高アンモニア血症を呈したIgD-λ型形質細胞性白血病の1例

北見赤十字病院内科

皆内康一郎 藤江禎二 松原詞子 笠原英樹 小椋庸隆
田村元男 山根康昭 田中昌博 種市幸二

概要 症例は61歳，女性．右側頭部・眼窩部腫瘍摘出術の術前検査において白血球増加を認め精査目的に入院となった．骨髓穿刺にて異型性のある形質細胞の増加，IgD-λ型M蛋白を認めたことより形質細胞性白血病（以下PCL）IgD-λ型と診断した．入院時，NH₃ 239umol/lと高アンモニア血症を認めた．入院時肝酵素の上昇を認めたが各種ウイルスマーカー，自己抗体は陰性であった．PCLに対しVAD療法を施行し血清NH₃値も病勢に相関して低下しその後VAD不応性となった時点で再び上昇した．文献的考察と併せて多発性骨髄腫における高アンモニア血症が予後不良因子である可能性が考えられた．

〔日内会誌 93：139～141，2004〕

Key words：高アンモニア血症，形質細胞性白血病，多発性骨髄腫

はじめに

今回，我々は高アンモニア血症を呈したIgDλ型形質細胞性白血病の一例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：62歳，女性．主訴：右眼瞼・側頭部腫瘍．既往歴：急性虫垂炎（17歳），腰椎椎間板ヘルニア（40歳）．家族歴：特記事項なし．現病歴：2002年6月中旬より右眼瞼腫脹が出現．7月に入り右側頭部に皮下腫瘍が出現し当院形成外科を受診．腫瘍摘出術の術前検査にて白血球増多を指摘され当科紹介となった．入院時現症：意識清明，右眼瞼・右側頭部に皮下腫瘍あり，眼瞼・眼球結膜異常なし．表在リンパ節触知せず．腹部平坦，軟，肝脾を触知した．神経学的に異常なし．検査所見（表）：形質細胞主体の白血球増加，高γグロブリン血症を認め，免疫グロブリンではIgDの増加，他の免疫グロブリンの抑制を

認めた．血清免疫電気泳動ではIgD-λ型のM蛋白，尿中ではBJP-λ型のM蛋白を認めた．骨髓では異型性の強い形質細胞が増加していた．肝機能異常を伴う高アンモニア（以下NH₃）血症を認めたが各種肝炎ウイルスマーカー，自己抗体は陰性であった．画像所見：Xp；骨病変は認めない．腹部CT；肝脾腫の所見あり．その他異常なし．臨床経過：（図）上記検査所見より形質細胞性白血病IgD-λ型（以下PCL）と診断した．PCLに対しVAD療法を施行．形質細胞・M蛋白の減少に相関してNH₃の減少も認めた．皮下腫瘍の消失も認めた．VAD療法6クール施行した段階で再び末梢血形質細胞の増多を認めた．形質細胞の増加に先立ちNH₃の上昇も認めた．VAD不応性となった時点で意識障害の出現を認めた．高NH₃血症による意識障害を疑ったが，髄液中に多数の形質細胞を認め骨髄腫の中樞神経浸潤と判断し髄注（MTX/Ara-C/PSL）を施行．意識状態の

〔平成14年11月9日 第225回北海道地方会推薦〕

Primary plasma cell leukemia (IgD-λ) with hyperammonemia

Koichiro Minauchi, Teiji Fujie, Noriko Matsubara, Hideki Kasahara, Yosataka Ogura, Motoo Tamura, Yasuaki Yamane, Masahiro Tanaka and Koji Taneichi: Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross General Hospital

表. 入院時検査所見

【Peripheral blood】		【Blood chemistry】		ferritin	218 ng/ml
WBC	43,490 / μ l	TP	7.1 g/dl	sIL2R	1,020 U/ml
Plasma	60.7 %	Alb	59.1 %	serum BMG	5.6 mg/dl
RBC	4.46×10^6 / μ l	γ	25 %	IEP	IgD- λ
Hb	13.2 g/dl	T-Bil	0.3 mg/dl	IEP (urine)	IgD- λ + BJP- λ
Hct	39.7 %	AST	57 IU/L	【Amino acid analysis】	
Plt	33.4×10^3 / μ l	ALT	42 IU/L	nmol/l (normal range)	
【Hemostasis】		ALP	92 IU/L	Branched chain amino acid	
PT	13.1 s	LDH	569 IU/L	Valine	40.3 (150-310)
APTT	28.5 s	γ GTP	92 IU/L	Leucine	24.8 (78-180)
Fbg	189 mg/dl	BUN	13.6 mg/dl	Isoleucine	12 (40-110)
FDP	2 ug/dl	Cre	0.5 mg/dl	Aromatic amino acid	
【Bone Marrow】		Na	146 mEq/L	Phenylalanine	37.9 (43-76)
NCC	108,000 / μ l	K	3.7 mEq/L	Tyrosine	27.6 (40-90)
MgK	60 / μ l	Cl	108 mEq/L	Arginine	24.2 (54-130)
Myeloma cell	63.6 %	Ca	9.7 mg/dl	Aspartic acid	29.4 (≤ 3)
【Urine】		P	5.2 mg/dl	Glycine	731.4 (150-350)
prot	(1 +)	NH ₃	239 umol/l	Histidine	48.3 (59-92)
occult	(-)	【Serology】		Lysine	144.8 (110-240)
sugar	(-)	IgG	485 mg/dl	Methionine	15.1 (19-40)
protein	3.49 g/day	IgM	< 25 mg/dl	Fischer ratio	1.18 (2.43-4.40)
		IgA	< 20 mg/dl	Glycine/Tyrosine	26.5 (1.67-8.75)
		IgD	4,590 mg/dl		

速やかな改善を認めた。PCLに対しHyper-CVAD療法を施行し末梢形質細胞・NH₃の低下を認めた。

考 察

成人における高NH₃血症をきたす疾患として肝不全、代謝性疾患などが挙げられるが、近年多発性骨髄腫(以下MM)に合併した高NH₃血症の報告が蓄積されつつある¹⁻⁹⁾。MMにおける高NH₃血症の機序として骨髄腫細胞の肝浸潤¹⁾、骨髄腫細胞によるNH₃の産生²⁾、液性因子の関与³⁾などが報告されている。Matsuzaki⁴⁾らは肝疾患における高NH₃血症との鑑別としてMMにおける高NH₃血症ではvaline, leucine, isoleucineが低下しglycine/tyrosine比が上昇していると述べている。本症例はアミノ酸分析において同様のパターンをとっており、また末梢血形質細胞数に相関してNH₃が変動していたことから骨髄腫細胞によるNH₃産生が疑われた。大概ら⁵⁾はMMにおける高NH₃血症発現の機序として骨髄腫細胞自体がNH₃を産生し、腫瘍量の増大、あるいは悪性化の進展に伴い産生量が増加し肝の解毒量を超えた段階で臨床的な高NH₃血症として顕在化する可能性を挙げている。

高NH₃血症を合併したMMは多くがStage IIIであり、不幸な転帰をたどっている。本症例でもVAD療法施行中に再燃、中枢神経浸潤を認めるなど病態の制御が困難であった。過去の報告^{3,6-9)}では高NH₃血症をきたした際に意識障害をきたしているが、本症例では意識障害を呈さず病勢に相関して血清NH₃値の変動を認めた。また本症例ではIgD型PCLと比較的稀な病型を示したが先の大槻らは高NH₃血症をきたしたMMにおいてIgD型が2割近くに認められたと報告している。IgD型MMは他の型のMMに比し白血化しやすく、予後が不良であることが知られているがIgD型MMと高NH₃血症の関係については今後更なる症例の蓄積が必要であると思われる。

本症例の経過及び過去の報告からMMにおける

図．臨床経過

VAD : Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone

Hyper-CVAD : Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone

IT : Intrathecal injection, Ara-C : Cytarabine, MTX : Methotrexate

CSF : Cerebrospinal fluid

高NH₃血症は意識障害の有無に関わらず病勢・予後を示す指標となる可能性が考えられた。

結 語

1. 今回、我々は高アンモニア血症を合併した形質細胞性白血病の1例を経験した。

2. 経過中、血清NH₃値は多発性骨髄腫の病勢に伴い変動した。

3. 症例における高NH₃血症の原因としてMMの関与が疑われ、血清NH₃値が予後・活動性を示すマーカーになりうる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 藤井総一郎, 他: 高アンモニア血症を合併した多発性骨髄腫の臨床的検討. 臨床血液 39(1): 27-33, 1998.
- 2) 小塚輝彦, 他: 高アンモニア血症を呈した多発性骨髄腫

患者由来細胞株の臨床的意義. 臨床血液 41(11): 1220-1225, 2000.

- 3) 角田三郎, 他: 昏睡, 過粘稠症候群, 高アンモニア血症, 骨髄線維症を伴った(IgG, λ 型)多発性骨髄腫の1例. 臨床血液 30(3): 361-365, 1989.
- 4) Matsuzaki H, et al: Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia. Int J Hematol 61: 131-137, 1995.
- 5) 大槻剛己, 他: アンモニア産生骨髄腫. 臨床検査 42: 90-94, 1998.
- 6) 中橋栄太, 他: 高心拍出性心不全と高アンモニア血症を併発した若年発症形質細胞性白血病の1例. 臨床血液 35(8): 756-760, 1994.
- 7) 大本昇裕, 他: 著明な腹水を初発症状として, 頸椎形質細胞腫, 高アンモニア血症による意識障害を呈したbiclonal型多発性骨髄腫. 臨床血液 37(4): 346-351, 1996.
- 8) 堀江篤哉, 他: 意識障害を契機に診断に至ったアンモニア産生骨髄腫の1例. 日内会誌 89: 1433-1434, 2000.
- 9) Kwan L, et al: Hyperammonemic encephalopathy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 346: 1674-1675, 2002.