにて治療を開始したが、心窩部痛の出現をみたためcyclophosphamide単独投与にて治療を続行した。セルロース・アセテート膜電気泳動上で、fast γ , slow γ 位のM・peakはともに低下を示した。継続的に測定した免疫グロブリン定量にてIgGは減少した。しかし、IgA, IgMは有意な変化を示さなかつた。なお、腎生検の所見では、糸球体の硝子化、尿細管腔の拡大、上皮萎縮、間質の線維化と細胞浸潤などがみられ、直腸生検では、ごく軽度の非特異的大腸炎の像がみられたが、このいずれにもアミロイドの沈着はみられなかつた。

Mたんぱくの検索

免疫電気泳動： ペーリング・ベルケ・ヘキスト社製の抗血清を用いて、患者血清および尿に含まれる免疫グロブリンの検索を行なつた。血清では、抗IgG抗体に対してfast γ 位とslow γ 位の2カ所にM bowを認めた。さらに抗 κ 鎖抗体に対しては、抗IgG抗体にみられたM bowに対応する位置および β 位にM bowを認め、 α 位にも1本、計4本の沈降線が認められた(図3)。さらに詳細にみると、slow γ 位とfast γ 位のM bowはspurを形成しており、これは特に抗Fab抗体に対して著明であつた。一方、尿では β 位に抗 κ 鎖抗体、抗Fab抗体に対してM bowを認め、抗IgG抗体、抗 κ 鎖抗体、抗Fab抗体および抗Fc抗体に対して、fast γ 位で血清のM bowと同じ位置に沈降線を認めた。

以上より、患者血清においてみられたセルロース・アセテート膜上の二つのM peakは、ともにIgG (κ)の異常な増加によるものと考えられる。さらに血清中には、 α ~ β 位に位置する κ 型BJたんぱくも存在することが確認された。

血清の免疫電気泳動

血清および尿の免疫電気泳動

C 正常血清 PS 患者血清 PU 患者尿

図3. 免疫電気泳動

メルカプトエタノール処理： IgG (κ) が二つのM peakを形成していたことから、重合体の有無を確認するために、メルカプトエタノール(ME)処理を試みた。寒天ゲルを支持体として、泳動時間1時間50分で電気泳動を行なつた。ME処理前の血清ではfast γ 位にみられたMたんぱくが2本のM bandに分離し、slow γ 位には1本のM bandのみを認めた。ME処理後の血清では、slow γ 位のM bandはまったく変化しなかつたのに対し、fast γ 位にみられた2本のM bandは1

図 5. 血清のゲル濾過像

b) 免疫電気泳動

図 4. メルカプトエタノール処理前後の血清電気泳動

本となつた (図 4 a). 同様に, ME処理前後の血清について免疫電気泳動を行なつたところ, ME処理によつて slow γ , fast γ の M bow には明らかな変化は認められなかつたが, 抗 κ 鎖抗体に対しての α 位, β 位にみられていた BJ たんぱくの沈降線のうち, α 位のは消失していた (図 4 b).

ゲル濾過および各分画の免疫電気泳動: 患者血清を, 2 × 70 cm のカラム管で, Sephadex G200

C 正常血清 P 患者血清

図 6. 血清各分画の免疫電気泳動

図7. 熱処理前後の血清セルロース・アセテート膜電気泳動

を用い、流速11ml/hにてゲル透過を行ない、OD 280nmでたんぱく濃度を測定した(図5)。図に示したごとく、A, B, C, Dの四つの分画に分けて免疫電気泳動を行なったところ(図6)、19Sに相当するA分画には、抗IgG抗体、抗 κ 鎖抗体に対してM bowの出現は認められなかった。19S, 7Sの中間分画にあたるB分画では、fast γ 位のM bowおよび κ 型BJたんぱくによる α 位、 β 位の沈降線を認めた。7S分画に相当するC分画では、slow γ , fast γ のM bowが最も明瞭にみられ、 β 位に κ 型BJたんぱくによるM bowを1本認めた。4S分画にあたるD分画では、fast γ のM bowおよび β 位に κ 型BJたんぱくによる沈降線を認めた。

熱処理： 患者血清を56°Cで30分加熱した後に、セルロース・アセテート膜を用いて電気泳動を行ない、加熱前のものと比較検討してみた。加熱後の血清では、slow γ の位のM bandはまったく変化しなかったのに対し、fast γ 位のM bandは消失し、 $\alpha \sim \beta$ 位にかけてやや幅の広いbandの出現を認めた(図7)。

考 案

本症例は、諸検査結果より多発性骨髄腫と診断された。本症例の血清中には、免疫電気泳動上IgG (κ) にfast γ 位、slow γ 位の二つのMたんぱくおよび κ 型BJたんぱくが認められたが、寒天ゲル電気泳動では、fast γ 位のMたんぱくは近接した2本のM bandを形成しており、slow γ 位の1本と合わせて計3本のM bandを認めた。ME処理を行なったところ、slow γ 位のM bandはまったく変化しなかったのに対し、このfast γ 位の2本のM bandは1本となっていた。このことは、fast γ 位にはIgG (κ) のMたんぱくおよびその重合体が泳動されていることによると解釈される。さらに、Sephadex G200による7S分画の免疫電気泳動においても、slow γ 位、fast γ 位にM bowを明瞭に認め、このM bowはspurを形成していること、および熱処理後の電気泳動では、fast γ 位のMたんぱくにのみ移動度の変化がみられたことを考え合わせると、slow γ 位、fast γ 位のMたんぱくはともにIgG (κ) に属するが、異なつた性質、構造をもつMたんぱくであると考えられる。

BJたんぱくについても同様、ME処理後の免疫電気泳動像の変化から、 α 位にみられた沈降線は、BJたんぱくの重合体によるものと考えられた。

以上の結果から、本症例の血清中には、同一のクラス(IgG) およびL鎖(κ 鎖)に属する2種の異なつたMたんぱくが存在し、さらにIgG (κ) と、 κ 型BJたんぱくのMたんぱくには、それぞれに重合体が存在することを確認し得た。

血清中に二つ以上のMたんぱくを認める症例は、Mたんぱく血症を呈する症例全体の0.5~1%とされているが^{11,12)}、本邦においてはわれわれが文献的に調べた範囲では、本症例を含めて17例の報告しかなかった。そのうちわけは、骨髄腫が10例ともつとも多く、そのほか胃癌、肝癌、悪性リンパ腫などが含まれている。そして、免疫グロブリンのクラス、およびL鎖のタイプがともに同一であるMたんぱくを複数血中に認めた症例の報

告はきわめてまれであり^{3) 4) 5)}, 本邦では小川ら³⁾ および清水ら⁴⁾が, どちらも本症例と同様に 2 種の IgG (κ) 型 M たんぱくを有する症例を報告している。

2 種以上の M たんぱくが同一症例にみられる場合, その由来については, 1) 良性本態性単クローン性高ガンマグロブリン血症を有するものに骨髄腫が合併した, 2) 2 種の異なつたクローンの腫瘍化, 3) 一つのクローンの腫瘍化で複数の M たんぱくが産生された, などの可能性が考えられるが, この点について検索を行なうことは, 免疫グロブリン産生機構にアプローチするうえで, 新たな情報をもたらす可能性が期待されるため, 欧米では詳細な検索がなされてきた。形態学的方法の面からは, 細胞形態の検討²⁾や, 標識蛍光抗体法による double staining を用いてのそれぞれの M たんぱくの局在に対する検討などが行なわれており^{2) 9) ~11)}, 近年では, 生化学的検索法として, それぞれの M たんぱくのアミノ酸分析や, さらに免疫化学的手法の導入により, M たんぱく間のイデオタイプ特異性を比較し, いくつかの異なつたクローンの腫瘍化によるものか, または, 一つのクローンが複数の M たんぱくを産生しえるかについて検討が行なわれている^{12) ~17)}。そして, その結果, 一つのクローンが複数の免疫グロブリンを産生しえるという報告が多くみられる^{8) ~11) 14) ~17)}。しかし, このような検索もほとんどが IgA + IgG のように異なつたクラスに属するか, または L 鎖のタイプが異なる M たんぱくを認める症例について行なわれたものであり, 本症例のようにクラス, L 鎖のタイプがともに同一である症例について, 詳細な検討を行なつた報告はごくわずかである。

小川ら³⁾は, IgG (κ) + IgG (κ) の症例において, 骨髄中に明らかに形態上区別しうる 2 種類の形質細胞群を認めたことから, 二つの異なつたクローンの腫瘍化を考えている。また, Goldrosen ら⁵⁾は, 骨髄腫患者の血清中に, とともに IgG (λ) である二つの M たんぱくを認め, 詳細な検索を行

なつている。それによると, この二つの M たんぱくは同じサブクラス, アロタイプに属しており, 泳動度の相違は, 一方の L 鎖における 7 個の carboxyl group によるものであろうとしている。そして, これらの M たんぱくは, 一つのクローンに由来している可能性も否定はできないが, 二つの異なつたクローンから産生された可能性が強いとしている。

本症例でも骨髄細胞を詳しく調べたが, 異なつた形質細胞群は認めることはできなかった。しかし, 二つの異なつた IgG (κ) 型 M たんぱくの存在は確認しえたと考えられ, Goldrosen らの症例のように, 二つのクローンの腫瘍化の可能性を示唆するが, 推察の域を出ない。

このような症例や, 細胞学的検索と免疫化学的検索の結果が矛盾する症例^{18) 19)}の存在は, 2 種以上の M たんぱくを有する症例の病態が単一でなく, いくつかの異なつた M たんぱく産生機序が存在することを示唆しているように考えられる。このような考えから, Sledge ら²⁰⁾は biclonal gammopathy を 3 つのカテゴリーに分類しており, 興味深い。すなわち, 1) Waldenström macroglobulinemia において, L 鎖の異なつた IgM を有するもの, 2) L 鎖は共通で異なつたクラスに属し, イデオタイプ特異性を共有する M たんぱくを有するもの, 3) L 鎖のタイプが異なるなど, まつたく無関係と思われる二つの M たんぱくを有するものである。

本症例や Goldrosen らの症例は, 上記のいずれにも属さない可能性が強いように思われる。

電気泳動上, 二つ以上の M peak, M band 等を認める症例においては, 重合体の存在や, 他のたんぱくとの結合による場合がある。これらを否定することをはじめ, その病態が多岐にわたることを考慮したうえで, M たんぱくの検索を進めるべきであろう。そうすることによつて, 今後さらに, 免疫グロブリン産生機構についての新たな知見をうることができるのではないかと考えられる。

結 語

食欲不振で来院した77才の女性を精査したところ、血清中にIgG (κ) 型の二つの異なるMたんぱくとBence Jonesたんぱく、およびその重合体を有するまれな多発性骨髄腫であることが判明した。Mたんぱくの検索結果および文献的考察を加えて報告した。

謝辞 ご校閲を頂きました東京医科歯科大学第二内科武内重五郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Axelsson V, et al: Frequency of pathological protein (M components) in 6995 sera from an adult population. *Acta Med Scand* 179: 235, 1966.
- 2) Imhof JW, et al: Monoclonal and diclonal gammopathies. *Acta Med Scand Suppl* 445: 102, 1966.
- 3) 小川哲平, 他: Polyclonal Plasmacytomaと思われる1症例. *臨床血液* 8: 485, 1967.
- 4) 清水 勝, 他: 2峰性の IgG を呈した1症例. *日血学誌* 30: 276, 1967.
- 5) Goldrosen MH et al: Structural and immunological studies of two IgGλ myeloma proteins from a single patient. *Immunochimistry* 9: 387, 1972.
- 6) Curtain CC, et al: Immuno-cytochemical localization of two abnormal serum globulins in the one bone marrow smear. *Ann Med* 13: 136, 1964.
- 7) Engle RL: Two Bence Jones proteins of different immunologic types in the same patient of multiple myeloma. *Blood* 27: 74, 1966.
- 8) Sanders JH, et al: Multiple anomalous immunoglobulins: clinical, structural and cellular studies in three patients. *Amer J Med* 47: 43, 1969.
- 9) Bouvet JP, et al: Two myeloma globulins IgG-κ and IgG-λ from a single patient (Im). *Immunology* 27: 1095, 1974.
- 10) Costea N, et al: Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subject and one cell line. *Amer J Med* 42: 630, 1967.
- 11) Rudders RA, et al: Double myeloma: production of both IgG type lambda and IgA type lambda myeloma proteins by a single plasma cell line. *Amer J Med* 55: 215, 1973.
- 12) 中村 弘: 免疫グロブリンの個特異性. *最新医学* 32: 457, 1977.
- 13) Vietta ES and Uhr JW: Immunoglobulin receptors revisited. *Science* 189: 964, 1975.
- 14) Fair DS, et al: Development of monoclonal IgA and an apparent IgG individually specific antigenic determinants among IgM, IgA and IgG. *J Immunol* 117: 944, 1976.
- 15) Fair DS, et al: Studies on IgA and IgG monoclonal proteins divided from a single patient. *J Immunol* 112: 201, 1974.
- 16) Fair DS, et al: Studies on IgA and IgG monoclonal proteins derived from a single patient. Evidence for identical light chains and variable regions of the heavy chain. *Biochemistry* 14: 5561, 1975.
- 17) Grubb AO and Zettervall OH: Immunochemical evidence for a common variable region in three immunoglobulin classes in the same individual. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 4115, 1975.
- 18) Oriol R, et al: Two myeloma globulins IgG-K and IgG-λ from a single patient: I Purification and immunochemical characterization. *Immunology* 27: 1081, 1974.
- 19) Yagi Y, et al: Monoclonal IgA and IgM in the serum of individually specific determinants between IgA and IgM. *J Immunol* 110: 335, 1973.
- 20) Sledge S, et al: Antibody differentiation: apparent sequence identity between variable regions shared by IgA and IgG immunoglobulins. *Proc Nat Acad Sci USA* 73: 923, 1976.