

症 例

IgD - λ 型骨髄腫の一例

大野康彦¹⁾ 小林和夫¹⁾ 鈴木丈吉¹⁾
八幡和明¹⁾ 倉田和夫²⁾

I. はじめに

IgD型骨髄腫はRoweら¹⁾により、1965年に始めて報告され、本邦では、正木ら²⁾が2年後に本邦第一例を報告した。以来、その臨床症状^{3),4)}が他の型の骨髄腫とは若干異なるため短期間で多数の症例や総説がみられる^{5),6),7)}。

今回、われわれは若年で発症したIgD - λ型骨髄腫で、多剤併用療法が著効を呈した症例を経験したので、文献的考察を併せて報告する。

II. 症 例

症 例：38才、主婦。

主 訴：左下側胸痛。

家族歴：両親が高血圧にて治療中。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和61年6月、何んら誘因なく、左下側胸部痛が出現するも放置。同7月、棚の上の物を下ろそうと背伸びをした時、再び同様の痛みがあったが、すぐに消失したため放置。同8月、38℃の発熱が出現し、当院内科を訪れ、膿尿、貧血および赤沈の亢進を認め、腎盂腎炎の診断にて加療。同9月、庭の手入れを行った後、再度左下側胸部痛に加え、腰痛を自覚するも放置。しかし、同10月、長距離歩行後、腰痛が増強し、再度来院し、骨髄腫の疑いで入院となる。

入院時現症：身長155cm、体重49kg、脈拍110/分、整。血圧130/80mmHg。意識明瞭。眼瞼結膜貧血なし。心では2/6度の収縮期雑音を心尖部に聴取。肺正常。肝脾腫はないが、右腎下極を触れ、腱反射は正常で、病的反射は認めず。胸骨および左第9と10番肋骨に叩打痛を認めた。

入院時検査は表1に示した。正色素性正球性貧血、

赤沈の亢進、高カルシウム血症および高アルカリ・フォスファターゼ血症を認めた。総蛋白量は正常で、セルロース・アセテート膜による電気泳動(図1)にはM成分は明瞭ではない。しかし、γグロブリン量の減少(定量でIgA量とIgM量の減少)を呈し、免疫電気泳動(図2)は抗IgD血清にM成分を認めたが、血清および100倍濃縮尿ではベンス・ジョーンズ蛋白は証明しえなかった。骨髄穿刺は胸骨で行ったが、dry tapであった。採取しえた少量の骨髄細胞の分類では図3に示す様な形質細胞およびリンパ球様細胞が合計62.4%を占めていた。また、ABC法により、cIgDとcελ陽性細胞を認めた(図4、5)。骨のX線写真では、頭蓋骨(図6)、上腕骨、肋骨および鎖骨に抜き打ち像を認めた。胸部X線写真(図7)は左第5番肋骨周囲に腫瘤を認め、胸部CT(図8)では、胸部X線写真と同一部位に、肋骨病度に加え、周辺に及ぶ腫瘤と胸椎病変が示された。直腸および腹壁脂肪組織の吸引により得られた組織にはアミロイド沈着を認めなかった。尿所見は正常で、腎機能即ちPSPおよびクレアチニン・クリアランスは共に正常範囲であった。

経過および治療は図9に示した。IgD - λ型骨髄腫と診断し、M₂プロトコール^{8),9)}の変法、即ちCyclophosphamide (10mg/kg)、Vincristine (0.03mg/kg)、Nimustine (1mg/kg)、Melphalan (0.1mg/kg、7日間)およびPrednisolone (1mg/kg、7日間、以後漸減)による多剤併用療法を開始した。開始直後に手指の腫脹と関節痛が出現したが、骨痛は3日目より軽減し、2週目までには起立時に腰痛が存在するまでに症状は改善した。血清IgD量は漸減し、6カ月後(7回目の治療開始時)には発見時の1/20程度にまで減少し、高カルシウム血症や高アルカリ・フォスファターゼ血症も正常化をみたが、骨病変は不変のままである。

1) 中央総合病院 内科

2) 中央総合病院 整形外科

III. 考 察

IgD型骨髄腫は1965年にRoweら¹¹⁾により、本邦では正木ら²⁾により報告されて以来、その臨床的特徴が他の型の骨髄腫と若干異なるために、多数の症例報告と総説¹⁻⁷⁾がある。

本例は38才の女性で、主訴が胸痛(骨痛)であり、総蛋白量は正常域内を示し、通常のセルロース・アセテート膜による電気泳動で、M成分は明瞭に示されず、免疫電気泳動により、わずかに、IgD-M成分を認めた。しかしlight chainは不明であった。骨髄穿刺により得られた細胞をABC法にて検索し、 δ 鎖および λ 鎖の陽性細胞の存在を認めたことにより始めて、IgD- λ 型骨髄腫と診断した。また、高カルシウム血症と高アルカリ・フォスファターゼ血症を随伴した著しい骨変化を伴っていた。しかし、ベンス・ジョーンズ蛋白は血中と尿中には認められず、腎機能も正常で、化学療法に極めて良い反応を示した。

IgD型骨髄腫の臨床的特徴^{3,4)}は次の点が挙げられている。①頻度が極めて低い。②男性に多く、男女比は3~4対1である。③総蛋白量は80%の症例で正常域である。④セルロース・アセテート膜による電気泳動上、M成分の帯が明瞭でない例や二峰性のM成分を示すものがある。⑤Light鎖は80~90%の症例に λ 鎖を証明する。⑥ベンス・ジョーンズ蛋白を大多数の症例に認める。⑦髄外腫瘍の頻度が高い^{3,10)}。⑧腎機能障害を呈する例が多い。⑨生存期間が他の型の骨髄腫より短い。

以上挙げたIgD骨髄腫の特異性のいくつかはIgDの生物学的特徴をよく反映している^{1,11)}。IgDの合成量は0.396mg/kg/dayで、他の免疫グロブリンの合成量よりも極めて少量である。その血管内分布はIgMのそれと同等で、73%と多いにもかかわらず、血管内異化速度は0.37/dayと速く、分解量は総IgD量の26%にも及んでいる。同時に、IgDの半減期は2.8日と極めて短いことなどが知られている¹¹⁾。これらの理由で、IgD骨髄腫の多くが総蛋白量が正常域にとどまり、通常の検索ではM成分を検出し難い症例に遭遇する。一方、二峰性M成分については、IgD骨髄腫ではベンス・ジョーンズ蛋白を大量に証明する例も多い¹²⁾ことや前述した様に、IgDの亢進した異化作用のため、抗IgDに反応する蛋白は単一でなかったり、それらの電気泳動度が α_2 からmid- γ 位にまで拡がり、ベンス・ジョーンズ蛋白が大量に存在していると、しばしば二峰性の電気泳動像を示す^{4,12)}。

Light鎖については、IgD骨髄腫のうち83~90%が λ 鎖であり³⁻⁶⁾、他の型の骨髄腫と際立って異なる所見

である。この理由については不明な点が多いが、Peris¹³⁾らはIgDを産生する正常ヒト脾組織より得た形質細胞におけるlight鎖の分布を報告した。それによれば λ 鎖の分布は87%で、 κ 鎖のそれはわずか4.5%にすぎない。また、PicardとSchaffner¹⁴⁾によれば、 κ 鎖の遺伝子の転写活性にはエンハンサーを必要とするけれども、 λ 鎖にはその必要性を欠くことが示された。また、このエンハンサーは遺伝子の調節に作用するのではなく、遺伝子の発現を引き起す役割を演じている¹⁵⁾と考えられている。それ故に、IgDを産生する骨髄腫細胞では前述したエンハンサーを必要としない λ 鎖を産生する様に遺伝子の調節がなされているか、エンハンサーを産生しえない様なクローンであるために、 λ 鎖優位となると思われる。

ベンス・ジョーンズ蛋白については、その出現頻度が高く、大量であることが示されている^{3,4,12)}。しかし、PascaliとPezzoli¹⁶⁾によれば96%の骨髄腫に多かれ少なかれベンス・ジョーンズ蛋白を証明したと報告している。このことはIgD骨髄腫で、ベンス・ジョーンズ蛋白の出現頻度が高いわけではないと思われる。しかし、その量が多量であることが多い。

骨病変については、欧米では他の骨髄腫より高頻度にみられるとの報告がある³⁾が、本邦では高くない⁴⁾。髄外病変についても同様に報告されている¹⁰⁾が、本邦では8~30%と頻度は高くない⁴⁾。この差異については、本症例で示した様に(図8)、骨周辺の腫瘍を欧米では髄外病変に含ませているためであろう。

腎機能障害については、その頻度は62~67%である^{3,4)}との報告と、Fishkinら⁷⁾の20%程度との報告がある。最近、Kyle¹⁷⁾は全骨髄腫の50%以上に腎不全を認めたと報告し、必ずしもIgD骨髄腫に腎機能障害の頻度が高いとはいえない。腎障害の原因はいくつかがあるが^{3,4,17,18,19)}、一つには“大量”のベンス・ジョーンズ蛋白尿^{3,4)}を呈することであろう。しかし、最近、Rotaら¹⁸⁾はベンス・ジョーンズ蛋白そのものは免疫生化学的性質のために円柱形成を引き起しやすいが、尿細管閉塞への関与、すなわち腎不全への進行にはベンス・ジョーンズ蛋白よりはむしろTamm-Horsfall蛋白が強く関与していると報告した。その理由として、もともと骨髄腫腎や高カルシウム血症があるところに、感染症の併発などで脱水が加味されている際、使用される非ステロイド系抗炎症剤や鎮痛剤などにより、腎の尿細管萎縮や間質の変化も加わり、Tamm-Horsfall蛋白の産生により、腎不全へと進行することが多い^{18,19)}と報告されている。しかし、腎不全が発生しても、その47%で腎障害は非常に緩慢ではあるが回復す

ることが示された¹⁸⁾。このため、腎不全の進行には脱水の予防と治療が極めて主要である^{18,19)}。

予後については、その生存期間は他の骨髄腫のそれよりも短い^{3,20)}との報告があるが、総数が少ないので評価は困難である。また、IgD骨髄腫の病期について確立した方法がないが、最近、重回帰型生命表法による予後決定因子が報告された。²¹⁾それによるとクレアチニン値、尿ベンス・ジョン蛋白、血小板数およびアルブミン量が主要な予後決定因子である。本例ではいずれも正常で、低リスク群に属す。

最後に、治療については、IgD骨髄腫における統計がないため評価することは困難であるが、他の骨髄腫では多剤併用療法は標準的なメルファランとプレドニソン療法と同程度の効果であった²²⁾と報告されているが、本例に使用したM₂プロトコル^{8,9)}の効果と延命効果は著しく、事実、本症例でもIgD量の著減と共に臨床症状の著しい改善をみた。副作用については本症例では骨髄抑制が軽度認めしたが、多剤併用療法で治療し、長期生存例(50カ月以上生存例)のうち、7.4%に急性白血病の併発を認めたとの報告²³⁾があり、多剤併用療法については今後、さらなる検討が必要と思われる。

IV. ま と め

若年発症の女性で、M成分量が少量で、骨髄細胞をモノクローナル抗体で検索し、IgD- λ 型骨髄腫と診断しえた症例を報告し、IgD型骨髄腫の臨床的特徴について、文献的考察を加えた。

- 1) Rowe, D. S. and Fahey, J. L., A New Class of Human Immunoglobulins. I. A Unique Myeloma Protein. *J. Exp. Med.* 121:171-184, 1965.
- 2) 正木明夫、檀原知治、原田久司ら。IgD骨髄腫の一例、*日血会誌*、30:475-482, 1967.
- 3) Jancelewicz, Z., Takatsuki, K., Sugai, S. and Pruzanski, W. IgD Multiple Myeloma. *Arch. Intern. Med.* 135:87-93, 1975.
- 4) 高木敏之、小黒昌夫、馬島尚ら。IgD骨髄腫の臨床的ならびに免疫化学的特徴。—自験3症例と本邦報告例の文献的考察—*臨床血液*。20:128-139, 1979.
- 5) Fahey, J. L., Carbone, P. P., Rowe, D. S. and Bachmann, R. Plasma cell Myeloma with D-Myeloma Protein (IgD Myeloma). *Amer. J. Med.*, 45:373-380, 1968.
- 6) 小野寺清寿、柴田昭、橋芳郎ら、IgD骨髄腫。—

自験6例と本邦報告例の臨床的考察—*最新医学*、25:403-413, 1970.

- 7) Fishkin, B. G., Glassy, F. J., Hattersley, P. G., et al. IgD Multiple Myeloma: A Report of Five Cases. *Am. J. Clin. Path.*, 53:209-214, 1970.
- 8) Case, D. C. Jr., Lee, B. J. III., and Clarkson, B. D.. Improved Survival Times in Multiple Myeloma Treated with Melphalan, Prednisone, Cyclophosphamide, Vincristine, and BCNU: M-2 Protocol. *Amer. J. Med.*, 63:897-903, 1977.
- 9) Case, D. C. Jr., Sonneborn, H. L., Paul, S. D., et al. Combination Chemotherapy for Multiple Myeloma with BCNU, Cyclophosphamide, Vincristine, Melphalan, and Prednisone (M-2 Protocol). *Oncology* 42:137-140, 1985.
- 10) Hobbs, J. R., and Corbett, A. A., Younger Age of Presentation and Extraosseous Tumour in IgD Myelomatosis. *Brit. Med. J.*, 1:412-414, 1969.
- 11) Rogentine, G. N. Jr., Rowe, D. S., Bradley, J., et al. Metabolism of Human Immunoglobulin D (IgD). *J. Clin. Invest.* 45:1467-1478, 1966.
- 12) Hobbs, J. R., Slot, G. M., Campbell, C. H., et al. Six Cases of Gamma-D Myelomatosis. *Lancet* ii: 614-618, 1966.
- 13) Pernis, B., Governa, M., and Rowe, D. S., Light Chain Types in Plasma Cells that Produce IgD. *Immunology* 16:685-689, 1969.
- 14) Picard, D., and Schaffner, W., A lymphocyte-specific enhancer in the mouse immunoglobulin k gene. *Nature* 370:80-82, 1984.
- 15) Zaller, D. M., and Eckhardt, L. A., Deletion of a B-cell-specific enhancer affects transfected, but not endogenous, immunoglobulin heavy chain gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82: 5088-5092, 1985.
- 16) Pascali, E., and Pezzoli, A., The Incidence of Bence-Jones Proteinuria in Multiple Myeloma. *Brit. J. Haemat.* :847-849, 1986.
- 17) Kyle, R. A. Multiple Myeloma: Review of 869 cases. *Mayo. Clin. Proc.* 50:29-40, 1975.
- 18) Rota, S., Mougnot, B., Baudouin, B., et al. Multiple Myeloma and Severe Renal Failure: A Clinicopathologic Study of Outcome and Prognosis in 34 Patients. *Medicine* 66:126-137, 1987.
- 19) Cohen, D. J., Sherman, W. H., Osserman, E. F., et

- al. Acute Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma. *Amer. J. Med.* 76:247-256, 1984.
- 20) Pruzanski, W., and Rother, I. IgD Plasma cell neoplasia: clinical manifestations and characteristic features. *Can. Med. Asso. J.* 102:1061-1065, 1970.
- 21) 渡辺英二、福谷久、矢野邦夫ら. 多発性骨髄腫の予後因子、一重回帰型生命表法による分析—日血会誌50:613-618, 1987.
- 22) Alexanian, R., Salmon, S., Bonnet, J., et al. Combination Therapy for Multiple Myeloma. *Cancer* 40:2765-2771, 1977.
- 23) Bergsagel, D. E., Phil, D., Bailey, A. J., et al. The Chemotherapy of Plasma-Cell Myeloma and The Incidence of Acute Leukemia. *New Engl. J. Med.* 301:743-748, 1979.

Peripheral blood	LDH 297IU
RBC $3.25 \times 10^9 / \mu l$	BUN 11.8mg/dl
Hgb. 10.2g%	Creat. 0.5mg/dl
Hct. 32 %	U.A. 5 mg/dl
Retics. 1.7 %	T.chole. 213mg/dl
Plat. $337 \times 10^3 / \mu l$	Amylase 185 U/l
WBC $7 \times 10^3 / \mu l$	T.Protein 7.4 g/dl
ESR 34mm/h	Alb. 70.0%
T-cell 80.7%	α_1 -G1. 2.5%
B-cell 10.6%	α_2 -G1. 8.0%
CRP (-)	β -G1. 10.1%
RA (-)	γ -G1. 9.3%
NAG $4.7 \mu / l$	IgG 1100 mg/dl
β_2 MG $3.4 \text{mg} / \text{ml}$	IgA 50 mg/dl
Na 136mEq/L	IgM 26 mg/dl
K $4.1 \text{mEq} / \text{L}$	IgD 278 mg/dl
Cl 98mEq/L	Fe 105 $\mu \text{g} / \text{dl}$
Ca 10.9mg/dl	UIBC 203 $\mu \text{g} / \text{dl}$
P 2.6mg/dl	Urinalysis
Renal function	Protein (-)
PSP 25.4% (15') Σ 70.2%	Sugar (-)
Ccreat 110ml/min.	BJP (-)
Blood chemicals	Sedgement within normal limitation.
GOT 18K-U	
GPT 15K-U	ECG within normal limitation.
Al-ph 331IU	

Table 1. Laboratory data on admission of multiple myeloma.

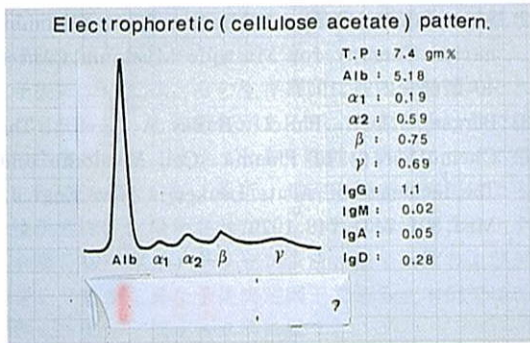


Fig. 1. The electrophoretic (cellulose polyacetate) pattern of the serum from the patient.

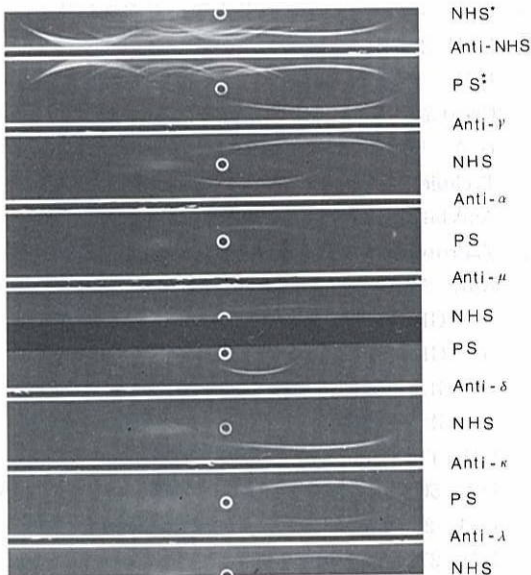


Fig. 2. Immunoelectrophoretic analysis of the serum from the patient.

NHS: Normal human serum.

PS : Patient's serum.

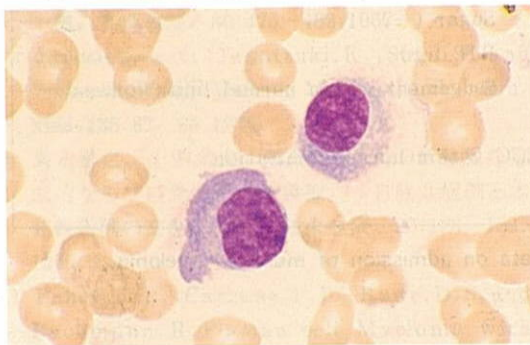


Fig. 3. Photomicrograph from bone marrow cells. Plasma cell and plasma-lymphoid cell (May-Gru-Gimsa stain, original magnification x 1000)

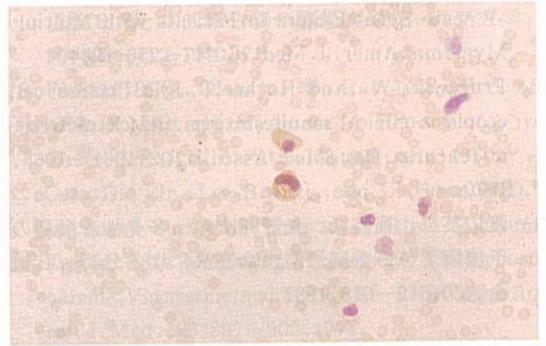


Fig. 4. Cytoplasmic staining on bone marrow cells for λ - chain. (Immunoperoxidase, original magnification x 100).

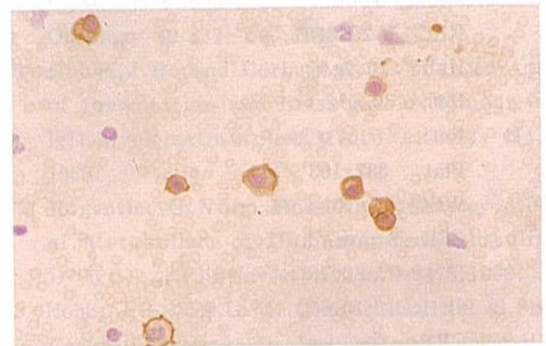


Fig. 5. Cytoplasmic staining on bone marrow cells for IgD. (Immunoperoxidase, original magnification x 100).

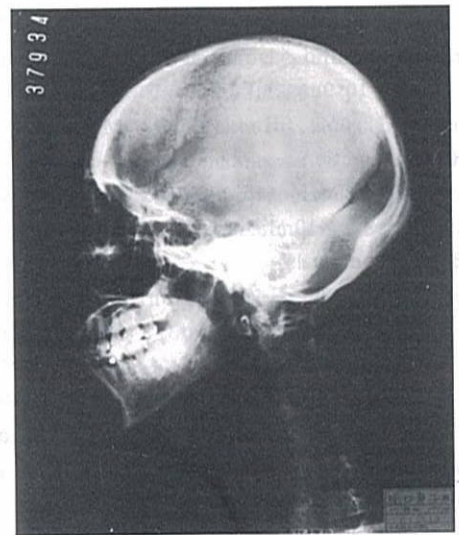


Fig. 6. The skull radiograph shows punched-out lesions in the patient.

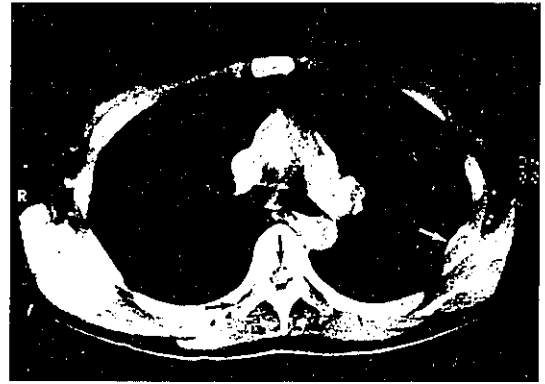
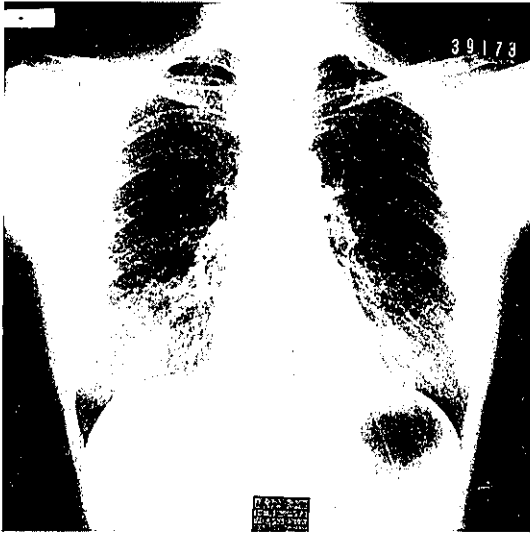


Fig. 8 . The image of the patient with multiple myeloma. The transverse CT section shows tumor (wh ite arrow) in the 5th left rib. The CT scan also shows tumors (black arrow) in the 6th vertebra.

Fig. 7 . The chest radiograph shows the tumor(arrow) on the left upper field of the lung.

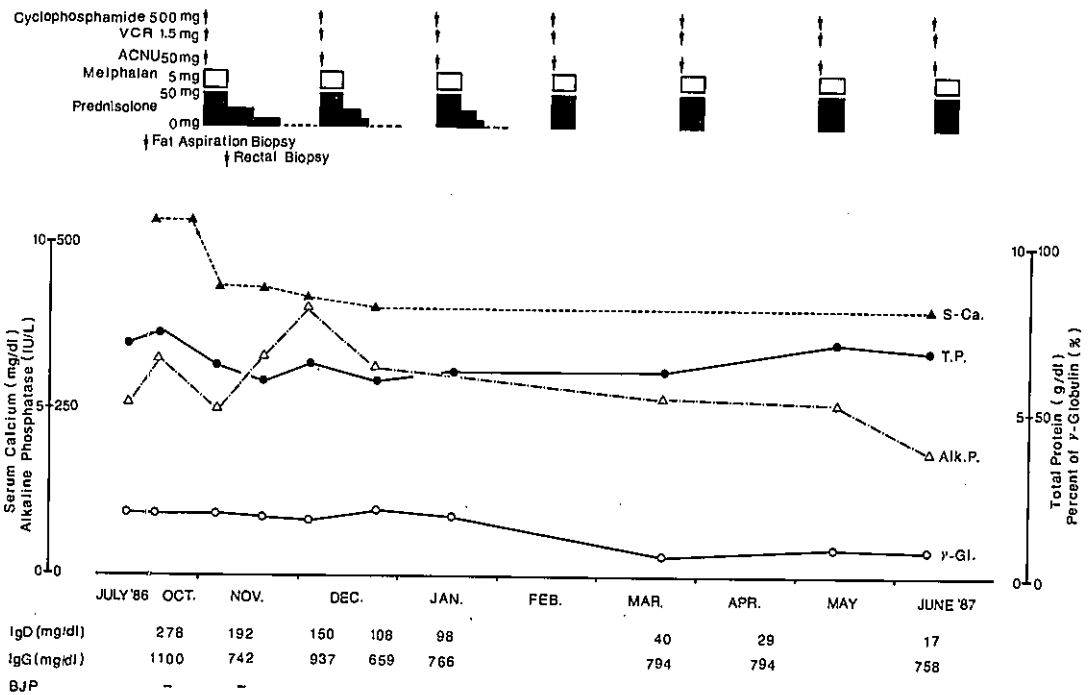


Fig. 9. The clinical course of the patient with Ig D-λ multiple myeloma.