〔ワークショップ〕

(症 例 2)

Pyroglobulinemia と IgG 型 M-蛋白血症を伴った症例*

出 題 高田好彦**・小野 勲***

報 告 河合 忠****

I. 症例: 60歳, 女, 多発性骨髄腫.

昭和48年3月12日微熱, 食欲不振を訴えて入院. 正色素性貧血, 赤沈亢進, 腎機能障害が認められた. 仙骨の骨融解像, 頭蓋骨の打ち抜き像がみられ, 骨髄・腹水中に多数の異型性のある形質細胞を証明し, 臨床的に多発性骨髄腫と診断された. 入院約40日後に死亡. 病理解剖なし.

II. 問題点: 血清蛋白の免疫電気泳動分析で γ と α_2 領域に2個のM-bowがみられた. γ 域のM-bowは抗 γ にのみ反応し, α_2 域のM-bowは抗 λ にのみ反応した. γ 域のM-蛋白にL鎖がないのか?

III. 分析成績および解説: 患者の尿 および血清についての分析成績は以下の通りである.

1. 尿分析所見

a. 加熱試験における肉眼的所見

臨床的に多発性骨髄腫と診断されているので, まずBence-Jones蛋白(BJ蛋白)のスクリーニング検査を行った. その結果, あらかじめ酢酸緩衝液にてpH 4.0にした後, 56°C加熱により尿は著しく白濁し, 100°C加熱で白濁が著しく減少したが, 完全に再溶解しない.

定型的な場合には100°Cで完全に再溶解するが, しばしば非定型的な性質を示すBJ蛋白もある. すなわち, 100°Cでも再溶解しないものもあり, しばしばpseudo-Bence-Jones proteinと呼ばれる. その他に, 非定型的な所見を示す場合として, (1) albの共存している場合, (2) pyroglobulin (pyroglob) の混入している場合もある.

b. セルロースアセテート電気泳動法による所見

少量のBJ蛋白があっても前述の如き非定型的な肉眼所見もあり確診は困難である. したがって, たとえ加熱試験の成績がどうであろうと, スルホサリチル酸法で少し

でも尿蛋白が検出されたならば, 必らずせ・ア電気泳動分析を行なうべきである. 蛋白量が少ない場合は尿を濃縮する必要がある.

本症例の尿蛋白分画像はFig. 1に示す通りで, albが12%に認められ, α_2 と γ 領域にそれぞれ59%, 29%に及ぶ比較の幅広い蛋白帯が認められる. したがって, この分画像からだけではM-蛋白があるか否かは不明である. 次に, 免疫電気泳動分析により確認する必要がある.

c. 免疫電気泳動法による所見

患者尿についての分析像はFig. 2に示す通りである.

Fig. 1. Cellulose acetate electrophoretic patterns of the serum and urine proteins.

The serum protein fractionation (upper): T.P., 11.8 g/dl; albumin, 21%; α_1 , 3%; α_2 , 8%; β , 3%; γ , 65%.

The urine protein fractionation (lower): albumin, 12%; α - β , 59%; γ , 29%.

* 第24回電気泳動学会総会におけるワークショップ(昭和48年10月19日, 於宮城県医師会館)での報告.
A case of IgG type M-proteinemia with pyroglobulinemia.

** Yoshihiko Takada, 水戸済生会総合病院内科.

*** Isao Ono, 水戸水府病院検査科.

**** Tadashi Kawai, 日本大学医学部臨床病理学教室.

Fig. 2. Immunoelectrophoretic patterns of the patient's concentrated urine.

Anti-WHS: anti-whole human serum horse immune serum.

PU: patient's urine, NS: normal serum.

The patterns indicate the presence of L-Bence-Jones protein migrating at the α_2 area, as well as a small amount of the IgG-L type M-protein migrating at the fast γ -area.

すなわち、抗・ヒト全血清ウマ血清 (anti-WHS) に対しては、少量の alb と α_{1AT} が認められる他に fast- γ 位に比較的曲率半径の小さな沈降線が認められ、抗-IgG、抗- λ に反応している。したがって、fast- γ 位のもは IgG-L 型 M-蛋白である。セ・ア分画像の α_2 分画を説明しうる沈降線が認められないが、抗- λ とのみ反応する沈降線が明らかに α_2 から β にかけて認められ、一応、L-BJ 蛋白の可能性が高い。ウマ抗血清ではほとんどの症例で BJ 蛋白とは反応しないので、BJ 蛋白の証明にはどうしても抗- λ および抗- κ の特異抗血清が必要となる。

次に、薄層ゲル透過法および免疫ゲル透過法を行なうと、約 4S と約 2S の所にほぼ等量の spot がみられ、いずれも抗- λ とのみ反応し、それぞれ BJ 蛋白の dimer と monomer が混在していることが確認された。また、fast- γ 位のもは G-spot (約 7S) にかすかに認められ、IgG-L 型 M-蛋白は約 7S の monomer であると推定された。

2. 血清の肉眼的所見

a. 血清相対粘度の軽度上昇: $\eta_r = 2.62$

b. Pyroglobulinemia

患者血清を 56°C に加熱すると不可逆的に白濁ゼリー化

Fig. 3. Agar gel electrophoretic patterns of the patient's and normal sera.

1, the patient's original serum; 2, the patient's serum after heating at 55°C; 3, the patient's serum after heating at 56°C; 4, normal serum (NS).

Although pyroglobulin has been completely removed after heating at 56°C, a transitional biphasic pattern is seen with the serum heated at 55°C. A small portion of the IgG type M-protein remained in the supernatant serum even after heating at 56°C.

が認められ、pyroglobulinemia の存在が確かめられた。ところが、55°C 加熱では、血清の粘稠度が著しく増加するが、明らかなゼリー化は認められなかった。しかし、Fig. 3 に示す通り、既に 1 部凝固しかかった pyroglob が原点にとどまり、移行型の複雑なパターンがみられた。56°C、30 分間加熱後でも少量の M-spot が残っている。すなわち、pyroglob の性質をもった IgG 型 M-蛋白が大部分であるが、少量の IgG 型 M-蛋白は pyroglob の性質をもっていないわけである。このような所見は他の症例においても時に観察されている。

血清が 56°C 加温で白濁する場合、pyroglob の他に BJ 蛋白、フィブリノゲンの存在を考慮しなければならない。BJ 蛋白は可逆的の反応であることから鑑別が容易であるが、両者が混合している時はそれぞれ単離して性質を調べなければならない。また、フィブリノゲンの場合は白濁沈殿で、ゼリー化ではないのでよく観察すれば鑑別は容易であるが、もちろん免疫電気泳動分析により確認できよう。

(付) 小野 勲氏による追加。

IgG 型 M-蛋白を単離して検索した結果、pyroglob の性質が確認された。

c. その他: Sia 水試験は陰性、cryoglobulinemia は認められなかった。

3. 血清の分析所見

a. セルロースアセテート電気泳動法による所見

Fig. 1 に示す通り、血清総蛋白濃度は 11.8 g/dl と著

Fig. 4. Immunoelectrophoretic patterns of the patient's and normal sera.

The lowermost pattern is that of the patient's serum against anti-whole human serum horse immune serum and anti-IgG (γ) goat immune serum. The patterns indicate the presence of IgG-L type M-protein migrating at the fast- γ area, as well as a small amount of L-Bence-Jones protein migrating at the α_2 area.

しい高蛋白質血症がみられ、セ・ア分画像では γ 分画が65%を占め、しかもきわめて尖鋭な discrete band を形成しており、M-蛋白血症が確定した。M-蛋白帯はきわめて幅狭いこと、fast- γ 位であることから IgG 型の可能性が強いが、擬波形帯の形成にとどまっていた。いずれにしても、M-蛋白の型を決定するために免疫電気泳動分析が不可欠である。

腹水のセ・ア分画像は血清とほとんど同じで、腹水中にも多量の M-蛋白が検出された。

b. 免疫電気泳動法による所見

Fig. 4 に示す通り抗-ヒト全血清ウマ血清に対しては fast- γ 位に左右対称性の M-bow が認められ、抗-IgG (γ) と抗- λ に反応する IgG-L 型であることが確認された。IgA, IgM は著しく減少し、免疫電気泳動像では認められない。したがって、血清蛋白所見の上でも malignant M-proteinemia であることが判明する。ほとんど大部分

の benign M-proteinemia では normal immunoglobulin components は正常かむしろ増加している。さらに、 α_2 域に少量の L-BJ 蛋白が認められる。薄層ゲル泳過法および免疫ゲル泳過法では、IgG-L 型 M-蛋白は主として 7S G-spot に展開され、1 部 M-spot (約 19S) にまで伸展している。また、小さな post A-spot (約 4S) が認められ L-BJ 蛋白の dimer であることが推定された。

この症例での問題点として、抗- λ 特異抗血清のロットによって IgG-L 型 M-蛋白の反応性が異なることがあげられる (Fig. 4)。このように、抗-light chain に反応しないから直ちに "light chain を欠く" と判断してはならない。抗血清の反応性がロットによって違うばかりでなく、多くの IgM 型 M-蛋白や 1 部の IgA 型 M-蛋白では polymerization を起しているために抗-light chain と反応しないことがある。後者の場合には、あらかじめ患者血清をメルカプトエタノール (ME) で処理し、polymer の S-S 結合を切っておいてから反応させなければならぬ。

また、IgD, IgE に関連した M-蛋白、少量の M-蛋白、などの検出には細心の注意をもって検査を進めなければ異常所見を見逃すこともある。

〔追加〕 東大・医・第3内科 今村 幸雄

症例2の血清及び腹水について検討した。

本症例の血清中の M 成分は大量の IgG (λ) と少量の BJP (λ) とが存在する。

血清中の IgG M 成分を寒天 block 電気泳動法及び DEAE-Sephadex カラムの gradient elution とにより分離し、加温の影響をみた。55°C, 30 分で白濁ゲル化しないが、免疫電気泳動像で M-bow はやや抗原側により、しかも原点 (ϕ 位) に近づく。即ち、外見的に白濁を生じなくてもすでに凝固が始まっていることを示す。58~59°C では数分で強く白濁ゲル化し、その上清の免疫電気泳動像では全く M-bow は認められなくなる。本例の IgG (λ) M 成分は pyroglobulin と考えられる。

以上、河合先生の所見と全く同じ結果が得られた。

尚、本例の IgG M 成分の subclass は IgG 2 であった。