

低蛋白血症で発見された骨髄腫関連疾患の一症例

秋庭 早苗¹⁾, 三宅 智子¹⁾, 米山 美貴子¹⁾, 戸田 俊介²⁾, 中村 隆資²⁾,
志茂 公洋²⁾, 來山 浩之²⁾, 岩井 隆行²⁾, 山崎 浩子²⁾, 八幡 義人^{3,4)}

1) 医療法人清梁会高梁中央病院検査科, 〒716-0033 高梁市南町53

2) 同 内科, 3) 同 血液内科, 4) 川崎医科大学名誉教授

抄録 広義の骨髄腫関連疾患には, 古典的な myeloma を始めとして, plasmacytic leukemia, plasmacytoma さらに macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma などが含まれる. 一般的には特徴的検査所見の一つに, 血清総蛋白の高値がある. ところが, 今回我々は血清総蛋白がむしろ低値であった骨髄腫関連疾患を経験した. 症例は85歳女性. 貧血軽度, 黄疸(-), 肝脾腫(-), リンパ節腫大(-), 骨病変は軽微であった. 検査所見: 末梢血 WBC4370/ μ l, RBC242万/ μ l, Hgb8.1g/dl, Hct25.6%, PLT6.2万/ μ l, Neut70.7%, Lym23.6%, Mono5.0%, Eos0.2%, Bas0.5%. 生化学: TP5.3g/dl, Alb2.0g/dl, Glob3.3g/dl そのうち IgG532mg/dl, IgA79mg/dl, IgM2,035mg/dl で, 免疫電気泳動にて明らかな M-bow を認め, IgM- κ 型と判明した. 骨髄: 採取した標本では低形成で, M κ 10/ μ l, 赤芽球15.6%, 顆粒球系60.3%, リンパ球系23.8%, そのうち形質細胞1.9%であった. 形態学的には, マクログロブリン血症の際にみられるリンパ・形質細胞様の所見であった. 細胞表面マーカーの検索では, リンパ球全体では CD7 33.5%, CD138 0.7%, CD19 7.0%, CD20 32.8%, 形質細胞では CD7 21.8%, CD138 57.7%, CD19 21.1%, CD20 39.7%であった. 病理検査では, N/C 比が高く異型性のある核を持つ細胞のシート状の集簇が認められた. 腫瘍細胞の透過型電顕所見では, 核は偏在し, 大型のゴルジ野を有し, 粗面小胞体はよく発達し, 蛋白合成の盛んなことが推測された. 細胞によっては, 分化度が低く核クロマチンは繊細で明らかに芽球様の細胞も認められた. 染色体分析: 46,XX. 末梢血生化学所見では総蛋白量の明らかな減少が認められたが, その病因は腫瘍細胞による IgM の過剰産生にあり, その腫瘍性性質のため正常免疫グロブリン特に IgG および IgA の著しい産生抑制を生じたものと考えられる. 細胞学的にはマクログロブリン血症と多発性骨髄腫とにまたがる境界領域に位置付けられる B リンパ球系悪性疾患と推定される. doi:10.11482/KMJ-J40(1)43 (平成26年1月7日受理)

キーワード: 骨髄腫, マクログロブリン血症, 低蛋白血症

緒言

広義の骨髄腫関連疾患には, 古典的な myeloma を始めとして plasmacytic leukemia, plasmacytoma, さらに macroglobulinemia, lymphoplasmacytic

lymphoma などが含まれる¹⁻⁷⁾. Macroglobulinemia の腫瘍細胞はマントル層 B リンパ球由来のリンパ球が腫瘍化したものと考えられ³⁾, 骨髄腫細胞は胚中心 B リンパ球への分化過程を経た

別刷請求先
八幡義人
〒716-0033 高梁市南町53
高梁中央病院血液内科
電話: 0866 (22) 3636
ファックス: 0866 (22) 0547

〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学 (名誉教授)
電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (463) 4339
Eメール: yawatay@med.kawasaki-m.ac.jp

細胞が腫瘍化したものと考えられている⁴⁾。一般的にはこれらの疾患群では、特徴的な検査所見の一つとして、血清総蛋白量の高値、A/G比の低下などが知られている。ところが、今回血清総蛋白量がむしろ低値であった骨髓腫関連疾患を経験したので報告する。

症例

患者：85歳，女性

主訴：背部痛

既往歴：本態性高血圧症，慢性B型肝炎

現病歴：2009年12月転倒による左側頭部打撲にて本院へ入院となった。

初診時身体所見：身長150cm，体重39.7kg，意識清明，応答明瞭なれど，結膜所見にて貧血中等度，黄疸はなく，心肺正常であった。肝脾腫なく，触診上，表在リンパ節腫脹はなく，またCT上，深部リンパ節腫大も認められなかった。骨病変は軽微で，血清Ca 9.2mg/dl，血清P 3.4mg/dlで，骨X-P上，頭蓋骨には，punched-out lesionは認められなかった。

検査所見：末梢血（表1）では，貧血，血小板減少を認め，TP 5.3g/dl，Alb 2.0g/dlでA/G比の低下が認められた。そのうちIgG 532mg/dl，IgA 79mg/dl，IgM 2,035mg/dlで，免疫電気泳動（図1）にて明らかなM-bowを認め，IgM-

表1 入院時検査成績

血液学的検査成績	
RBC(万/ μ l)	242
Hgb(g/dl)	8.1
Hct(%)	25.6
MCV(fl)	106
MCH(pg)	33.5
MCHC(%)	31.6
PLT(万/ μ l)	6.2
WBC(/ μ l)	4370
Neut(%)	70.7
Lym(%)	23.6
Mon(%)	5.0
Eos(%)	0.2
Bas(%)	0.5
生化学検査所見	
AST(IU/l)	37
ALT(IU/l)	24
LDH(IU/l)	267
ALP(IU/l)	500
γ -GTP(IU/l)	79
TP(g/dl)	5.3
Alb(g/dl)	2.0
A/G比	0.61
T-Chol(mg/dl)	80
BUN(mg/dl)	15
Cre(mg/dl)	0.43
eGFR	101
IgG(mg/dl)	532
IgA(mg/dl)	79
IgM(mg/dl)	2035
sIL-2R(U/ml)	1610
検尿所見	
尿糖定性	(-)
尿ビリルビン定性	(-)
尿比重	1.018
尿pH	5.0
尿蛋白定性	(+)
尿沈渣	異常なし

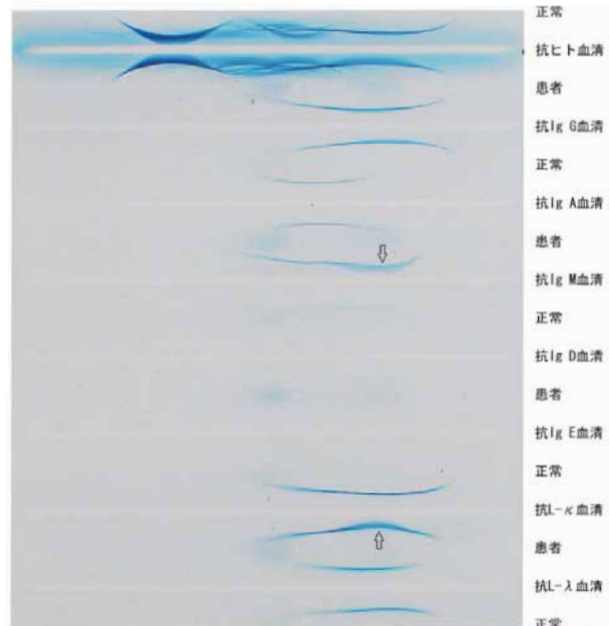
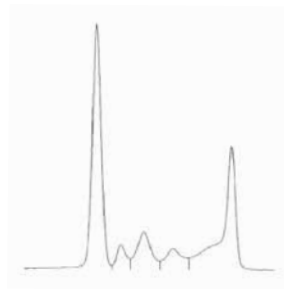


図1 血清蛋白分画と免疫電気泳動所見

IgMの著増とM-bow形成などから，IgM- κ 型の monoclonalityを示す。

κ 型の monoclonality を示した. 末梢血塗抹標本におけるリンパ球細胞を示す(図2). 形態学的には, 成熟型リンパ球様でありながら, 核は偏在, 豊富な細胞質を有し, 一見, マクログロブリン血症の際にみられるリンパ・形質細胞様の所見であった. 骨髄穿刺検査では, 採取した標本では低形成で, 骨髄巨核球 $10/\mu\text{l}$, 赤芽球系15.6%, 顆粒球系60.3%, リンパ球系23.8%で, 形質細胞は1.9%であった(表2, 図3). 一部に grape cell, flame cell なども認められた. そこで, リンパ球系細胞について細胞表面マーカーを検索(表3)したところ, リンパ球分画

では, CD7 33.5%, CD138 0.7%, CD19 7.0%, CD20 32.8%, 形質細胞が大半を占めると考え

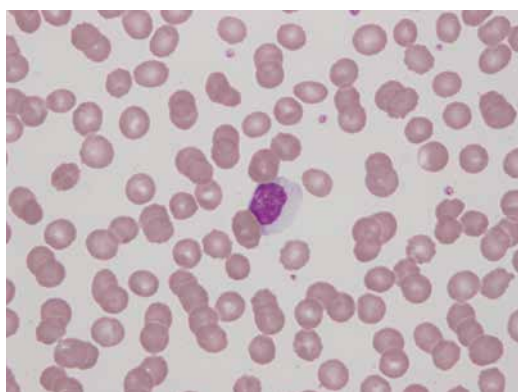


図2 末梢血塗抹標本所見
核の偏在しているリンパ球系細胞と, 連鎖形成傾向を呈する赤血球群を示す.
May-Giemsa 染色 (400倍)

表2 骨髄細胞分類

有核細胞数 (万/ μl)	2.8
巨核数 (μl)	10.0
骨髄芽球 (%)	0.6
前骨髄球 (%)	0.2
好中性骨髄球 (%)	18.2
好中性後骨髄球 (%)	4.6
分節核好中球 (%)	11.4
桿状核好中球 (%)	22.5
分節核好酸球 (%)	0.7
好酸性骨髄球 (%)	0.2
好酸性後骨髄球 (%)	0.2
好塩基球 (%)	0.7
単球 (%)	1.0
リンパ球 (%)	21.9
形質細胞 (%)	1.9
マクロファージ (%)	0.3
好塩基性赤芽球 (%)	1.0
多染性赤芽球 (%)	5.5
正染性赤芽球 (%)	9.1

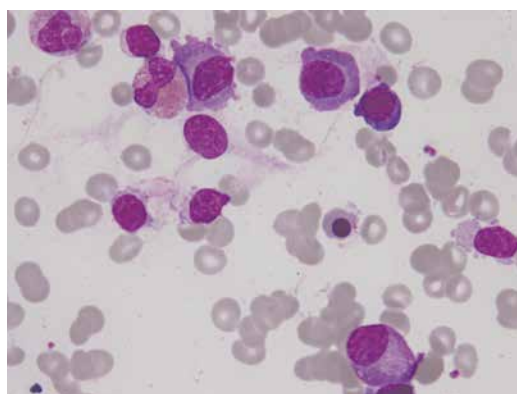


図3 骨髄血塗抹標本所見
May-Giemsa 染色 (400倍)

表3 細胞表面マーカー解析成績

	A	B
CD7(%)	33.5	21.8
CD19(%)	7.0	21.1
CD20(%)	32.8	39.7
cy κ -ch(%)	40.6	83.9
cy λ -ch(%)	0.4	6.4
CD33(%)	10.4	81.9
CD45(%)	75.3	97.7
CD56(%)	8.9	13.6
CD138(%)	0.7	57.7
MPC-1(%)	34.0	99.1

A: リンパ球分画
B: CD38強陽性分画

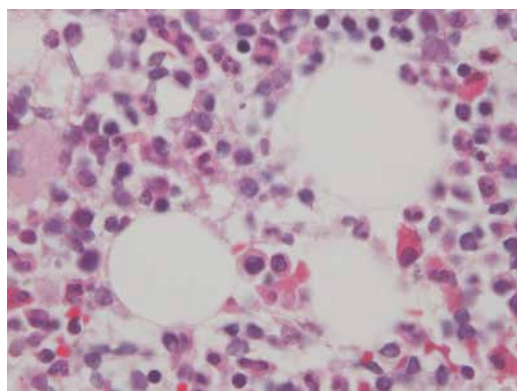


図4 骨髄病理組織標本所見
N/C 比が高く, 異型のある核を持つ細胞のシート状の集簇が認められ, 免疫染色では CD79a(+), CD138 (部分的に+), CD20 (部分的に+), CD5(-), cyclinD1(-), IgM(+), IgA(-), IgG (少数に+), Ig $\kappa > \lambda$, κ -monoclonality(+).

診断: Lymphoplasmacytic lymphoma
Hematoxylin-Eosin 染色 (200倍)

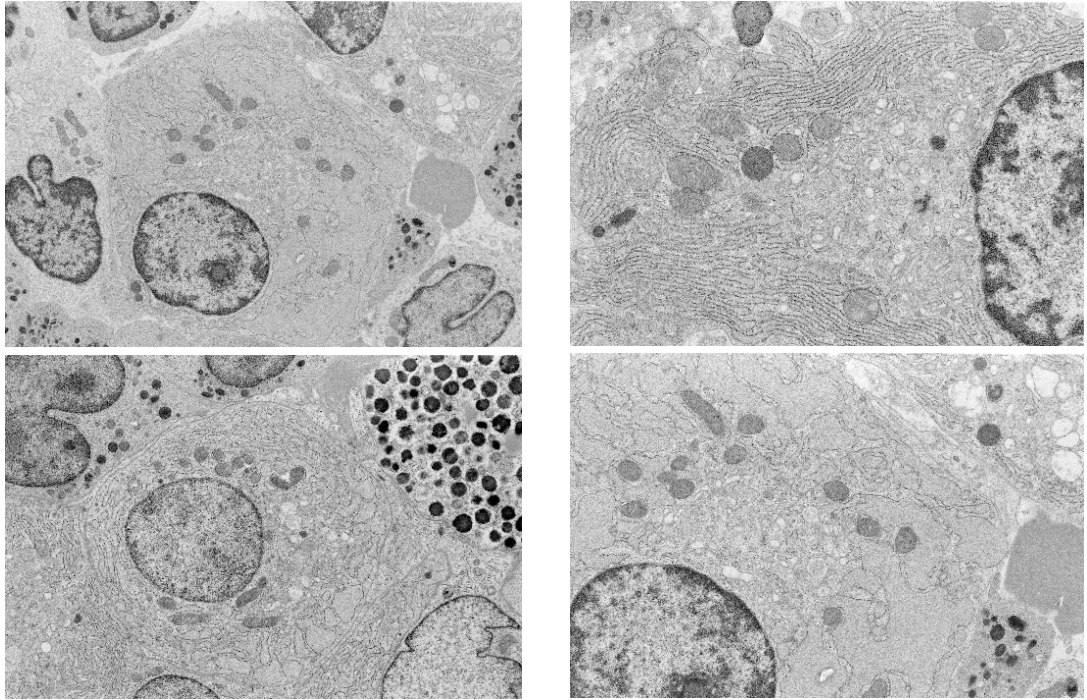


図5 本症例腫瘍細胞の透過型電子顕微鏡 (TEM) 所見
腫瘍細胞では小胞体がよく発達しており、層状、管状、球状などの拡張を呈し、内部に無形・均一な胞体内物質を容れている。核は大型で偏心して局在することが多いが、なかにはクロマチン網が繊細で、核膜も淡染する幼若細胞も認められる。

る CD38 強陽性分画では CD7 21.8%, CD138 57.7%, CD19 21.1%, CD20 39.7% であった。骨髄病理組織学的検索 (図 4) では、N/C 比が高く異型性のある核を持つ細胞のシート状の集簇が認められた。免疫染色では、CD79a 陽性、CD138 一部陽性、CD20 一部陽性、CD5 陰性、cyclin D1 陰性、IgM 陽性、IgA 陰性、IgG 少数に陽性で、Ig の軽鎖は $\kappa > \lambda$ で monoclonality を認めた。また、腫瘍細胞の透過電顕⁸⁾ 所見 (図 5) では、核はよく発達し、リボゾームに富み、蛋白合成の盛んなことが推測された。細胞によっては分化度が低く、核クロマチンが繊細で、明らかに芽球様の細胞も認められた。骨髄染色体検査は、46,XX で正常女性核型であった。

考 察

骨髄腫、マクログロブリン血症とも、無症状で偶然に健診などにおいて発見されることが少

くない。マクログロブリン血症では、細胞はマントル層 B リンパ球由来のため、CD19・CD20 陽性、CD38・CD138 陰性となり、一方、ほとんどの骨髄腫では CD19 陰性、CD38・CD138 陽性となる。また、マクログロブリン血症では免疫グロブリン定量で、IgM の著増、IgG、IgA は正常範囲内のことが多いとされている。今回は、転倒による打撲での入院時検査において、血小板減少が認められたため精査が行われ、自覚症状はないが本症の発見に至った。なお、本症例では、腹部エコー、CT 上、肝硬変症は認められず、血小板 pooling の異常の可能性はないと考えられる。本症例における低蛋白血症の成因は、低栄養の関与に加えて、本症例の腫瘍細胞の特異な病態に起因していると考えられる。すなわち、本症例がマクログロブリン血症から骨髄腫の中間に位置するような細胞の腫瘍性増殖にある点である。通常のマクログロブリン血症であれば、IgM は高分子であるの

で、一層に免疫グロブリンの高値が誘導されることになるが、本症例では、IgM は2,035mg/dl と高値であっても、このレベルに留まっている点の特異である。一方、他の正常免疫グロブリン（特にIgG 及びIgA）やアルブミンの産生低下は惹起しており、この点ではあたかも骨髓腫としての側面ものぞかせている。この両者の故に、本症例では、結局、高タンパク血症を呈することなく、興味深い所見を示すこととなったものと考察する。また、細胞表面マーカーでもCD138陽性細胞と陰性細胞の両者が認められた。免疫グロブリン定量では、IgM が2,035mg/dl と増加しているが、IgA, IgG はむしろ産生抑制されていた。本症例では特に愁訴がなかったため、無治療にて経過観察とした。血小板も徐々に増え、貧血も増悪する事はなかったが、入院（2012年1月）から、12か月後に病的骨折（左肘部、左上腕）を期に、病状が悪化して、性器不正出血、血小板減少症の再発を見、1か月後に永眠された。なお、本症例では舌肥大は認められず、肝脾腫なく、リンパ節腫脹なく、心ECG正常。腹部CTにて脾、副腎正常などから、臨床的にはアミロイドーシスの存在は考えにくい。今回の症例は、血清生化学所見において、総タンパク量は正常でありながら、低アルブミン量の故に、高グロブリン血症が浮かび上がった。この高グロブリン血症の病的解明を試みた結果、特異病態を示す骨髓腫関連疾患の存在が明らかとなった。骨髓腫関連疾患は多くの場合、高タンパク血症を示すが、その腫瘍病変によっては、本症例の如く必ずしも高タンパク血症を示すとは限らず、興味深い所見を呈することがあり、日頃から多角的な注意深い臨床観察が必要であろう。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、電顕写真の撮影に協力頂きました川崎医科大学 組織電子顕微鏡センター 須田泰司氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749-757, 2003
- 2) Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, *et al.*: International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review, *Leukemia* 23: 2210-2221, 2009
- 3) 矢野寛樹, 飯田真介: マクログロブリン血症: 「血液専門医テキスト」. 日本血液学会編, 東京, 南江堂, 2011, pp 322-326
- 4) 飯田真介, 矢野寛樹: 多発性骨髓腫: 「血液専門医テキスト」. 日本血液学会編, 東京, 南江堂, 2011, pp 327-335
- 5) 日本血液学会編: リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンストレームマクログロブリン血症 (LPL/WM), 「造血器腫瘍診断ガイドライン2013年版」. 東京, 金原出版, 2013, pp 174-179
- 6) 日本血液学会編: 骨髓腫, 「造血器腫瘍診断ガイドライン2013年版」. 東京, 金原出版, 2013, pp 268-307
- 7) 日本血液学会, 日本リンパ網内系学会編: 多発性骨髓腫, 「造血器腫瘍取扱い規約」. 東京, 金原出版, 2010, pp 161-201
- 8) Yawata Y: Atlas of Blood Diseases. Cytology and Histology. London, United Kingdom, Martin Dunitz, 1995, pp 1-208

A case of myeloma-related disorder detected by hypoproteinemia

Sanae AKIBA¹⁾, Tomoko MIYAKE¹⁾, Mikiko KOMEYAMA¹⁾, Shunsuke TODA²⁾
Takashi NAKAMURA²⁾, Kimihiro SHIMO²⁾, Hiroyuki KITAYAMA²⁾
Takayuki IWAI²⁾, Hiroko YAMASAKI²⁾, Yoshihito YAWATA^{3, 4)}

1) Department of Medical Technology, 2) Department of Internal Medicine,

3) Division of Hematology, Takahashi Central Hospital, 53 Minami Machi, Takahashi, 716-0033, Japan,

4) Kawasaki Medical School (Professor Emeritus), 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

ABSTRACT It is known that myeloma-related disorders include classical myeloma, plasmacytic leukemia, plasmacytoma, macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma and others. Increased serum protein is one of the characteristic features in these disorders. We have recently experienced a case of myeloma-related disorder with hypoproteinemia. The patient (a 85 year-old female) demonstrated hypoproteinemia (total protein 5.3g/dl, Alb2.0g/dl, Glob3.3g/dl) with increased IgM 2,035mg/dl contrary to decreased IgG(532mg/dl) and IgA(79mg/dl). The presence of IgM- κ monoclonality was detected by immunoelectrophoresis. Peripheral blood showed slight anemia(RBC $2.42 \times 10^6 / \mu\text{l}$) and thrombocytopenia($62 \times 10^3 / \mu\text{l}$). Peripheral lymphocytes were 23.6% with lymphoplasmacytic appearance. Bone marrow examination revealed that lymphocytes were 23.8% with 1.9% of plasma cells:CD79a(+), CD138(+/-), CD20(+/-), CD5(-), cyclin D1(-), IgM(+), IgA(-), IgG(+/-), and IgM κ -monoclonality(+) by immune staining method. Surface makers of all lymphoid cells indicated CD138 57.7%, CD19 21.1%, and CD20 39.7%. Clusters of malignant lymphoid cells were present in bone marrow specimen. Transmission electron microscopy (TEM) on the lymphoid cells indicated the dislocated nucleus and profound rough-surfaced ribosomes with large Golgi apparatus suggesting the markedly enhanced protein production. In some cells, the blastic appearance with fine nuclear chromatin structure was observed. The pathogenesis of hypoproteinemia appears to be due to suppression of IgG and IgA by increased IgM monoclonality, in addition to decreased level of serum albumin. The disorder is considered to be localized at the border area between classical myeloma and macroglobulinemia.

(Accepted on January 7, 2014)

Key words : **Myeloma, Macroglobulinemia, Hypoproteinemia**

Corresponding author
Yoshihito Yawata
Division of Hematology, Takahashi Central Hospital, 53
Minami Machi, Takahashi, 716-0033, Japan
Phone : 81 866 22 3636
Fax : 81 866 22 0547

Professor Emeritus, Kawasaki Medical School, 577
Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan
Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 463 4339
E-mail : yawatay@med.kawasaki-m.ac.jp