Cryoglobulinと pyroglobulin を伴い、肺癌を 合併した macroglobulinemia の 1 例

聖マリアンナ医科大学第一内科

山尾 久義[◇] 石田 尚志 岡崎 亘裕
畠中 宏治 大浜 永俊 星 恵子
中嶋 弘道 草刈 幸次 戸栗 栄三

A CASE OF MACROGLOBULINEMIA WITH LUNG CANCER ASSOCIATED WITH CRYOGLOBULINEMIA AND PYROGLOBULINEMIA

Hisayoshi YAMAO, MD, Masashi ISHIDA, MD, Nobuhiro OKAZAKI, MD, Kozi HATANAKA, MD,
Nagatoshi OHAMA, MD, Keiko HOSHI, MD, Hiromichi NAKAZIMA, MD,
Koji KUSAKARI, MD, and Eizo TOGURI, MD,

The First Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki

概要 患者は67才、男性。老人健診の目的で来院。全身リンパ節の腫脹、X線像上、左肺上葉の円形陰影、M-蛋白を伴う高蛋白血症が発見され入院。肺異常陰影は気管支造影上B₃基部の圧迫像と喀痰の細胞診でclass Vの所見から肺腫瘍と診断された。さらに、リンパ節の生検所見はリンパ球様細胞の浸潤が主体であり、また骨格ならびに他臓器の検索により原発性と考え、左肺上葉切除を行ない、組織学的に腺癌であることが判明した。その後X線像上再発を認め、骨転移による症状が出現し、放射線治療と抗腫瘍剤による治療を行なつたが間質性肺炎を合併し死亡。血清蛋白の検索から単クローンIgMの著増とλタイプのBence Jones蛋白が証明され、macroglobulin血症と診断した。さらにcryoglobulinとpyroglobulinが証明され、1N HCl, 1N HNO₃による酸-ゲル化試験でも陽性を呈した。精製したcryoglobulinはIgMとβ₂-lipoproteinから構成されていた。文献上肺癌とmacroglobulin血症の合併は外国では報告されているが、本邦では見当たらない。macroglobulin血症とcryoglobulinならびにpyroglobulinの併存は本邦では本症例が2例目であり、本症例に該当する肺癌合併例は最初の記載と思われる。肺癌、macroglobulin血症、cryoglobulin、pyroglobulinの併存は極めて希なものであり、異常蛋白血症の病態を解明する上で貴重な症例と思われるので、臨床所見、臨床経過ならびに検査成績に剖検所見を加えて報告する。

はじめに

血清を低温で保存しておくくと白色の沈殿が生じ、37℃に加温すると消失する異常蛋白は1933年にWintrobe¹⁾らにより骨髓腫患者の血清で発見さ

れ、1947年Lerner²⁾らによつてcryoglobulinと命名された。cryoglobulinは希でなく、特に症候性と呼ばれるものは種々の疾患について報告されている³⁾⁴⁾。一方、56℃で血清凝固を示す現象は1898年Ellinger⁵⁾により骨髓腫患者の血清で見出され、MartineとMathieson⁶⁾によりpyroglobulinと命

〔昭和51年5月8日 第265回関東地方会推薦〕

名された。pyroglobulinは希な異常蛋白で血清梅毒反応の際、補体の不活化操作時に偶然見出されることが多い。1972年青木⁷⁾らの集計によれば、文献上では外国および本邦で併せて40数例の報告があるのみである。pyroglobulinとcryoglobulinの併存例は外国に4例、本邦に3例を認めるのみである。今回、pyroglobulinとcryoglobulinを同時に認め、肺癌を合併したmacroglobulinemiaを経験したので、剖検を含めた検索結果について検討

し、報告する。

症 例

患者： 67才、男性。

職業歴： 地方官吏、退職後、電気器具店々員。

主訴： 易疲労感、食欲不振、体重減少、労作時呼吸困難。

既往歴： 昭和2年（20才）両側単径部リンパ節の腫脹が起こり、梅毒と診断され、リンパ節摘出術および放射線治療をうけたが詳細は不明であ

表1. 入院時検査成績 (I)

末梢血検査	RBC	3.93×10 ⁶ /mm ³	血清・免疫学検査	CRP	(-)
	Hb	13.4 g/dl		RAテスト*	(-)
凝固検査	Ht	33.5 %		STS	測定不能
	Retic	5 %		TPHA	(+)
血 液 生 化 学 検 査	Plate	410×10 ⁴ /mm ³		FTA-abs	(-)
	WBC	7400		VDRL	(-)
凝 固 検 査	St.	16		LE test	(+)
	Seg	30		抗核抗体	(+)
血 液 生 化 学 検 査	Eo	1		ASO	12 TU
	Baso	0		β ₁ -Cgl	83 mg/dl
血 液 生 化 学 検 査	Lymph	41		IgG	2300 mg/dl
	Mono	12		IgA	94 mg/dl
血 液 生 化 学 検 査	Rouleaux formation	(+)		IgM	1700 mg/dl
				IgE	520 U/ml
血 液 生 化 学 検 査	出血時間	4分30秒		Coombs test D	(+)
	Ca 再加時間	1分50秒		I	(-)
血 液 生 化 学 検 査	プロトロンビン時間	12.8 秒		* 補体を不活化せずに施行	
	部分トロンボプラスチン	43.2 秒			
血 液 生 化 学 検 査	フブリノーゲン	360 mg/dl			
血 液 生 化 学 検 査	血清総蛋白	9.6 g/dl	尿 沈 査	蛋 白	0
	α ₁	4.34		糖	0
血 液 生 化 学 検 査	α ₂	2.0		クロビリノーゲン	(+)
	β	6.1		B-J 蛋白*	異常なし
血 液 生 化 学 検 査	r	25.0		* 免疫電気泳動法にて施行	
	Sia test	(-)			
血 液 生 化 学 検 査	Cryoglobulin	(+)	腎 機 能	PSP	15分 16.7 %
	Pyroglobulin	(+)			120分 61.4 %
血 液 生 化 学 検 査	TTT	5.2		24時間 Ccr	74 L/day
	ZTT	19.4			
血 液 生 化 学 検 査	M.G.	8	骨 髄 像	有核細胞数	12.6×10 ⁴ /mm ³
	GOT	20 KU		Lymphoid	45.6 %
血 液 生 化 学 検 査	GPT	21 KU		and/or Lymphocyte	
	LDH	315 WU		plasma Cell	4 %
血 液 生 化 学 検 査	Al-P	6 KAU		不明細胞	1 %
	r-GTP	17 IU			
血 液 生 化 学 検 査	BUN	16.5 mg/dl	喀 痰	結 核 菌 塗抹	(-)
	クレアチニン	1.1 mg/dl		培養	(-)
血 液 生 化 学 検 査	尿酸	7.8 mg/dl		細胞診	class V
	T-cho	100 mg/dl			
血 液 生 化 学 検 査	Tryglyceride	146 mg/dl	そ の 他	心 電 図	正常範囲
	Electrolyts	正常範囲		血 沈	1時間値 130 mm

る。昭和46年(64才)より高血圧症の治療をうけていた。

家族歴： 父親は63才で死亡。母親は戦災で死亡、同胞6名、1名は戦死、2名は死亡しているが病名は不詳、子供3名健在。

現病歴： 昭和42年(60才)頃、両側頸部および左腋窩リンパ節の腫脹に気付いたが、自発痛、圧痛等がないため、放置しておいた。しかし、この頃より労作時呼吸困難を感じたという。その後リンパ節は徐々に増大した。昭和46年(64才)頃より食欲不振、昭和48年(66才)頃より体重減少が起こった。昭和49年(67才)9月に老人検診で当科外来を受診し、全身リンパ節腫脹、胸部レントゲン写真で左上肺野のcoin lesion、高蛋白質血症を指摘され、精査のため入院した。

初回入院時現症： 身長159cm、体重52kg、体温36.0℃、脈拍86/分、血圧140/82mmHg。リンパ節は頸部、腋窩部、単徑部に両側性に小豆大から拇指頭大のものを1～数個触知した。両側肘部尺骨側の屈側に小指頭大の腫瘤を触知した(後に生検にてリンパ節と判明した)。これらはすべて弾性硬で皮膚または皮下組織との癒着、圧痛、発赤はなかった。右鎖骨中線で表面平滑な辺縁、鋭な肝を1横指触知した。脾は2横指触知。眼底は軽度の静脈怒張を認めた。胸部、腹部には特記すべき所

見を認めず、神経学的にも異常は認めなかった。

入院時検査所見(表1, 2)

表に示す如く、血清総蛋白の増加、M-蛋白による β -globulinの増加、IgMの著明な増加、膠質反応の軽度増加を認めた。尿中には免疫電気泳動により、Bence-Jones蛋白が検出された。赤血球の連鎖形成は著明であり、血沈は高度に亢進していた。CRPとRA共に陰性、LE test、抗核抗体は陽性を示した。血清梅毒反応は再三施行したが、補体不活化操作を行なうと血清の異常凝固が起こり、判定不能であつた。骨髓穿刺ではリンパ球様細胞が45.6%を占め、形質細胞は4%で図4に示すような典型的なgrape cellも認められた。腎機能検査は異常を認めなかった。胸部レントゲン写真で左上肺野に直径1.5cmのcoin lesionを1個認め、気管支造影でB₃の基部に腫瘤による圧迫が認められた。喀痰細胞診でclass Vであつた。全身骨レントゲン写真でC₅₋₆間の狭少と骨棘の形成を認めたが、頸椎の断層撮影でも転移は認められず、変形性頸椎症と診断した。静脈性腎盂撮影、バリウム注腸造影でも異常は認めなかった。胃透視および内視鏡検査で胃前庭部にU1 IIの潰瘍と糜爛があつた。肝および脾シンチグラムにて軽度の腫大を認めたが、陰影欠損等はなかった。全身骨シンチグラム、Ga-citrateを用いた腫瘍シンチ

表2. 入院時検査成績(Ⅱ)

レントゲン検査	胸部 X 線写真	左上葉に1.5 cmの coin lesion
	気管支造影	B ₃ 基部にリンパ節の腫大によると思われる圧迫像 coin lesion と気管支との関係は不明
	全身骨 X 線写真	頸椎 C ₅₋₆ 間の狭少と骨棘の形成
	胃透視	胃角部から前庭部の壁硬化像
	注腸造影	横行結腸に憩室を認める
核医学検査	腎盂撮影	異常を認めず
	全身骨シンチグラム (^{99m} Tc-Diphosphate)	異常を認めず
	腫瘍シンチグラム (⁶⁷ Ga-Citrate)	同上
	肝・脾シンチグラム (^{99m} Tc-Sn Colloids)	共に軽度の腫大を認めるが、cold nodule および hot nodule は認めない
	リンパ節シンチグラム (¹⁹⁸ Au-Colloids)	腹・腰部のリンパ節の異常は認めない

図 1. 電気泳動ならびに免疫電気泳動

グラムでも異常はなかった。右腋窩部、単径部のリンパ節生検標本はhyperplastic lymphadenopathyで転移は認められず、全身のリンパ節の腫脹と肺のcoin lesionは直接関係ないと判断した。ツ反は陰性であった。

入院後経過： 昭和49年12月13日左上葉切除・肺門リンパ節・左腋窩リンパ節廓清を行なった。術後診断は $T_1N_1M_0$ の腺癌であった。術後左前腕部から手指に異常知覚および運動障害が出現した。昭和51年1月の骨シンチグラムで頸椎(C_{5-6})、および胸椎(Th_{11-12})、両側肋骨にhot nodulesを認めた。転移と考え、FT 207, 120mg/日、カルボコン1mg/日の経口投与を開始した。同年2月退院、外来にて経過観察を行なったが、頸椎の転移に起因すると思われる神経症状の増強と共に、胸部レントゲン写真でも左肺門部陰影の増強が起り、5月12日に再入院した。この時左腋窩部にリンパ節を2個触知したが、他のリンパ節はほぼ不変であった。気管支鏡にて気管支断端に癌の再発を認め、同年6月より頸椎および肺門部へ放射線治療を開始した。同時にサイクロフォスファミド(100mg/日)、プレドニソロン(10~20mg/日)の投与を行なった。頸椎にリアックX線300rad/日、総量6,000rad、次に肺門部に同X線200rad/日、総量1,200radを照射した後、白血球数は $1,700/mm^3$ 、血小板 $2.7 \times 10^4/mm^3$ となつたため、放射線治療と抗腫瘍剤の投与は中止した。プレドニソロンの増量、輸血により末梢血所見の改善を認めたにもかかわらず、放射線照射によると考えられる両側上〜中肺野の間質性肺炎を併発し、呼吸不全とな

図 2. クライオグロブリン

左：4°C24時間放置後、右：4°C24時間放置後37°Cで30分incubation沈殿の消失が認められた。

り、昭和50年9月5日死亡した。投与した抗腫瘍剤の総量はFT 207 39g、カルボコン130mg、サイクロフォスファミド3gであった。

血清蛋白の検索

血清蛋白は9.6g/dlと異常高値を示し、血清蛋白電気泳動で β 位にmonoclonalを思わせるpeakを認めた。免疫電気泳動でIgMの沈降線にM-bowを認め、L鎖は λ 型であった(図1)。血清ゲル化試験ではHCl, HNO_3 で陽性を示した。血清を4°Cで24時間放置すると多量の沈殿が認められ、これを37°Cで30分incubateすると沈殿は消失し、cryoglobulinが証明された(図2)。cryoglobulin除

図3. パイログロブリン

図4. Grape cell (骨髄) May-Giemza染色 (×400)

去後の血清電気泳動ではM蛋白峰の低下を認めた。生理的食塩水を用いてcryoglobulinを精製した後、分析すると組成はIgMと β -lipoproteinであることが判明した。血清を60°C30分加熱すると患者血清はゲル状となり、pyroglobulinも検出された(図3)。更にメルカプトエタノールを加えてゲル化現象への影響を調べたが、大きな変化は認められなかった。IgMは末期を除き高値を示した(図5)。手術後一時減少したが、FT 207, カルボコンではほとんど影響をうけなかった。放射線照射とサイクロフォスファミド投与ではやや増加の傾向さえ認められた。プレドニソン投与後減

図5. 治療経過と免疫グロブリン

CQ: カルボコン(1 mg/d), CPA: サイクロホスファミド(100mg/d), Pred: プレドニソン(10~30mg/d), Radiation: 放射線治療

少しているが、全身状態の悪化の影響も無視できないと考えられる、cryoglobulinは量的に変動はあったものの持続して観察されたが、pyroglobulinは昭和50年5月の時点では陰性であった。

肺切除標本の検索

左上上葉区に胸膜より約0.7cmの深さに直径1.3cmのadenocarcinoma (well differentiated, tubular)と上葉気管支幹分岐部のリンパ節に転移を認めた。また、術前の胸部レントゲン写真では発見できなかったが、肺尖後区に0.7×0.3cmのクリプトコッカス感染巣を認めた。その他、細気管支の珠数状の変化と壁の線維性増殖および造影剤の残存を認めた。腫瘍組織のIgM蛍光抗体染色は陰性であった。

リンパ節の検索

生検で得た右腋窩部、左肩胛部、左肘部屈側、および手術時に得た左腋窩部リンパ節についての検索結果は次の通りであったが、基本的にはすべて同様な所見であった。摘出した腋窩リンパ節は1.5gで、割面はやや隆起し、均一、灰白色で壊死、出血等は認められなかった。リンパ嚢胞は腫大し、細胞に富み、嚢胞間隙および被膜は細胞に富み、リンパ球ないしリンパ芽球とリンパ球様細胞の増殖と浸潤を認めた。これらの細胞はピロニ

図 6. リンパ節生検像 (H-E染色, $\times 100$) とその一部拡大 ($\times 400$)

図 7. 生検リンパ節の電子顕微鏡写真 (酢酸ウラン硝酸鉛二重染色 $\times 6000$) 濾胞間に出現した細胞は形質細胞が主体で、一部に核膜に接して膜構造の明瞭でない核内封入体 (矢印) を認める。

図8. 生検リンパ節のIgM蛍光抗体法

ン好性であつた(図6). 電子顕微鏡写真ではリンパ腔間に多数の形質細胞を認め、一部の細胞には核に接して膜構造の不明瞭な核内封入体(矢印)を認めた(図7). リンパ節の免疫蛍光抗体染色ではIgMに強く染色される細胞を多数認めた(図8).

剖検所見

剖検は、死後2時間後に行なわれた。腹部に約20cmの切開の許可しか得られなかつたため、骨の転移および中枢神経の検索は不充分であつた。

1) 肺: 左肺250g, 右肺390g, 左上葉気管支断端に肺癌の再発があり、肺門リンパ節への転移、肺野全体への散布性転移が認められた。右肺および左下肺の肺胞内に大量の分泌物があり、肺胞壁に小円型細胞の侵潤を認めた。

2) 肝: 1130g, 暗赤色, 表面平滑で、肝内に直径1.8cm以下の帯黄白色充実性の転移巣を数個認めた。グリソン鞘に小リンパ球の侵潤を認めた他は特に異常所見は認められなかつた。

3) 腎: 左腎123g, 右腎105g, 軽度の腎硬化症の所見のみで基底膜の肥厚, 内皮細胞やメサンジウム細胞の増殖, 間質の細胞侵潤は認められなかつた。

4) 骨髓: 低形成の骨髓で所々にリンパ球, あるいはリンパ球様細胞, 形質細胞の侵潤巣を認めた。

5) 脾: 245gでリンパ球あるいはリンパ球様細胞, 形質細胞の侵潤巣および一部に髄外造血

像を認めた。

6) リンパ節: 腹部および腰部リンパ節は生検リンパ節と同様な所見。

7) 心: 305g, 肥大し, 軽度~中等度の冠動脈硬化を認めた。

8) 大腸: 被覆された石灰化を伴う脂肪壊死を下行結腸付属器に認めた。

9) 副腎: 萎縮。

考 察

Pyroglobulinは希な異常血清蛋白であり, “60°C以下の加熱によりゲル化あるいは白濁凝固を示す異常免疫グロブリン”²⁶⁾である。1972年青木⁷⁾らの集計では外国, 本邦併せて44例の報告を認めるのみであつた。本邦では以後毎年2~3例の報告がみられる。cryoglobulinは本態性および種々の疾患に合併する場合があります, cryoglobulinの詳細な解析法はMelzer⁴⁾らおよびBurnett³⁾ら, その他⁹⁾の報告がある。pyroglobulinとcryoglobulinを併存する症例は1974年林⁸⁾らの集計では外国ではMartine⁵⁾ら, Merzer⁴⁾ら, Wirshafter¹⁰⁾らの4例, 本邦では渡部¹¹⁾ら, 林⁸⁾ら, 島野¹²⁾らの3例の報告がある。我々の症例は文献上8番目にあたる。これらの症例のうちmacroglobulin血症は島野¹²⁾らの報告をみるのみであるが, 剖検は行なっていない。我々の症例と島野¹²⁾らの報告を比較すると, 両者は非常に類似していた。cryoglobulinの組成はIgMと β -lipoproteinであつたが, この両者がどのような意味を持つているかどうかはまったく不明である。我々の症例の異常蛋白の分析は次の点で不充分であつた。超遠心分析による解析を行なっていないことが第一に上げられる。次に粘稠度は明らかに増加していたが, 青木⁶⁾らの報告しているような温度別の相対粘度は検討しなかつた。またpyroglobulinについて井上¹⁴⁾らはDEAE-celluloseカラムで異常蛋白を精製し, Fab部分に56°C30分の凝固因子の局在を認めたと報告しているが, この点についての追求は行なっていない。更に異常免疫グロブリンの抗体としての働きについても検討を行なっていない。治療あるいは薬物

による異常グロブリンの変動も興味ある点の一つであるが、我々の症例では手術後抗腫瘍剤の投与を続けた後に、pyroglobulinの陰性化が起こった。同様の变化は厨¹⁵⁾らによっても報告されている。しかしその機序は不明である。我々の症例が島野¹⁴⁾らの報告と異なる点の一つは癌の合併である。macroglobulin血症と腫瘍の合併は、Mackenzie¹³⁾らの報告によれば非常に高率(60%)である。腫瘍に合併して見られるmacroglobulin血症の説明としては、二つの可能性が上げられており、一つは腫瘍細胞自身によるIgM産生の可能性と、腫瘍組織周辺に現われるリンパ球を主体とする細胞による産生の可能性である。しかしいずれについても確証は得られていない。事実、彼等によればIgM蛍光抗体法による染色で、腫瘍組織は染色されないことから腫瘍がIgMを産生することは否定されている。我々の症例でもこの点について同様の結果を得ている。cryoglobulin血症と癌の合併については幾つかの報告が見られるが、pyroglobulin血症と癌の合併は1例⁹⁾報告があるのみで、癌とpyroglobulinの関係については今後の検討が必要であろう。井林¹⁶⁾らのpyroglobulinを合併する骨髓腫細胞の電子顕微鏡的検索があり、彼等は核内の250~300Åのinterchromatic granuleと胞体中に核に接する300~500ÅのVesicleが特異的所見としているが、必ずしも断定はできないようである⁹⁾。我々の症例のリンパ節の電顕写真では核内封入体がいかなる意味をもつか不明である。

結 論

Pyroglobulinとcryoglobulinを同時に認め、肺癌を合併したmacroglobulin血症を経験したので、剖検を含めた組織学的検索と異常蛋白の性質、臨床経過等について報告を行なった。本症例の提起する問題は肺癌とmacroglobulin血症の因果関係についてであり、またcryoglobulinとpyroglobulin産生の機序とその意義についてであるが、現時点ではすべて不明である。今後、同様な疾患あるいは状態を呈する症例の詳細な検討の蓄積が必要と思われる。

文 献

- 1) Wintrobe MM, et al: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull Johns Hopkins Hosp 52: 156, 1933.
- 2) Lerner AB, et al: Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin. Amer J Med Sci 214: 410, 1947.
- 3) Barnett EV, et al: Cryoglobulinemia and disease. Ann Inter Med 73: 95, 1970.
- 4) Merzer M, et al: Cryoglobulinemia, A study of twenty-nine patient. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Amer J Med 40: 828, 1966.
- 5) Ellinger A: Das Vorkommen des Bens-Jones'chen Körpers in Harn bei Tumoren des Knochenmarks und seine Bedeutung. Deutch Arch Klin Med 62: 255, 1898—1899. (文献 6)より引用).
- 6) Martine WJ and Mathieson DR: Pyroglobulinemia (Heat-coagulable globulin in the blood). Proc staff Meet, Mayo Clin 28: 545, 1953.
- 7) 青木紀生, 河合 忠: パイログロブリン血症—自験例の紹介と文献の考察—. 臨床血液 14: 113, 1972.
- 8) 林 英夫, 他: Pyroglobulin および cryoglobulin を伴った IgG-L 型骨髓腫 とくにその異常免疫グロブリンの物理化学的性状について. 日内会誌 63: 1080, 1974.
- 9) Zinneman HH, et al: On the nature of cryoglobulins. J Immunology 100: 594, 1968. Wager O, et al: Mixed cryoglobulinemia in infectious mononucleosis and cytomegalovirus mononucleosis. Inter Arch Allergy 34: 345, 1968.
- 10) Wirtshafter ZT, et al: Cryoproteinemia: An Immunologic Phenomenon Amer J Med 20: 624, 1956.
- 11) 渡部昭子, 清水 勝: 熱凝固, 寒冷沈降性を共に示した IgA-L 型骨髓腫蛋白. 臨床病理 18 (補冊): 186, 1970.
- 12) 島野俊一, 他: Macroglobulinemia Waldenström の 1 例. 臨床病理 13: 87, 1972.
- 13) Mackenzie MR, et al: Macroglobulinemia: An analysis of forty patients. Blood 39: 874, 1972.
- 14) 井上秀夫, 他: 高濃度の pyroglobulinemia を伴った IgG(λ) 骨髓腫の 1 例. 日内会誌 64: 1314, 1975.
- 15) 厨信一郎, 他: Pyroglobulin 血症を伴い, 家族性に発症をみた多発性骨髓腫の 1 例. 日内会誌 66: 591, 1977.
- 16) 井林 淳: Pyroglobulin. 医学のあゆみ 62: 940, 1967.