臨床 単クローン性IgA血症を伴うWaldenström型 B細胞腫瘍の1例

大阪医科大学第一内科

菱谷 好高[◇] 山本 隆一 中村 幸枝 茂在 敏司

京都大学医学部内科第一講演

加納 正 安田 典正

A CASE OF WALDENSTRÖM-LIKE B CELL NEOPLASM WITH MONOCLONAL IgA SECRETION

Yoshitaka HISHITANI, MD, Ryuichi YAMAMOTO, MD, Yukie NAKAMURA, MD
and Toshiji MOZAI, MD

The First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Takatsuki
Tadashi KANOH, MD and Norimasa YASHUDA, MD

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

概要 原発性マクログロブリン血症の病像を呈しながら、IgA型M成分を伴う症例を経験したので報告する。症例：56才、男性。白血球増加の精査のため入院。軽度の肝腫を認めるも脾腫、リンパ節腫大はなし。末梢血では約90%がリンパ球よりなる白血球増加(27600)を認め、骨髄ではリンパ球段階のものから形質細胞にいたるまでの多彩な形態を示す腫瘍細胞の著明な増殖を認めた。血清中には4.2g/dlに達する大量のIgA κ 型のM成分を認めた。このM成分の抗idiotype抗体を作製し、これを用いて本例にみられる多彩な形態を示すリンパ系細胞が同一クローンに由来することを明らかにした。また本例の末梢血リンパ球と正常人T細胞の混合培養(PWM刺激)で、リンパ球から形質細胞への分化がみとめられ、これらはIgA κ 型を産生していた。一般にIgM産生細胞の腫瘍化(多くのCLL、原発性マクログロブリン血症)とIgG、IgA産生細胞の腫瘍化(骨髄腫)は異なつた病像を呈する。本例はIgA産生細胞の腫瘍化でありながら、むしろ前者の病像に近い。したがつて本例は両者を関係づける特異な病像としてとらえることができ、B細胞腫瘍の連続的な相互関係を考察する上で示唆に富む貴重な症例と考えられた。

1. 緒言

原発性マクログロブリン血症(Waldenström)は、血清中にIgM型M成分の出現、リンパ節、骨髄へのリンパ球ないし形質細胞、つまりBリンパ球の各成熟段階を示す多彩な細胞の浸潤を認め、しばしば肝脾腫を伴う。このような原発性マクログロブリン血症の典型的症例は、IgG、IgA、IgD、IgE

などのM成分を伴う骨髄腫とは明らかに臨床、病理像を異にしている。ところが上述の原発性マクログロブリン血症の病像を呈しながら、明瞭なIgGあるいはIgA型M成分を伴う症例の報告が近年注目されるようになってきた^{1)~8)}。とくにIgA型M成分を伴う例は極めて希で、ここに報告する本例を含めてわずかに7例にすぎない^{1)~3)5)6)8)}。かかる症例は単に希であるばかりでなく、B細胞腫瘍の相互関係を考える上で示唆に富み貴重である。

〔昭和56年6月26日受稿〕

ここでは本例の検索を通して、その病像の特徴を述べるとともに、本例にみられたリンパ球より、形質細胞にいたる多彩なリンパ系の腫瘍細胞について行なつた免疫学的分析結果についても考察する。

2. 症 例

患者： 56才，男性，無職。

主訴： 白血球増加の精査。

家族歴： 特記すべきことはない。

既往歴： 10年来，アルコール中毒症にて加療中。

現病歴： 1980年7月にリンパ球が大多数を占める白血球増加と，血清蛋白異常（IgA型M成分）を偶然指摘され，精査のため本院内科に入院した。そのための自覚症状はとくになかった。

入院時現症： 身長155cm，体重50kg，脈拍68/分，整。眼瞼結膜に軽度貧血を認める。リンパ節は頸部に小豆大1個のみ触知。胸部の理学的所見に異常なし。腹部では肝臓を心窩部で1横指触知，弾性硬。脾臓は触知せず。神経学的に異常なし。

表 1. 入院時検査成績

RBC	293×10 ⁴ /mm ³		T.P.	9.6g/dl
Hb	9.5g/dl		Alb.	38.9%
Ht	29.2%		γ-gi	43.7%
WBC	27600/mm ³		M-Component (A-κ)	4.2g/dl
Stab	3%		IgG	739mg/dl
Seg	6%		IgA	4422mg/dl
Mono	1%		IgM	38mg/dl
Lymphoid	90%		B.J.protein	(-)
Platelet	10.8×10 ⁴ /mm ³		E cells	9%
Bone marrow			Fc γ	62%
NCC	17.7×10 ⁴ /mm ³		Fc μ	8%
M:E	3.54		Ia-like antigen	82%
Lymphoid cells	57.0%		Sm IgA	87%
Plasma cells	2.6%		Sm IgM	2%
GOT	24mU/ml		Sm IgG	23%
GPT	21mU/ml		Sm κ	85%
LDH	142mU/ml		Sm λ	8%
Al.P.	69mU/ml			
BUN	13mg/dl			
BSR	135mm/hr			
Chest X-Ray	n.p.			
Bone X-Ray	n.p.

図 1. 骨髓，塗抹標本（Wright-Giemsa染色）（a），および末梢リンパ球の蛍光染色（b）。

a： 骨髓にはリンパ球，形質細胞様リンパ球，形質細胞など多彩な形態を示す腫瘍性B細胞が認められる。
b： 末梢リンパ球のFITC標識抗IgA抗体による蛍光染色では，大部分がSm IgA陽性細胞である。

入院時検査成績（表 1，図 1 a）： 末梢血では，軽度の貧血と大多数がリンパ系細胞よりなる白血球増加を認めた。このリンパ系細胞の大半は形態学的に成熟にみえる小リンパ球であつたが，少数（約10%）は胞体がやや広く，形質細胞との移行を示す形質細胞様リンパ球であつた。骨髓でも同じく，有核細胞数は正常であるが，リンパ球（45%），形質細胞様リンパ球（12%），形質細胞（2.6%）など多彩な形態を示すリンパ系細胞の著明な増生が認められ，これらは形態学的類似性より同一クローン由来と推測されたが，これは後述の通り抗idiotype抗体により確認した。血清総蛋白量は増加しており，電気泳動像でfast γ域に明瞭なM成分を認めた。これは免疫電気泳動法にてIgA κ型と判明した。免疫グロブリンではIgAの著増と

図2. 骨髄中腫瘍細胞の電顕像

a: リンパ球 (×7800)

b: 形質細胞 (×5800)

IgG, IgMの中等度減少がみられた。尿中Bence Jones蛋白は陰性。肝および腎機能に異常なく、全身骨X線像にも骨髄腫にみられる骨融解像、病的

骨折、骨粗鬆症などの異常を認めなかった。

末梢リンパ球の表面markerの検索(表1, 図1
b): 細胞膜(Sm) IgAは大多数に陽性でしかも

図 3. 抗idiotypic抗体を用いた蛍光染色. 骨髓中のリンパ球から形質細胞にいたる各段階のBリンパ系細胞は抗idiotypic抗体により蛍光染色された.

κ 型であり, 末梢血中に増生する腫瘍細胞はBリンパ球系で単クローン性のものと考えられた. さらにその多くは, Fc γ レセプターおよびIa like antigenが陽性であつた. 一方, Eロゼット形成細胞は9%と減少していた.

腫瘍細胞の電顕像 (図 2 a, b): 骨髓穿刺により採取した腫瘍細胞の電顕的観察を行なつた. 光顕レベルで確認されたと同様に, 腫瘍細胞は多形性を示した. 本例の腫瘍細胞は核の彎入が共通してみられ, リンパ球段階のものでは核周のヘテロクロマチンは明瞭であつたが核小体は明瞭でなかつた. 粗面小胞体(rER), Golgi野の発達は不良で, ミトコンドリアは必ずしも多くはなかつた. また多くの場合, 細胞質全体の電子密度は高くなかつた. 形質細胞段階のものでは, 核のヘテロクロマチンは乏しいが, 核小体はほとんど常に認められた. Golgi野やrERの発達は良好で, rERは一部では層状をなしているが, 無構造物質をもつて嚢状に拡大したものもみられた. また細胞質の電子密度はリンパ球段階のものに比して高かつた.

抗idiotypic抗体による検討 (図 3): 本例の血清中よりIgA κ 型M成分を分離し, これを家兎に免疫して得られた抗血清の γ グロブリン分画を硫酸分画により分離した. これを20人の正常人血清を結合せしめたBrCN, activated sepharose 4B columnに10回通した. このようにして得られた抗血清は, 抗原に用いたIgAのみと反応し, 他のIgA

図 4. 患者末梢リンパ球のin vitroにおけるIgA産生能.

a: 患者末梢リンパ球をPWM刺激下で正常人Tリンパ球と混合培養すると, IgA産生形質細胞への分化がみられた.

b: 患者末梢リンパ球のみの培養では形質細胞はほとんどみられなかつた.

型骨髓腫蛋白(κ 型, λ 型各5例)や正常人血清中のIgAとは反応しないことを確認した. この抗idiotypic抗体を用いて, 末梢血リンパ系細胞の細胞膜免疫グロブリン(Sm Ig)や骨髓リンパ系細胞のcytoplasmic Igの蛍光染色を行なつた. その結果, 形質細胞を含む各種形態を示すリンパ系細胞はすべて染色され, これらは形態から推測した通り同一クローン由来のものであることが証明された.

末梢血リンパ球のin vitroにおける分化: Furuyaの方法⁹⁾に準じ, 患者末梢血リンパ球と正常人Tリンパ球をそれぞれ 1×10^6 個に調整し, pokeweed mitogen (PWM) 刺激下に混合培養(RPMI 1640)したところ, 培養7日目にはcytoplasmic

IgAが証明される形質細胞が出現し(図4a), 培養上清にはIgAの分泌が証明された(560ng/ml). しかしながら患者末梢血リンパ球のみの培養では形質細胞はほとんど出現せず(図4b), 培養上清にはわずかにIgAの分泌が証明されなかつた(160ng/ml).

考 案

近年リンパ球の発生, 分化の詳細が明らかになるにつれて, その分化, 成熟の段階とリンパ系腫瘍化の発生段階との関係が注目され, とくにBリンパ系腫瘍では両者の相互関係がかなり明確になつてきた¹⁰⁾¹¹⁾. このため従来の形態学のみに頼つていたために生じたリンパ系腫瘍における混乱も, 現在では次第に解決され, 臨床家にとつてもリンパ系腫瘍に対しての対応が容易になつてきている. 一方ここでとりあげる本例のような症例は, 実験動物から主として得られたリンパ球の発生, 分化の所見が, 人間においても多くの面で適応可能であることを示唆するとともに, 基礎免疫学を臨床医学へ応用することの重要性を証明しているといえよう.

骨髓リンパ球幹細胞は, Ia like antigenの発現と細胞質内IgM合成開始により, Bリンパ球前駆細胞(pre B細胞)に分化する. 次に細胞質IgMを失ない, 代つて細胞膜上にIgM(±IgD)を持つ未熟Bリンパ球(early B細胞)となる. その後, early B細胞のSm IgがIgM→IgG→IgAの順に発現するとともに, Fcレセプター, C3レセプターを獲得し, 抗原刺激に反応可能な成熟Bリンパ球となる. これは抗原刺激を受けると, Tリンパ球の影響のもとに細胞質内にIgを持つ形質細胞様リンパ球, さらに形質細胞へ分化する¹²⁾. Bリンパ系腫瘍は, このようなBリンパ球から形質細胞にいたる分化過程の一定の段階で腫瘍化をきたしたものと考えられ, pre B細胞(ALLの一部), early B細胞(B-CLL, non Hodgkin lymphomaの一部), IgG, IgA産生形質細胞(骨髓腫)などの様な(monomorphic)増殖状態が知られている. 一方, γ -heavy chain diseaseとならんで原発性マクログロブリン血症では増殖細胞が多形性(pleomor-

phic)であることが特徴である. CLLの腫瘍細胞は大半はSm IgMやSm IgG陽性リンパ球であるが, 原発性マクログロブリン血症のそれは, Sm IgM陽性リンパ球からIgM分泌形質細胞にいたる各段階のBリンパ球が出現している¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾. このことは, 前者では腫瘍化後腫瘍細胞の分化がみられないのに対して, 後者では腫瘍化後も腫瘍細胞のある程度の分化がみられると考えられる¹⁰⁾¹³⁾.

ところで近年, IgGやIgA-Bリンパ系細胞の腫瘍でありながら, 骨髓腫と異なり, IgM-Bリンパ系細胞の腫瘍である原発性マクログロブリン血症にみられる多型性のある細胞増殖を認める症例が, 希ながら報告されるようになってきた^{1)~8)}. 本例はまれにそのような例であり, とくに本例のごとくIgA型の場合は, 現在までに本例を含めてわずかに7例報告されているにすぎない^{1)~3)5)6)8)}.

本例にみられた形態学上多様性のある腫瘍細胞は, 血清中のIgA型M成分を家兎に免疫して作製した抗idiotype抗体による検討より, 末梢血, 骨髓のいずれの場合も同一クローン由来のものであることが明らかになつた. したがつてこれらの細胞が, 血清中のIgA κ 型M成分を産生する細胞群と考えてよい. このような血清中のM成分と末梢リンパ球のSm Igのidiotypeが同一であることは, 原発性マクログロブリン血症¹⁵⁾, IgM型M成分¹⁶⁾¹⁷⁾, あるいはIgG型M成分を伴うCLL¹⁸⁾などの場合でも明らかにされている. また血清中にはIgG型M成分のみを認め, cytoplasmic IgはIgG κ 型あるいはIgA κ 型を持つ二つのpopulationを有するCLLにおいて, IgG κ 型とIgA κ 型のidiotypeが同一であることを証明した報告もある¹⁹⁾. さらに本例末梢血リンパ球と正常人Tリンパ球をPWM刺激下で混合培養すると, リンパ球から形質細胞への分化がみられたことから, 多彩な形態を示すリンパ系細胞の同一クローン由来が明らかである. Fuらは, IgM型M成分を伴つたCLLのリンパ球について同様の成績を報告している¹⁹⁾. なお, このようなin vitroでのリンパ球の分化は, Sm Igに対する抗idiotype抗体により阻止されることも示されている²⁰⁾.

表 2. 原発性マクログロブリン血症の病像を呈する IgA monoclonal gammopathy の報告例

	Hijmans (1975)	Manconi (1975)	Trusz (1977)		Child (1977)	Levine (1980)	Present case (1981)
Age	73	64	58	80	40	78	57
Sex	M	F	F	F	F	M	M
Hepatomegaly	-	-	++	-	+	-	+
Splenomegaly	-	+	++	++	+	+	-
Lymphnode enlargement	-	-	-	-	+	-	-
Bone lesion	-	-	-	-	-	-	-
Peripheral blood							
Hemoglobin (g/dl)	7.0	8.0	9.0	7.0	7.3	11.7	9.5
WBC	normal	15000	5400	1400	5900	---	27600
Lymphoid cells (%)	---	96	32	41	59	680/mm ³	90
Bone marrow							
Lymphoid cells (%)	increased	80	88	76	28	---	57.0~86.5
Plasma cells (%)	< 3	6	6	23	12	---	2.6~1.0
Monoclonal Ig	IgA, κ 3400%	IgA, κ 5.6g/dl	IgA 5.3g/dl	IgA 3.8g/dl	IgA, λ 4.5g/dl	IgA, κ 2.8g/dl	IgA, κ 4.2g/dl

最後に、原発性マクログロブリン血症に相当する IgA 型のその病像（これを一応 Waldenström 型単クローン性 IgA 血症と称した）について、本例を含めた既報告例をまとめた（表 2）。その共通してみられる特徴としては、IgA 型骨髄腫の場合と同程度の大量の IgA 型 M 成分がみられる、腫瘍細胞の骨髄への浸潤を認めながら、骨破壊像はみられないなどである。また現在までの報告例では、原発性マクログロブリン血症の場合と異なり、末梢リンパ節腫大を呈する例は知られていない。

結 語

原発性マクログロブリン血症に類似する病像を呈しながら、M 成分が IgA 型である症例を報告した。かかる症例は極めて希で、本例を含めてわずかに 7 例の報告しかみられないが、B 細胞腫瘍の中で特異な位置を占めるものと考えられる。なお、抗 idiotype 抗体を用いて本例の多彩な形態を示すリンパ系細胞が、同一クローン由来のものであることを証明した。

謝辞 末梢リンパ球の表面 marker の検索をしていただいた京都大学内科第一講座 北堅吉先生に深謝します。

文 献

- 1) Manconi PE, et al: "D-lymphoproliferative disorder" with IgA κ M component in serum. New Engl J Med 293: 1102, 1975.
- 2) Hijmans W: Waldenström's disease with an

IgA paraprotein. Report of a case. Acta Med Scand 198: 519, 1975.

- 3) Child JA, et al: Pleomorphic B cell neoplasm with monoclonal IgA secretion. A case report. Cancer 40: 2948, 1977.
- 4) Resegotti L, et al: Waldenström-like immunocytic lymphoma with IgG serum M component. Acta Haematol 58: 38, 1977.
- 5) Tursz T, et al: Clinical and pathologic features of Waldenström's macroglobulinemia in seven patients with serum monoclonal IgG or IgA. Amer J Med 63: 499, 1977.
- 6) Pangalis GA, et al: Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic. 1st relationship with chronic lymphocytic leukemia and macroglobulinemia of Waldenström. Cancer 39: 999, 1977.
- 7) 赤坂清司, 他: 原発性マクログロブリン血症の像を呈する単クローン性 IgG 血症—新疾患単位の提唱—(抄). 日血会誌 41: 366, 1978.
- 8) Levine AM, et al: Clinical and immunologic spectrum of plasmacytoid lymphocytic lymphoma without serum monoclonal IgM. Brit J Haemat 46: 225, 1980.
- 9) Fu SM, et al: Induction of in vitro differentiation and immunoglobulin synthesis of human leukemic B lymphocytes. J Exp Med 148: 1570, 1978.
- 10) Salmon SE and Seligmann M: B-cell neoplasia in man. Lancet II: 1230, 1974.
- 11) Lukes RJ, et al: A morphologic and immuno-

- logic surface marker study of 299 cases of non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. *Amer J Pathol* 90 : 461, 1978.
- 12) Vitetta ES and Uhr JW : Immunoglobulin-receptors revisited. A model for the differentiation of bone marrow-derived lymphocytes is described. *Science* 189 : 964, 1975.
 - 13) Preud'homme JL and Seligmann M : Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40 : 777, 1972.
 - 14) Siegal FP, et al : Surface markers in leukemias and lymphomas. *Amer J Pathol* 90 : 451, 1978.
 - 15) Wernet P, et al : Idiotypic determinants of immunoglobulin M detected on the surface of human lymphocytes by cytotoxicity assays. *J Exp Med* 136 : 650, 1972.
 - 16) Fu SM, et al : Idiotypic specificity of surface immunoglobulin and the maturation of leukemic bone-marrow-derived lymphocytes. *Proc Nat Acad Sci* 71 : 4487, 1974.
 - 17) Hurley JN, et al : Lymphoblastoid cell lines from patients with chronic lymphocytic leukemia : Identification of tumor origin by idiotypic analysis. *Proc Natl Acad Sci* 75 : 5706, 1978.
 - 18) Schroer KR, et al : Idiotypic uniformity of cell surface immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 140 : 1416, 1974.
 - 19) Rudders RA and Ross R : Partial characterization of the shift from IgG to IgA synthesis in the clonal differentiation of human leukemic bone marrow-derived lymphocytes. *J Exp Med* 142 : 549, 1975.
 - 20) Bona CA and Fauci AS : In vitro idiotypic suppression of chronic lymphocytic leukemia lymphocytes secreting monoclonal immunoglobulin M anti-sheep erythrocyte antibody. *J Clin Invest* 65 : 761, 1980.