非分泌型 (IgG- κ) から非産生型を経て, 分泌型 (BJ- λ) に 変貌した特異な骨髄腫

京都第一赤十字病院第三内科

藤井 浩[◇]

京都大学医学部第一内科

加納 正

A CASE OF MULTIPLE MYELOMA WITH ALTERNATING PARAPROTEIN ; NON-SECRETORY MYELOMA (IgG- κ) CONVERTED TO NONPRODUCING MYELOMA, AND FINALLY TO SECRETORY MYELOMA (BJ- λ)

Hiroshi FUJII, MD

The Third Department of Internal Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital

Tadashi KANOH, MD

The First Division, Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Kyoto University

概要 非分泌型 (狭義, IgG- κ) で発症し, 化学療法後に非産生型となり, さらに末期に分泌型 (BJ- λ) に変貌したきわめて特異な骨髄腫例を報告した。症例は49才の男性。1974年4月の初回入院時, 末梢血液像や骨髄像に著変なく, 血清や尿中にM成分は認められなかつたが, 著明な骨破壊像が認められ, 頭蓋骨生検および生検タッチ標本の蛍光抗体法によりIgG- κ 型非分泌型骨髄腫 (狭義) と診断。経過中, 脊髄横断症状が出現した際に, 骨髄および摘出腫瘍を蛍光抗体法やhomogenateの免疫電気泳動法で検索し, 骨髄腫細胞が免疫グロブリンの産生能を失ったことを確認した。ところが, 死亡2カ月前の1978年10月より急に λ 型BJ蛋白が出現した。蛍光抗体法によりこの頃の骨髄中の骨髄腫細胞は λ 型BJ蛋白のみを産生していることを確認した。本例の骨髄腫細胞の由来について, (1)非分泌期よりみて非産生期とBJ蛋白分泌期と2回にわたって変異した結果生じたもの, すなわち腫瘍細胞は全経過を通じて同一のクローン由来である。(2)当初の非分泌期の腫瘍細胞とは別に新たに生じたクローンと考える。すなわち同一個体に2種の骨髄腫細胞が発生した, とする二つの見解がある。本例の場合, 2種のM成分を産生する骨髄腫にその類似点を求めることができ, (1)の見解の可能性が考えられる。すなわち, 腫瘍細胞は全経過を通じて同一クローン由来で, 免疫グロブリンの産生・分泌態度が化学療法により変貌した可能性を考える。

I. 緒 言

〔昭和55年12月25日受稿〕

本論文の要旨の一部は第17回 (昭和50年10月, 東京都), 第20回 (昭和53年11月, 長崎市), 第21回 (昭和54年10月, 札幌市) の各日本臨床血液学会総会において発表した。

通常, 多発性骨髄腫ではM成分の型はH鎖, L鎖の型がいずれも経過中に他の型に変化することはない。また, 骨髄腫細胞がM成分の産生能を経

過中に完全に失うことも希である。さらに、同一の骨髄腫細胞が同時に二つのM成分を産生することも希である¹⁾。一方、マウス骨髄腫細胞の培養

株のなかにH鎖合成能や、H鎖とL鎖の産生能を失った変異株が自然発生することがあり、メルファラン等の薬物によりその発生頻度が増加するこ

表1. 各病期における主要臨床検査成績

	非分泌期 Apr/74	非産生期 May/74—Sep/78	BJ 蛋白分泌期 Nov/78
Urinary protein	(—)	(—)	1.6—4.1 g/d
BJ protein	(—)	(—)	1.4—3.5 g/d
ESR (mm, 1st hour)	8	2—17	15
Hemoglobin (g/dl)	14.2	10.7—15.3	7.8
WBC (/cmm)	8700	3900—9000	6600
plasma cell (%)	0	0	0
Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	30 $\times$	26 $\times$ —45 $\times$	8 $\times$
Plasma cells in bone marrow	2.2—4.4%	2.6—21.8%	86.6%
Total serum protein (g/dl)	8.0	5.6—7.1	4.2
albumin (%)	73	67—85	60
γ -globulin (%)	5	3—7	3
Serum immunoglobulin			
IgG (mg/dl)	970	430—969	400
IgA (mg/dl)	67	50—87	24
IgM (mg/dl)	44	29—83	10
IgD (mg/dl)	<0.5	nd—<0.5	nd
IgE	87 U/ml	93—157 U/ml	510 IU/ml
BUN (mg/dl)	27	17—20	25

図1. 臨床経過

とが知られている²⁾。ヒト骨髓腫でも同様に化学療法後、M成分の分泌能、H鎖のみあるいはH鎖とL鎖の産生能を失った症例が知られている³⁾。しかし、これらの変化に加えて、新たに別の型のL鎖の合成能を認めるという特異な経過を示した例は見当たらない。最近、われわれは以前に非分泌型(狭義, IgG- κ) 骨髓腫として報告した例において⁴⁾⁵⁾、化学療法後に非産生型となり、さらに末期にL鎖の型の異なる分泌型(BJ- λ) への変貌を確認した。以下、本例の特異な臨床像とともにその生物学的意義について考察を加えたい。

II. 症 例

1925年生, 49才, 男性, 農業。

(1) 非分泌期 (IgG- κ) : (表1, 図1)

6カ月来の増強する背部痛のために歩行困難となり、骨髓腫を疑われ、1974年4月当科に入院した。入院時、貧血、黄疸、表在リンパ節腫脹および脾腫は認められなかったが、肝を一横指触知した。濃縮尿(50倍以上)についてくり返し検討したが、Bence Jones蛋白は常に陰性(図2)。末梢血液像に著変なく、血清蛋白の電気泳動にてM成分は認められないが、低 γ グロブリン血症がみられ血清免疫グロブリン値はいずれも軽度から中等度減少を示した。パイログロブリン、クリオグロブリンは陰性。肝機能、腎機能、血清カルシウム、血清学的検査などに異常は認められない。胸骨や仙骨の骨髓中形質細胞の増加はなく、とくに骨髓腫細胞を思わせる異型性のあるものもみられなかった。抗IgG、抗IgA、抗IgM、抗IgD、抗 κ 、抗 λ 、抗Fab、抗Fcの各種特異抗血清を用いて反復施行した血清および濃縮尿の免疫電気泳動ではM成分は認められなかった(図3)。骨X線検査にて頭蓋骨に多数の打ち抜き像が、第3頸椎、第7、11、12胸椎、左第11肋骨に病的骨折が認められた。診断確定のために右頭頂骨にて骨生検を施行し、生検スタンプ標本のMay-Giemsa染色では形質細胞系とみられる細胞の集簇像がみられた(図4)。その形態は細胞の大小不同が強く、核・胞体比は大きく、核小体の著明なものや多核の細

図2. 血清および濃縮尿のアセテート膜電気泳動像。(a) 非分泌期と(b) 非産生期には血清にも濃縮尿にもM成分は認められない。(c) BJ蛋白分泌期には血清中にM成分は認められないが、濃縮尿では γ 領域に尿蛋白の80%を占める均一成分が認められる。

胞もみられ、骨髓腫細胞といえる異型性の強いものであつた。生検組織について抗 γ 、抗 α 、抗 μ 、抗 δ 、抗 ϵ 、抗 κ 、抗 λ 、抗Fab、抗Fcの各種抗血清を用いて施行した直接および間接蛍光抗体法では、これらの骨髓腫細胞は抗 γ 、抗 κ 、抗Fab、抗Fcに反応し、その胞体内に蛍光を証明した(図5)。興味深いのは一般の骨髓腫細胞に比し、強い蛍光を認めたことである。骨髓の染色体分析ではaneuploidyがみられた。臨床所見および直腸生検の組織像にてアミロイド沈着を思わせる所見は認められなかった。

以上、IgG- κ 型非分泌型(狭義) 骨髓腫と診断し、cyclophosphamideの投与で軽快した。

(2) 非産生期 : (表1, 図1)

1976年10月上旬より両下肢の知覚鈍麻と脱力を来し、11月上旬第7胸髓以下の脊髓横断症状のた

図3. (a) 非分泌期の血清および濃縮尿の免疫電気泳動像：いずれにもM成分は認められない。(b) 非産生期の骨髄および摘出腫瘍のhomogenateの免疫電気泳動像：いずれにもM成分は認められない。(c) BJ蛋白分泌期の血清および濃縮尿の免疫電気泳動像：尿中にBJ (λ) 蛋白を認めるが、血清中にはM成分は認められない。C : control serum, Ps : patient's serum, Pu : patient's urine.

図4. 骨髄腫細胞 (May-Giemsa染色, $\times 1,000$ 倍). (a) 非分泌期の頭蓋骨生検スタンプ標本：異型性のある形質細胞のみが、多数、集簇してみられる。(b) 非産生期の硬膜外腫瘍のスタンプ標本：腫瘍細胞は扁平性の核、好塩基性の胞体を持ち、明瞭な核小体や多核あるいは分葉傾向の核をもつものもみられ、異型性の強い形質細胞である。(c) BJ蛋白分泌期の骨髄像：骨髄には異型性の強い形質細胞が86.6%みられた。

図5. (a) 非分泌期の頭蓋骨生検スタンプ標本の蛍光抗体法: 抗 γ , 抗 κ , 抗Fab, 抗Fcにて強い蛍光が大多数の骨髄腫細胞にみられた. (b) 非産生期の硬膜外腫瘤スタンプ標本の蛍光抗体法: 大部分の骨髄腫細胞の胞体内に免疫グロブリンやJ鎖の局在を証明できなかった. (c) BJ蛋白分泌期の骨髄塗抹標本の蛍光抗体法: 抗 λ , 抗J鎖血清に対してのみ蛍光がみられ, 抗 κ , 抗 γ , 抗 α , 抗 μ , 抗 δ , 抗 ϵ の抗血清に対してはいずれにも蛍光染色されなかった.

め入院. 尿蛋白, Bence Jones蛋白ともに陰性で, 血沈や末梢血液像に著変なく, γ グロブリンと免疫グロブリンの減少が以前と同様に認められた. 胸骨の骨髄中形質細胞は異型性を増し, 21.8%と増加した. 腰椎穿刺で, 初圧110mmH₂O, 髄液蛋白量510mg/dl, 細胞数0/3で形質細胞は認められなかった. 骨X線検査では骨打ち抜き像と病的骨折が以前と同様に認められた. 第7胸椎附近の硬膜外形質細胞腫による脊髄圧迫と考え, 直ちに椎弓切除術(Th 6-9)と腫瘤の搔爬を行なった. 術後, 脊髄横断症状は軽快し, 引き続いてcyclophosphamideによる維持療法を行なっていた. 1977年10月同部位の脊髄横断症状が再び出現したので, 再び第7胸椎の椎弓の完全切除術と椎体の部分切除術, 腫瘤の搔爬などを行ない軽快した.

経過中, とくにBence Jones蛋白に注意しながら血清および濃縮尿の検索をくり返し行なつたが, M成分は一度も検出されなかった(図2).

硬膜外腫瘤はいずれも形質細胞腫であつた. 腫瘤のスタンプ標本のMay-Giemsa染色では腫瘍細胞は扁平性の核, 好塩基性の胞体を持ち, 明瞭な核小体や多核あるいは分葉傾向の核をもつものもみられる異型性の強い形質細胞であつた(図4). 骨髄塗抹標本および腫瘤のスタンプ標本に抗 γ , 抗 α , 抗 μ , 抗 δ , 抗 ϵ , 抗 κ , 抗 λ , 抗Fab, 抗Fc, 抗J鎖の各種特異抗血清を用いて直接蛍光抗体法を施行したところ, 1974年の頭蓋骨生検時の所見と異なり, 大部分の骨髄腫細胞の胞体内に免疫グロブリンやJ鎖の局在を証明できなかった(図5). また, 摘出腫瘤や骨髄のhomogenate中にも免疫電気泳動上, M成分は証明できなかった(図3). 骨髄腫細胞の電顕像では通常の形質細胞に比べ, rERは発達不良で, 層板構造は認められないが, ゴルジ装置やミトコンドリアは発達良好であつた.

1978年4月急性肝炎に罹患したが, この際の臨床検査成績, 骨髄像, 血清および濃縮尿の電気泳

図6. BJ蛋白分泌期の尿蛋白のSephadex G-75による分画およびSDS-slab gel電気泳動像: tube No. 37から49に抗 λ 血清と強く反応するpeakがみられ, tube No. 58から65にも抗 λ 血清と弱く反応した. SDS-slab gel電気泳動像のcontrolの3本のmajor bandは上からbovine serum albumin (MW 65,000), chymotrypsin (MW 25,000), ribonuclease (MW 13,500)である. tube No. 37と42にはBJ蛋白のdimerとmonomerが, tube No. 60にはBJ蛋白のfragmentと思われる蛋白が証明された.

動像など以前と同様であつた. 再度行なつた直腸生検でもアミロイド沈着を認めなかつた.

(3) 分泌期 (BJ- λ): (表1, 図1)

1978年9月までは血沈, 末梢血液像に著変なく, 血清総蛋白量, γ グロブリン値, 免疫グロブリン値も経過を通じて変動がほとんどなかつた. ところが1978年10月上旬より突然尿蛋白 (1.2g/日) が認められるようになり, その約80%がBJ (λ) 蛋白であることが判明した. BJ蛋白出現直後に施行した胸骨骨髓穿刺にて骨髓腫細胞の増加 (86.6%) を認めたほかは主要データに変動はなかつた. しかし, その1ヵ月後にはBJ蛋白の排泄量が増加すると共に赤血球数, 血小板数, γ グロブリン値, 各クラスの免疫グロブリン値の減少はより高度となつた. 腎機能の面ではBUNがや

や高値を示した程度であつたが, 全身状態は急速に悪化し, 11月下旬, すなわちBJ蛋白出現2ヵ月後に悪液質にて死亡した. なお, 血清中にはBJ蛋白が均一成分としては証明されなかつた.

BJ蛋白は死亡時まで2ヵ月間認められ, その排泄量は最高3.5g/日に達した. Sephadex G-75によるゲル濾過法で尿蛋白を分画した. 分画No. 37から49に抗 λ 血清と強く反応するpeakがみられ, 分画No. 58から65も抗 λ 血清と弱く反応した. No. 37, 42, 60の各分画のSDS-slab gel電気泳動像をみると, No. 37と42にはBJ蛋白のdimerとmonomerが証明され, No. 60は抗 λ 血清と明らかに反応するが, その分子は小さく, BJ蛋白のfragmentと思われる蛋白を含んでいた (図6). 骨髓塗抹標本に施行した直接蛍光抗体法では, 抗 λ , 抗J血清

に対してのみ蛍光がみられ、抗 κ 、抗 γ 、抗 α 、抗 μ 、抗 δ 、抗 ϵ の抗血清に対してはいずれにも蛍光染色されなかった（図5）。

（4）臨床経過のまとめ

全経過55カ月の内、末期のBJ蛋白分泌期の2カ月を除くと、尿蛋白は陰性、血沈、末梢血液像、腎機能に著変なく、 γ グロブリン値と免疫グロブリン値の減少がほぼ同じ程度にみられ、血清および濃縮尿の検索を頻回に行なつたが、常に成分は検出されなかった。胸骨骨髓中形質細胞は非分泌期には増加しておらず、異型性もみられなかったが、非産生期には21.8%まで増加し、骨髓腫細胞といえる異型性の強いものであつた。1978年10月BJ蛋白尿と共に、急に血色素、血小板数、血清総蛋白量、 γ グロブリン値、免疫グロブリン値が著減し、骨髓腫細胞は86.6%と著増し、悪液質が急速に進行して2カ月の経過で死亡した。

III. 考 案

本例は非分泌型（狭義、IgG- κ ）^{4) 5)}で発症し、治療中非産生型となり、さらに末期に至つて分泌型（BJ- λ ）に変貌したきわめて特異な骨髓腫例である。本例の腫瘍細胞にみられた免疫グロブリン産生過程の変化は、抗体産生細胞の動態を理解するうえで示唆に富む。さて、末期にBJ蛋白を産生・分泌した骨髓腫細胞の由来について、次の二つの見解があるであろう。

（1）非分泌期よりみて、非産生期とBJ蛋白分泌期と2回にわたつて変異した結果生じたものとする立場、すなわち腫瘍細胞は全経過を通じて同一のクローン由来であるとする見解である。

（2）当初の非分泌期の腫瘍細胞とは別の、新たに生じたクローンと考える立場、すなわち同一個体に2種の骨髓腫細胞が発生したとする見解である。

第1の見解では同一のクローンの骨髓腫細胞が、経時的にはあるがIgG- κ とBJ- λ の二つの異なつたM成分を産生しており、本例はbitypic gammopathyとみるわけである。M蛋白血症例の0.5-1.8%に二つ以上のM成分が証明される^{1) 6)}。こ

れらの症例の多くはH鎖を異にするがL鎖が同一であるので、同一クローンまたは共通の前駆細胞由来と考えられてきた⁶⁾。実際、蛍光抗体法による二重染色により、2種以上のM成分が同一細胞で産生されている症例が知られている^{1) 7)}。もちろん、別の細胞で作られている例^{8) 9)}もあるのであるが、この場合でもM成分の構造はきわめて類似しているので、同一の前駆細胞に由来すると考えられている。このことは2種のM成分のアミノ酸配列¹⁰⁾、電気泳動度¹¹⁾、idiotypeの同一性^{10) 12)}などで確かめられるのである。わずかにH鎖のconstant regionのみが異なるのであり、免疫グロブリン産生細胞のisotype間のswitch時点での単クローン化（腫瘍化）が推測されている^{10) 12)}。このような場合は、2種のM成分のL鎖の型は同一であることが原則であるが、異なる場合でも同一細胞由来とみられる場合がある¹³⁾。この様に2種のM成分を証明した骨髓腫の場合、2種のM成分が同一クローンあるいは同一前駆細胞由来とみるのが原則で、このことは研究の進歩によつてより確実に示されてきたといえる。従つて本例の場合、時期を異にして異なつたL鎖を産生したのであるが、同一クローン由来とみることは可能であろう。

骨髓腫細胞の免疫グロブリン分泌能が経過中に変化する症例は知られている。例えば分泌型骨髓腫（IgG- κ ）が化学療法後に、免疫グロブリンの産生能は保持しているがその分泌能を失い非分泌型に変化した症例、間歇的にM成分を分泌するintermittent secretory骨髓腫例¹⁴⁾、非分泌型骨髓腫で発症し、末期に分泌型に変化した症例¹⁵⁾などである。また、 κ 鎖産生クローンは分泌異常が起こりやすいという報告もある。このような現象は実験骨髓腫でも知られている。マウス骨髓腫細胞の培養株の中に、自然にH鎖とL鎖の産生能を失つた変異株が観察され、とくにメルファラン等の薬物によりその発生頻度の増加することが報告されている²⁾。さらにH鎖のみを合成するようになった変異株の中には、もとの株のH鎖と構造が異な

る場合もある¹⁶⁾。ヒトの骨髄腫でも本例にみた如く, 同様に化学療法後, H鎖合成能やH鎖とL鎖の産生能を失った例があるのは動物実験より予想される通りである³⁾。なお, 本例の2種のM成分のIgG+BJという組合せは, Bouvetらによれば2種のM成分を認めた141例中わずかに2例であることから希なものである¹⁾。

また, 2種以上のM成分をみとめる例の一部では, 骨髄腫とBMGの合併ではないかと思われる例もある。この場合は二つのM成分は異なったクローンに由来するものとみるのが理解し易いが^{17) 18)}, 症例によつては同一クローンとする見解をとる人もある¹⁹⁾。

第2の見解では, 当初の非分泌型 (IgG- κ) の腫瘍細胞が化学療法により免疫グロブリンの産生能を失った後に, BJ (λ) 蛋白を産生・分泌する新たに別のクローンの腫瘍細胞が発生し, これが急速に増殖したと考えるのである。すなわち, 2種のクローンの腫瘍化である。このような可能性は先の論述によりきわめて希な現象と考えるので, 本例においてもそのような蓋然性はきわめて低いと考えたい。

本例と同じような症例の報告は知られていないが, 1例1例の骨髄腫症例を詳細に経過観察すれば, 類似の症例が見出されるであろう。このような臨床究研は, 免疫グロブリン産生系について新たな視点を提供するものと考ええる。

IV. 結 語

症例 (49才, 男性) は以下の如く特異な骨髄腫例である。1974年4月の初回入院時, 末梢血液像や骨髄像に著変なく, 血清や尿中にM成分は認められなかつたが, 著明な骨破壊像が認められ, 頭蓋骨生検および生検タッチ標本の蛍光抗体法によりIgG- κ 型非分泌型骨髄腫 (狭義) と診断。1976年11月と1977年10月に脊髄横断症状が出現した際に, 骨髄および摘出腫瘤を蛍光抗体法やhomo-genateの免疫電気泳動法で検索し, 骨髄腫細胞が免疫グロブリンの産生能を失ったことを確認した。ところが, 死亡2カ月前の1978年10月より

急に λ 型BJ蛋白が出現した。蛍光抗体法によりこの頃の骨髄中の骨髄腫細胞は λ 型BJ蛋白のみを産生していることを確認した。すなわち, 非分泌型 (IgG- κ) で発症し, 化学療法後非産生型に変化し, さらに末期にBJ (λ) 蛋白分泌型に変化した。

本例の場合, 2種のM成分を産生する骨髄腫にその類似点を求めることができる。すなわち, 腫瘍細胞は全経過を通じ同一クローン由来とみられ, 免疫グロブリンの産生・分泌態度が化学療法により変貌した結果, 上述のような経過をとつたものと考えられる。

文 献

- 1) Bouvet JP, et al: Statistical study on double paraproteinemias. Evidence for a common cellular origin of both myeloma globulins. Biomedicine 22: 517, 1975.
- 2) Bauml R, et al: Mutations in immunoglobulin-producing mouse myeloma cells. Science 182: 164, 1973.
- 3) Weitzman S, et al: Mutations in mouse myeloma cells: Implications for human multiple myeloma and the production of immunoglobulins. Ann Intern Med 85: 110, 1976.
- 4) 藤井 浩, 他: Non-secretory myeloma (IgG-K) の1症例. 日内会誌 65: 581, 1976.
- 5) 藤井 浩, 加納 正: 非分泌型骨髄腫—自験例の紹介と文献の考察—. 臨血 18: 786, 1977.
- 6) Pruzanski W, et al: Macroglobulinemia-myeloma double gammopathy. A study of four cases and review of the literature. Amer J Med 57: 259, 1974.
- 7) Costea N, et al: Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subject and one cell line. Amer J Med 42: 630, 1967.
- 8) Curtain CC: Immuno-cytochemical localization of two abnormal serum globulins in the one bone-marrow smear. Australasian Ann Med 13: 136, 1964.
- 9) Dalal FR and Winsten S: Double light-chain disease: a case report. Clin Chem 25: 190, 1979.
- 10) McNutt DR, et al: IgG myeloma and Waldenström macroglobulinemia. Arch Intern Med 131: 731, 1973.
- 11) Rudders RA, et al: 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) Nisonoff A, et al: Genetic control of the biosynthesis of IgG and IgM. *Progr Immunol* 1: 61, 1971.
 - 13) Bouvet JP, et al: Two myeloma globulins IgG₁- κ and IgG₁- λ , from a single patient (Im). II. Their common cellular origin as revealed by immunofluorescence studies. *Immunology* 27: 1095, 1974.
 - 14) Preud'homme JL, et al: Intracytoplasmic and surface-bound immunoglobulins in 'nonsecretory' and Bence-Jones myeloma. *Clin exp immunol* 25: 428, 1976.
 - 15) Joyner MV, et al: Non-excretory multiple myeloma. *Brit J Haematol* 43: 559, 1979.
 - 16) Birshtein BK, et al: Variants of mouse myeloma cells that produce short immunoglobulin heavy chains. *Proc Nat Acad Sci* 71: 3478, 1974.
 - 17) Oxelius V-A: Alternating appearance of IgD and IgG myeloma protein during treatment. *Scand J Haemat* 8: 439, 1971.
 - 18) Spengler GA, et al: Development of a second monoclonal immunoglobulin G in a patient with late manifestation of myeloma. *Acta Med Scand* 192: 309, 1972.
 - 19) Heilmann E, et al: Ein Plasmozytom mit wechselnder Paraproteinämie. *Folia Haematol, Leipzig* 105: 750, 1978.
-