

## Biclonal gammopathy (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ) を呈した plasma cell dyscrasia の1例

依馬 秀夫<sup>1)</sup> 長田 敦夫<sup>1)</sup> 吉江 崇宏<sup>1)</sup>  
徳永 真一<sup>1)</sup> 平野 賢<sup>1)</sup> 田村 泰夫<sup>1)</sup>

山村 伸吉<sup>1)</sup> 飯島 義浩<sup>1)</sup>

斉藤 博<sup>2)</sup> 古田 精市<sup>2)</sup>

1) 諏訪赤十字病院内科

2) 信州大学医学部第2内科学教室

### Plasma Cell Dyscrasia with Biclonal Gammopathy (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ )

Hideo EMA<sup>1)</sup>, Atsuo NAGATA<sup>1)</sup>, Takahiro YOSHIE<sup>1)</sup>, Shinichi TOKUNAGA<sup>1)</sup>

Ken HIRANO<sup>1)</sup>, Yasuo TAMURA<sup>1)</sup>, Nobuyoshi YAMAMURA<sup>1)</sup>

Yoshihiro IZIMA<sup>1)</sup>, Hiroshi SAITOH<sup>2)</sup> and Seiichi FURUTA<sup>2)</sup>

1) *Department of Internal Medicine, Suwa Red Cross Hospital*

2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A case of plasma cell dyscrasia with biclonal gammopathy was reported. A 66-year-old retired man visited our hospital complaining of persistent lumbago. He had been followed for about three and a half years after M-protein was discovered in the serum by chance on admission for acute myocardial infarction.

Serum immunoelectrophoresis revealed that the M-protein consisted of two distinct M-components (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ). The immunofluorescence studies suggested that both M-components were simultaneously synthesized by atypical large plasma cells in bone marrow. The serum immunoglobulin levels tended to increase insidiously from 1951 mg/dl to 2367 mg/dl for IgG and from 684 mg/dl to 1281 mg/dl for IgA, respectively. The other immunoglobulins were within normal ranges. The bone marrow aspirate contained 2-3 per cent atypical large plasma cells, and the percentage did not change serially. Anemia, hypercalcemia, renal dysfunction and Bence-Jones protein in urine were not seen during the follow-up period.

Though the clinical course might be protracted, plasma cell infiltration to the bone was suspected by bone scintigraphy, and the possibility of progression to multiple myeloma remained. *Shinshu Med. J.*, 35: 443-450, 1987

(Received for publication October 1, 1986)

---

**Key words** : biclonal gammopathy (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ), plasma cell dyscrasia

二峰性M蛋白血症 (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ), 形質細胞異常

---

I はじめに

Plasma cell dyscrasia は形質細胞の不均衡な増殖とM蛋白の増加を呈する症候群である<sup>1)</sup>。M蛋白は通常1種類で2種類のことはまれである。今回我々は2種類のM蛋白血症 (IgG-λ, IgA-λ) を呈し、約3年半の経過観察から臨床的には良性と考えられるものの多発性骨髄腫への移行が示唆された plasma cell dyscrasia の1例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：66歳，男性，無職。

主訴：腰痛。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：58歳頃より慢性心房細動，61歳胃潰瘍（胃切除），62歳肋骨骨折，63歳急性心筋梗塞・徐脈性心房細動（心臓ペースメーカー植込み術）。

現病歴：昭和57年4月急性心筋梗塞で当科入院時，偶然M蛋白血症を発見されたが血液検査・骨髄検査成績等により治療の必要なしと判断し経過観察としたが，以後受診しなかった。昭和60年1月転倒し腰部を打撲して以来腰痛が持続。近医にて加療するも軽快しないため同年4月13日当科受診し，精査加療のため入院となった。

入院時現症：身長155cm，体重41kg，血圧130/90mmHg，脈拍96分・不整。貧血・黄疸・浮腫・表在リンパ節腫大なし。心濁音界の軽度拡大をみた<sup>2)</sup>が心雑音なく，肺野にラ音聴取せず，肝脾腫なし。骨叩打痛なく神経学的所見異常なし。

検査成績：（表1）検尿では尿蛋白陰性，Bence-Jones 蛋白陰性。血沈は軽度亢進。末梢血では貧血なく白血球数・分画ともに正常。骨髄像では有核細胞数155,800，G/E比2.53，形質細胞は2.2%と異常増加はなかった。血液生化学検査ではZTTとAl-Pの高値以外に異常なく，血清BUN・Cr，血清Caは正常であった。血清学的検査ではセルロースアセテート膜電気泳動法による蛋白分画（図1）ではγ位に低いM-peakを認めた。免疫グロブリン定量では血清IgA 983mg/dlと高値を示したが，他のクラスは正常範囲内であった。免疫電気泳動像（図2）ではH鎖で抗IgGおよび抗IgA，L鎖で抗λにのみM-bowを認めた。以上よりM蛋白はIgG-λとIgA-λの2つのComponentより成ると考えた。

骨髄形質細胞（図3）は胞体の豊かな比較的大型の細胞で核小体も数個認めflame cell様であった。Clot切片でこの様な異型形質細胞を散在性に認めた<sup>3)</sup>が，明らかな集簇像はなかった。

図4は骨髄形質細胞の蛍光抗体法による二重染色で

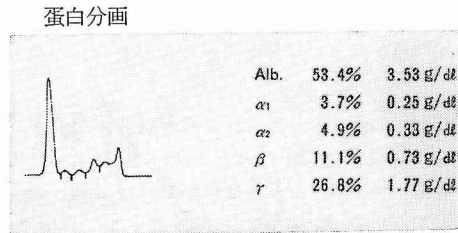


図1 症例のセルロースアセテート膜による電気泳動

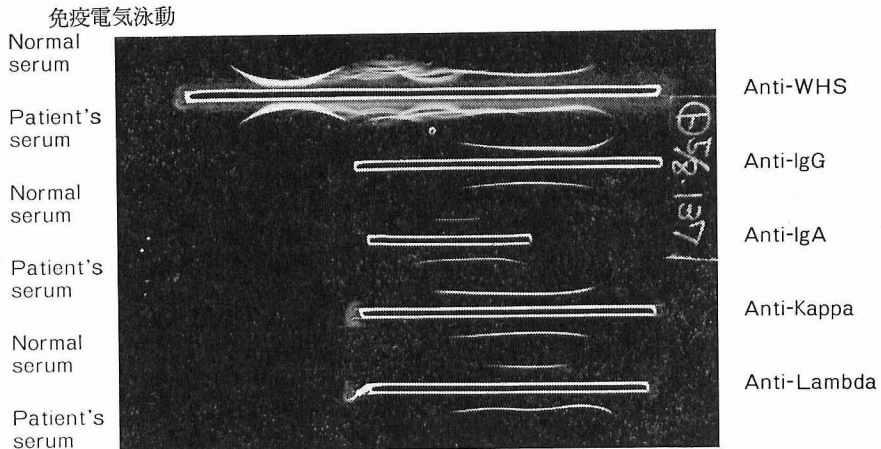


図2 症例の血清免疫電気泳動

Biclonal gammopathy を呈した plasma cell dyscrasia の 1 例

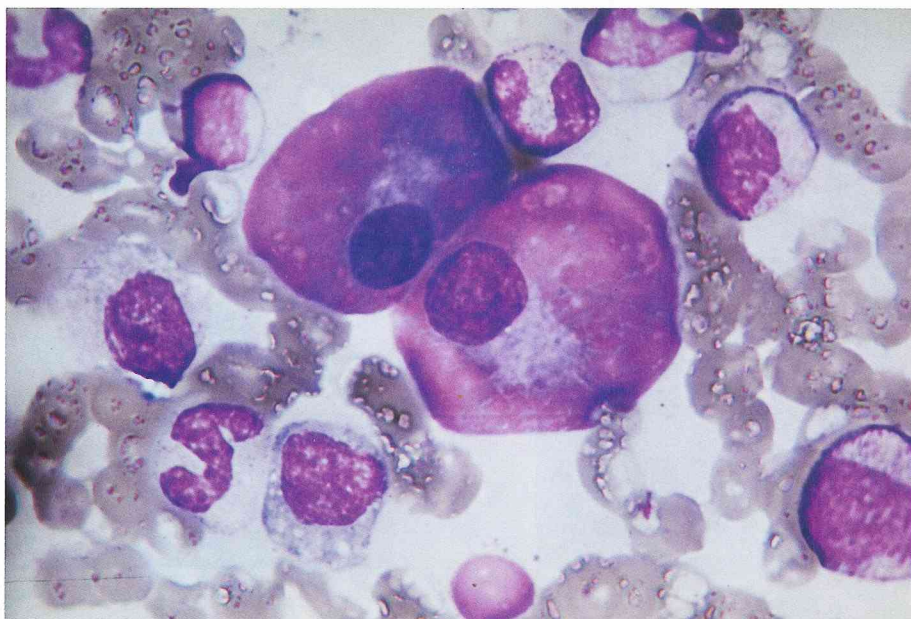


図3 骨髓形質細胞 ライトーギムザ染色 (×1,000)

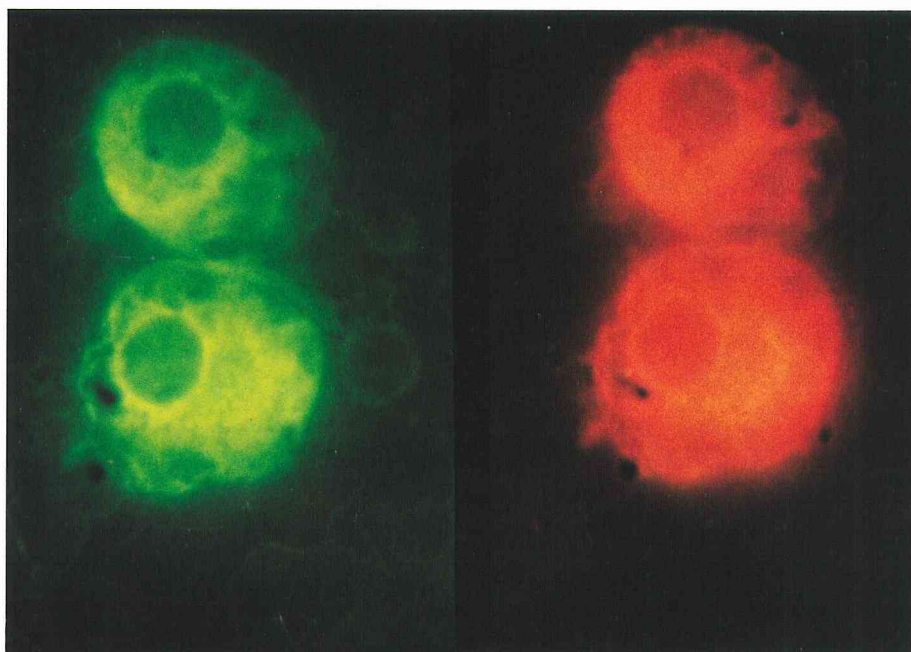
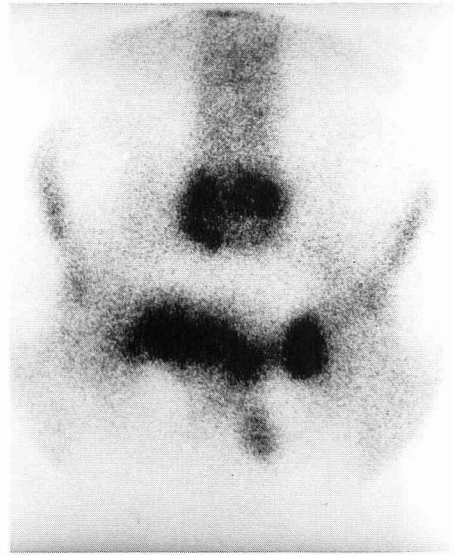


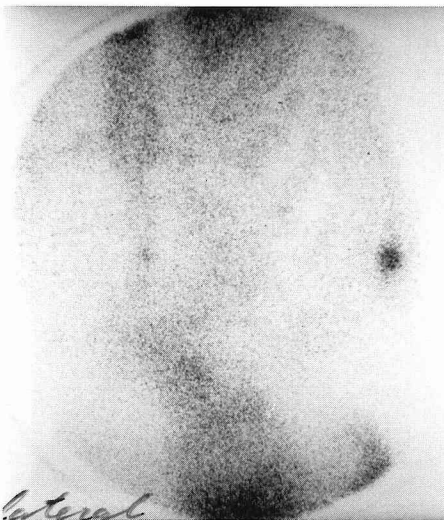
図4 形質細胞の蛍光抗体二重染色 (×1,000)  
左: FITC anti human  $\gamma$  右: TRITC anti human  $\alpha$



①



②



③

図5 症例の骨シンチグラフィ

- ① 昭和57年：肋骨・骨盤
- ② 昭和60年4月：骨盤
- ③ 昭和60年10月：肋骨

Biclonal gammopathy を呈した plasma cell dyscrasia の 1 例

表 1 症例の入院時検査成績

検尿; 蛋白 (-), 糖 (-), 潜血 (-), 沈渣異常なし, B-J 蛋白 (-)	生化学	
検便; 潜血 (-)	T. P.	6.6 g/dl
血沈; 25/44mm	A16.	3.6 g/dl
末梢血; RBC 428 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ZTT	17.5 U
Hb 14.4 g/dl	TTT	1.3 U
Ht 43.0 %	GOT	25 KU
WBC 5,700/mm <sup>3</sup>	GPT	13 KU
stab. 14 %	LDH	354 IU/l
seg. 57 %	Al-P	22 KA
bas. 0 %	T. Bil.	1.0 mg/dl
eos. 0 %	Ch-E	0.5 ΔpH
mon. 2 %	BUN	15 mg/dl
lymph. 27 %	Cr	1.0 mg/dl
T-Cell 85 %	U. A.	5.0 mg/dl
B-Cell 5 %	Na	142 mEq/l
赤血球連鎖形成 (-)	K	4.0 mEq/l
Plt. 17.6 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl	100 mEq/l
骨髓血; NCC 155,800/mm <sup>3</sup>	Ca	9.3 mg/dl
MgK 106/mm <sup>3</sup>	P	3.5 mg/dl
G/E 2.53	血清	
My. bl. 1.0 %	CRP	(2+)
Pro. M. 2.4 %	RA	(-)
Mye. 9.2 %	ASLO	(-)
Met. 11.0 %	ワッセルマン反応	(-)
Stab. 14.0 %	HBs 抗原	(-)
Seg. 13.8 %	β <sub>2</sub> -micro.	2.1 mg/dl
Ery. bl. 21.0 %	IgG	1,673 mg/dl
Mono. 0.8 %	IgA	983 mg/dl
Lymph. 15.4 %	IgM	163 mg/dl
Plasma Cell 2.2 %	IgD	3 mg/dl
	IgE	126 U/ml

ある。左図は fluorescein 標識抗ヒト  $\gamma$  (DAKO 社) で染色したもので、胞体が比較的均一に緑に染色された。右図は同一細胞を rhodamine 標識抗ヒト  $\alpha$  (DAKO 社) で染色したもので、胞体が赤く染色された。同様に  $\lambda$  および  $\kappa$  に対して蛍光抗体法による染色を行ったが、抗  $\lambda$  で陽性、抗  $\kappa$  で陰性であった。また抗  $\delta$ 、抗  $\mu$  ではいずれも陰性であった。以上より骨髓異型形質細胞が同時に IgG- $\lambda$  と IgA- $\lambda$  の 2 つの M-Component を産生しているものと考えた。

全身の骨 X 線像では骨折・骨打ち抜き像等の明らかな骨破壊像は認めなかったが、腰椎および仙骨には年齢に比し高度な骨粗鬆症を認めた。

図 5 は時期を異にする骨シンチグラフィ (99mTc MPP) である。①は腰痛出現以前の昭和 57 年の骨シンチであるが、明らかな異常集積像はない。②は今回入院後の骨シンチであるが、仙骨および左恥骨を中心に hot spot を認める。③は昭和 60 年 10 月上旬、左第 7 肋骨に叩打痛出現時の骨シンチであるが、同部位に新たな hot spot を認めた。

なお、今回入院中に施行した直腸生検および昭和 55 年の切除胃標本の検索ではアミロイド沈着は認めなかった。

臨床経過：(図 6) 昭和 57 年から約 3 年半、M-蛋白血症に対して無治療で経過観察したが、IgA は漸増し

IgG	1951 mg/dl	1673 mg/dl	1857 mg/dl	2367 mg/dl
IgA	684	983	1028	1281
IgM	178	163	222	181

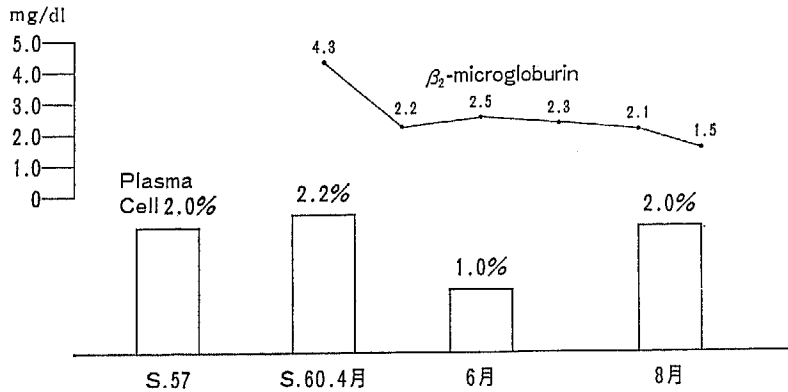


図6 血清中免疫グロブリン、 $\beta_2$ -microglobulin および骨髄中 plasma cell の経過

1,281mg/dl となり IgG も増加傾向を示し2,367mg/dl となったが、骨髄中形質細胞数は2~3%と変化は認められなかった。また、貧血・Bence-Jonse 蛋白の出現・腎機能障害・高カルシウム血症等はみられず、経過は安定していた。

### III 考 察

Biclonal gammopathy はM蛋白血症全体の約1%とされ<sup>2)</sup>、本邦における報告例は20数例に過ぎない<sup>3)-5)</sup>。その多くは骨髄腫に合併したもので<sup>4)</sup> IgG と

IgA の組合せが多い<sup>6)</sup>。

2つの異なるM蛋白産生クローンについては現在 one cell line とする考えと two cell line とする考えがある。我々が行った蛍光抗体法による二重染色では one cell line を支持する結果が得られた。近年では one cell line とする報告が多い<sup>7)-9)</sup> ただし、本邦ではむしろ two cell line とする報告が多い(表2)。クローン同定方法として酵素抗体法、蛍光抗体法等が用いられてきたが同定方法に問題があり結論は出されていない<sup>3)</sup>。

表2 Clonarity が検討された本邦報告例

報告者	年代	例数	診 断	M 蛋 白	クローン	同 定 方 法
島崎ら <sup>10)</sup>	1981	1	前骨髄腫状態	IgG- $\kappa$ , IgA- $\kappa$	2種類	核・胞体比
今井ら <sup>11)</sup>	1982	1	肺癌	IgA- $\kappa$ , IgA- $\lambda$	2種類	蛍光抗体法
池田ら <sup>5)</sup>	1983	1	多発性骨髄腫	IgG- $\kappa$ + $\kappa$ + $\kappa$	1種類	染色体分析
船渡ら <sup>3)</sup>	1984	1	多発性骨髄腫	IgG- $\kappa$ , IgA- $\kappa$	2種類 (1部で同一クローン)	蛍光抗体法, 酵素抗体法 酵素蛍光二重染色法, 限界希釈法
秋浜ら <sup>12)</sup>	1984	1	多発性骨髄腫	IgG- $\lambda$ , IgA- $\kappa$	2種類	蛍光抗体法
木崎ら <sup>13)</sup>	1984	1	肺癌	IgA- $\kappa$ , IgD- $\lambda$	2種類	酵素抗体法
木崎ら <sup>14)</sup>	1985	1	頸部髄外性形質細胞腫	IgG- $\kappa$ , IgG- $\lambda$	2種類 (1部で同一)	酵素抗体法

Wang ら<sup>15)</sup>, Levine ら<sup>16)</sup>は IgM 産生クローンから IgG 産生クローンへの変換は不変部分を支配する gene の switch-over mechanism を介して行われると推定した。近年の遺伝子工学の進歩に伴い、利根川, Leder, 本庶らによって抗体遺伝子の構造が解明された。Kataoka ら<sup>17)</sup>は抗体遺伝子の再構成により class switch が起こることを明らかにした。これにより one cell line で同じ抗原特異性を有する異なるクラスの免疫グロブリンが産生されることがうらざけられた。本症例は、IgG 産生細胞から IgA 産生細胞へ分化する途中の 2 抗体 (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ) 産生細胞の腫瘍化と推測される。今後、遺伝子レベルでの検討が必要であろう。

Plasma cell dyscrasia とは Osserman<sup>1)</sup>により提唱された疾患で、形質細胞の限局性ないし慢性の増殖と M 蛋白の増加を来し、正常免疫グロブリンは低下することが多いが、benign monoclonal gammopathy と多発性骨髄腫および両者の境界型など多くのものが含まれその鑑別は容易ではない<sup>18)19)</sup>。2 峰性 M 蛋白血症を認めるが、多発性骨髄腫 (overt myeloma) とは確定診断しえず、plasma cell dyscrasia

としてとらえてはどうかと思われる症例に清水ら<sup>20)</sup>。今井ら<sup>11)</sup>、木崎ら<sup>13)</sup>の報告があり、前骨髄腫状態として考えられたものに島崎ら<sup>10)</sup>の報告がある。本症例では大型異型形質細胞を骨髄中に散見すること、骨シンチにおける hot spot が同細胞の骨への浸潤と考えられることは形質細胞の悪性化を示唆するものと思われる。しかし、経過観察中の臨床症状および検査結果からすると plasma cell mass は比較的少ないと考えられ、本症例は indolent myeloma あるいは senile myeloma の疾患概念には合致しないが、それらの亜型ないし前駆状態と考えられる<sup>21)-23)</sup>。今後、多発性骨髄腫に移行する可能性もあるため M 蛋白量、尿中 Bence-Jones 蛋白の出現等に注意し経過観察していく予定である。

#### IV ま と め

骨髄大型異型形質細胞が、同時に 2 つの異なる M 蛋白 (IgG- $\lambda$ , IgA- $\lambda$ ) を産生していると考えられた plasma cell dyscrasia の 1 例を報告した。

(本論文の要旨は第 77 回日本内科学会信越地方会において発表した。)

#### 文 献

- 1) Osserman, E. F. : Multiple myeloma and related plasma cell dyscrasia, Immunological disease, 3rd ed., pp. 499-529, Little, Brown and Company, 1978
- 2) Axelsson, U., Bachmann, R. and Hällén, J. : Frequency of pathological proteins M-components in 6,995 sera from an adult population. Acta Med Scand, 179 : 235-247, 1966
- 3) 船渡忠男, 林 正俊, 市川恵子, 平沢 康, 大谷英樹, 齊藤正行, 鉢村和男, 押川明子, 高山俊政, 森 規勝, 久藤文雄, 徳弘英生, 二峰性 (IgG- $\kappa$ , IgA- $\kappa$ 型) M 蛋白を伴った多発性骨髄腫の 1 例. 臨血, 25 : 1646-1652, 1984
- 4) 高山重光, 木嶋祥磨, 笹岡拓雄, 金山正明 : 二つの異なる M たんぱくを認める IgG ( $\kappa$ ) 型多発性骨髄腫の 1 例. 日内会誌, 68 : 1592-1598, 1979
- 5) 池田修二, 三浦 徹, 町田健一, 寺尾誠也, 野並寿夫, 阿河直子, 塩見文雄 : 複数の M 成分を認めた多発性骨髄腫の 4 例. 高知県立中央病院医学雑誌, 10 : 65-74, 1983
- 6) Sanders, J. H., Fahey, J. L., Finegold, I., Ein, D., Reisfeld, R. and Berard, C. : Multiple anomalous immunoglobulins. Am J Med, 147 : 43-59, 1969
- 7) Costea, N., Yakulis, V. J., Libnoch, J. A., Pilz, C. G. and Heller, P. : Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subject and one cell line. Am J Med, 42, 630-635, 1967
- 8) Rudder, R. A., Yakulis, V. and Helder, P. : Double myeloma. Am J Med, 55 : 215-221, 1973
- 9) Bouvet, J. P., Buffe, D., Oriol, R. and Liacopoulos, P. : Two myeloma globulins IgG1- $\kappa$  and IgG1- $\lambda$ , from a single patient (Im). Immunology, 27 : 1095-1101, 1974
- 10) 島崎千尋, 西田和夫, 高橋良雄, 福本芳男, 香月昭人, 中川雅夫, 伊地知浜夫, 伊勢村卓司 : 2 峰性 M 蛋白血症 (IgG- $\kappa$ , IgA- $\kappa$ ) の一症例. 臨血, 22 : 1552-1557, 1981
- 11) 今井裕一, 中本 安, 秋浜哲雄, 桑山明久, 三浦 亮, 佐藤武弥, 上坂佳敬, 綿貫 勤 : 2 つの M 蛋白 (IgA- $\kappa$ , IgA- $\lambda$ ) を有し、尿中 Bence Jones 蛋白 ( $\lambda$ 型) 陽性を示した肺癌の 1 例. 臨血, 23 : 1578-1583, 1982

- 12) 秋浜哲雄, 今井裕一, 高橋 徹, 桑山明久, 中本 安, 三浦 亮 : 2 峰性M蛋白 (IgG- $\lambda$ , IgA- $\kappa$ ) と 2 種の Bence Jones 蛋白 ( $\lambda$ ,  $\kappa$ ) を示した多発性骨髄腫の 1 例. 日内会誌, 73 : 1811-1817, 1984
- 13) 木崎昌弘, 赤岩康文, 増田 孝, 楨野久春, 神谷知至, 鈴木 修, 牛腸義彦, 川村陽一, 大川日出夫, 桐生恭好 : 経過中 IgG- $\kappa$  から 2 峰性M蛋白血症 (IgA- $\kappa$  IgA- $\lambda$ ) にかかわった肺癌の 1 例. 診断と治療, 72 : 455-459, 1984
- 14) 木崎昌弘, 神谷知至, 鈴木 修, 大川日出夫, 桐生恭好 : 二峰性Mタンパク血症を伴った頸部髄外性形質細胞腫の 1 例. 内科, 55 : 567-570, 1985
- 15) Wang, A.C., Wilson, S.K., Hopper, J.E., Fundenberg, H.H. and Nisonoff, A. : Evidence for control of synthesis of the variable regions of the heavy chains of immunoglobulins G and M by the same gene. Proc Natl Acad Sci USA, 66 : 337-343, 1970
- 16) Levin, A.S., Fundenberg, H.H., Hopper, J.E., Wilson, S.K. and Nisonoff, A. : Immunofluorescent evidence for cellular control of synthesis of variable regions of light and heavy chains of immunoglobulins G and M by the same gene. Proc Natl Acad Sci USA, 68 : 169-171, 1971
- 17) Kataoka, T., Kawasaki, T., Takahashi, N. and Honjo, T. : Rearrangement of immunoglobulin  $\gamma$ 1-chain gene and mechanism for heavy-chain class switch. Proc Natl Acad Sci USA, 77 : 919-923, 1980
- 18) 加納 正 : 骨髄腫と特発性単クローン性免疫グロブリン血症の境界領域をどのように考えるか. 日本臨床免疫学会会誌, 6 : 352-358, 1983
- 19) Kyle, R.A. : Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Am J Med, 64 : 814-826, 1978
- 20) 清水 勝, 浅井一太郎, 塚田理康, 三輪史郎, 北村元仕, 原田紀久子 : 2 峰性の IgG を呈した 1 例. 日本血液学会雑誌, 30 : 276-285, 1976
- 21) Kyle, R.A. and Greipp, P.R. : Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med, 303 : 1347-1349, 1980
- 22) Alexanian, R. : Localized and indolent myeloma. Blood, 56 : 521-526, 1980
- 23) Pezzoli, A., Pascoli, E. and Feruglio, F.S. : Senile' myeloma. Arch Gerontol Geriatr, 3 : 65-75, 1984

(61. 10. 1 受稿)