

Plasma cell dyscrasia を示すアミロイドーシスの2剖検例

—原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス—

中田 和義¹⁾ 重松 秀一²⁾ 赤川 直次²⁾
伊藤 信夫²⁾ 松岡 健³⁾ 三浦 正澄⁴⁾

- 1) 信州大学医学部整形外科学教室
- 2) 信州大学医学部第1病理学教室
- 3) 信州大学医学部第1内科学教室
- 4) 信州大学医学部第2内科学教室

Two Autopsy Cases of Amyloidosis with Plasma Cell Dyscrasia —Primary Amyloidosis and Multiple Myeloma with Amyloidosis—

Kazuyoshi NAKATA, Hidekazu SHIGEMATSU, Naoji AKAGAWA,
Nobuo ITOH, Ken MATSUOKA and Masazumi MIURA

- 1) *Department of Orthopaedic surgery, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*
- 3) 4) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

Two autopsy cases of amyloidosis with plasma cell dyscrasia are reported. The first case was one of primary amyloidosis and the second of multiple myeloma with amyloidosis.

Case 1 was a 68-year old female who suffered from cardiac insufficiency. Amyloid deposition had been noticed in the endocardium by biopsy using heart catheter. X-ray showed mild osteoporosis without punched-out lesions. Bone marrow showed 27.6% plasmacytosis. IgG monoclonal gammopathy was noticed in the later clinical course. Immunoelectrophoresis showed IgG, κ -type M-protein. Postmortem examination revealed deposition of amyloid substance to be widespread in the tissues, predominantly in the heart, liver, spleen, thyroid, pancreas and adrenals. Infiltration of plasma cells with mild atypia was noticed in the bone marrow.

Case 2 was a 61-year-old male who suffered from lumbago. X-ray showed severe osteoporosis with punched-out lesions. Laboratory tests disclosed IgA, λ -type M-protein on immunoelectrophoresis and 40.4% myeloma cells in the bone marrow. Postmortem examination revealed tumor-forming multiple myeloma in the bone marrow and visceral organs. Secondary amyloidosis was noticed in the tissues, predominantly in the heart, thyroid, kidney and gastrointestinal tract. Infiltration of plasma cells with atypia and mitosis was noticed in the histological and electron-microscopic studies.

Differential diagnosis of primary amyloidosis with plasma cell dyscrasia and multiple myeloma with amyloidosis should be primarily based on the histological findings of destructive lesions as well as cellular atypism in the latter. *Shinshu Med. J.*, 33: 417-430, 1985

(Received for publication May 18, 1985)

Key words : amyloidosis with plasma cell dyscrasia, primary amyloidosis, multiple myeloma with amyloidosis
 plasma cell dyscrasia を示すアミロイドーシス, 原発性アミロイドーシス, 骨髄腫に合併したアミロイドーシス

I 緒 言

Plasma cell dyscrasia (PCD) とは形質細胞の異常増殖症で, 単一クラスの免疫グロブリン (M成分) の増加を伴う数種類の疾患単位を含む症候群名である。PCD では, 骨髄腫やマクログロブリン血症が代表的疾患であり, 原発性アミロイドーシスも含まれる。PCD とアミロイドーシスの関係は古くから述べられており, 骨髄腫の中のある症例はアミロイドーシスを合併し, 原発性アミロイドーシスの中で, しばしば形質細胞の増殖を伴い, 前者との鑑別が困難な例が多数みられる。今回われわれは monoclonal gammopathy

を呈し, 軽度の plasmacytosis を伴った原発性アミロイドーシスの1剖検例と多発性骨髄腫に合併したアミロイドーシスの1剖検例を経験したので, 形質細胞増殖症と形質細胞腫瘍の関係, アミロイドーシスの関連について考察する。

II 症 例

症例1: 68歳, 主婦。
 主訴: 体動時呼吸困難, 上腹部膨満感。
 家族歴: 特記すべきことなし。
 既往歴: 10年前に腰痛。
 現病歴: 昭和52年8月, 全身倦怠感, 体重減少, 上

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral Blood		Blood Chemistry		Serological Exam.	
Hb (g/dl)	10.3	T. Pro. (g/dl)	7.5	Wa-R	(-)
RBC (×10 ⁴)	309	Alb. (%)	50.1	ASLO	(-)
Ht (%)	30.8	α ₁ -gl. (%)	2.5	CRP	(-)
Ret (%)	5	α ₂ -gl. (%)	8.7	Coombs test	(-)
Plt (×10 ⁴)	16.1	β-gl. (%)	8.2	ESR	60-96
WBC	8,400	r-gl. (%)	30.2	Bleeding time (min)	3.5
Stab (%)	24.0	T. Bil. (mg/dl)	0.9	Coag. time (min)	11
Seg (%)	41.5	ZTT (KU)	32.8	P. T. (s)	11.3
Eo (%)	2.5	GOT (KU)	35	P. T. T. (s)	24.0
Baso (%)	1.0	GPT (KU)	8	Fibrinogen (mg/dl)	290
Mon (%)	2.0	LDH (MIU)	134	Renal function	
Lymph (%)	29.0	Al-P (KAU)	9.8	Creatinine clearance	
Urinalysis		ICG (%)	15.1	(ml/min)	26.6
pH	6.0	Amylase (SU/dl)	115	PSP	
Specific grav.	1018	Chol (mg/dl)	180	15' (%)	8
Protein	(-)	Fe (μg/dl)	73	30' (%)	18
B-J Protein	(-)	BUN (mg/dl)	33	60' (%)	28
Glucose	(-)	Creatinine (mg/dl)	1.7	120' (%)	46
Urobilinogen	N+	Uric Acid (mg/dl)	6.6	Concentration test	
Sediments	N.	Na (mEq/l)	137	I	1.016
Feces		Cl (mEq/l)	103	II	1.018
Occult blood	(-)	K (mEq/l)	4.0	III	1.018
		Ca (mEq/l)	4.16		
		P (mg/dl)	3.7		

Table 2 Laboratory data

Bone marrow (Aug. 22, 1979 Sterunum)		Immunological exam.				
		I/29	III/5	IV/23	V/23(1979)	
Nucleated cells	925,000/mm ⁸					
Promyelocyte	1.2%	IgG (mg/dl)	1,180	2,670	2,700	3,640
Myelocyte	6.4	IgM (mg/dl)	38	16	16	4
Metamyelocyte	15.2	IgA (mg/dl)	120	106	84	84
Band-form	16.8	C ₃	134	114	108	133
Segmented	8.4	Endocrine function				
Eosinophil	1.8	T ₃ (μg/dl)			0.63	
Basophil	0.4	T ₄ (μg/dl)			9.1	
Lymphocyte	9.0	TSH (μU/ml)			8.1	
Monocyte	0	50g GTT (mg/dl)				
Plasma cell	27.6					
Reticulum cell	0.4					
Erythroblast	0					
Normoblast		0'			92	
basochr.	4.0	30'			162	
polychr.	7.4	60'			186	
orthchr.	1.4	120'			154	
Mitosis	1.0	180'			84	

腹部の腫瘍に気づき、某医にて肝機能障害を指摘された。同年10月頃より体動時呼吸促進が出現した。昭和53年2月頃、全身皮膚の黄染があり、4月には消失した。同年6月、臍下にいたる肝腫大を指摘され、7月頃体動時呼吸促進が進行し、10月両手、両足、顔の浮腫が出現し、11月13日信大第1内科へ入院した。

入院時所見：身長148cm、体重39.5kg、やせ型、脈拍88整、緊張良、血圧158/102 心尖部に Levine II 度の収縮期雑音聴取、心拡大、肝腫大、浮腫、腹水、甲状腺腫、高血圧や心不全を指摘された。

検査成績：Table 1 に示すように、血液検査では軽度の貧血があり、尿検査では尿蛋白(-)、Bence-Jones 蛋白(-)であった。肝機能検査で GOT 35 KU, GPT 8KU, ZTT 32.8KU, 血清総蛋白 7.5g/dl アルブミン 50.1%, γ-グロブリン 30.2% と上昇しており、腎機能検査では BUN 33mg/dl, クレアチニン 1.7mg/dl, 尿酸 1.7mg/dl, クレアチニン・クリアランス 26.6ml/min で、PSP は15分値 8%, total で 80%以上であった。尿濃縮テストは正常、甲状腺機能は T₃ 0.63μg/dl, T₄ 9.1μg/dl, TSH 8.1μU/ml で軽度の hypothyroidism であった。胸部X線像では CTR 65% と心拡大と肺紋理増強がみられた。心電図では I 度の AV-block と low voltage を示していた。

入院後経過：利尿剤、安静により、心不全状態は軽快するも、肝腫大、心肥大、甲状腺腫は持続する。甲状腺機能低下により、甲状腺生検をするも amyloid (Am) の沈着は軽度に認められる程度であった。直腸生検においても Am は証明されなかった。昭和54年4月13日心カテーテルを施行し、右室腔心尖部より生検で著明な Am の沈着を認めた。血清 IgG は昭和54年1月、1,180mg/dl であったが、5月23日には 3,640mg/dl と増強し、monoclonal gammopathy を呈していた。骨髄穿刺では形質細胞が 27.6% と plasmacytosis を認めた (Table 2)。骨変化も軽度の osteoporosis 以外 punched out 像は認めなかった (Fig. 1)。骨髄生検では軽度の plasmacytosis がみられるが、顆粒球系、赤芽球系、粒球系とも存在しており、骨破壊もみられなかった (Fig. 2)。形質細胞の異型性は軽度で、分裂像や高度の異型性は認められなかった (Fig. 3)。昭和54年9月腰痛が出現し、以後歩行困難となった。昭和55年2月 L₅ の圧迫骨折を認めた。この頃から心不全状態が強くなり、利尿剤、強心剤等の投与を受けたが、3月11日死亡。全経過 2年8ヵ月。

病理解剖所見：体格小、栄養状態不良の女性。仙骨部と两大転子部に浅い褥瘡がみられる。表在リンパ節は触知せず。左胸腔は 250ml の黄色透明な胸水が存在し、右胸膜は線維性に癒着している。腹腔内には

Table 3 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Bone marrow	
Hb (g/dl)	10.4	T. Pro. (g/dl)	10.0	Nucleated cells	45,000/mm ³
RBC (×10 ⁴)	331	Alb. (%)	52.0	Myeloblast	0.4%
Ret (%)	7	α ₁ -gl. (%)	4.7	Basophilic granulo.	1.2
Plt (×10 ⁴)	13.8	α ₂ -gl (%)	9.2	Promyelocyte	0.4
WBC	5,000	β-gl (%)	13.6	Myelocyte	10.8
Stab	6	γ-gl (%)	20.6	Metamyelocyte	2.0
Seg	78	T. Bil (mg/dl)	0.4	Band-form	12.4
Mon	2	GOT (KU)	20	Segmented	4.8
Lymph	14	GPT (KU)	28	Megaroblast	
		LDH (MIU)	46	Basophilic	1.2
Urinalysis		Al-P (KAU)	4.6	Polychromatic	3.2
pH	6	Chol (mg/dl)	118	Orthochromatic	4.0
Specific grav.	1.018	BUN (mg/dl)	22	Normoblast	
Protein	+	Creatinine (mg/dl)	0.7	Polychromatic	4.4
B-J Protein	-	Uric Acid (mg/dl)	4.7	Orthochromatic	12.8
Glucose	-	Na (mEq/l)	130	Lymphocyte	2.0
Urobilinogen	N+	Cl (mEq/l)	94	Plasma cell	40.4
Sediments	N	K (mEq/)	4.2	Immunological exam. (mg/dl)	
		Ca (mEq/l)	4.8	IgG 480	IgA 5,200
Feces		P (mg/dl)	3.4	IgM 10	
Occult blood	-	ESR	92-95		

200ml の黄色透明な腹水を認める。肝臓は2,980gで腫大しており、表面は平滑でいわゆる豚脂様肝で、硬度がやや増しており、小葉はやや不明である。脾臓は50gで萎縮しており、濾胞は不明であるが脾材は明瞭である。甲状腺は30gでびまん性甲状腺腫があるが、コロイドの含有量は尋常である。心臓は400gで、大きさやや大、硬度を増しており、両室の拡張肥大を認める。副腎は左5g、右6gで、皮質のリポイド含有量がやや少ない。膵臓は110gで、やや黄褐色調を呈しており、硬度はやや増加し、剖面で分葉構造は明瞭である。腎は左100g、右100gで萎縮しており、表面は細顆粒状で、皮質は薄く、皮質模様は不明である。髄質は混濁しており、髄放線はやや不明で、腎盂には出血を認めない。肺は左435g、右580gで、左下葉、右中下葉にうっ血がみられる。骨・骨髄では軽度のosteoporosisを認め、剖面では赤色髄である(Fig. 4)。その他の所見としては巨舌はなく、嚢腫状膀胱炎を認める。中枢神経系、末梢神経系に異常を認めない。

組織学的所見では肝臓はDisse腔にAmの著明な沈着を認め、sinusoidは狭くなり、肝細胞は圧迫萎縮している。肝動脈にもAm沈着を認め、グリソン鞘

は特に拡大していないし、細胞反応もみられない(Fig. 5)。脾臓は脾索リンパ濾胞周囲、中心動脈、脾柱動脈に著明なAm沈着を認め、濾胞はやや萎縮しており、sinusoidの拡張を認める(Fig. 6)。甲状腺は間質に著明なAm沈着を認め、実質はやや萎縮性である(Fig. 7)。心臓では心内膜、心外膜、弁、筋層内の血管周囲に著明なAm沈着を認める。腎臓では糸球体内のメサンギウムと輸入動脈壁や小葉間動脈壁にAm沈着を認め、ネフロンは萎縮が散見される。消化管では粘膜筋板、粘膜下層の血管壁や筋層にAm沈着を認める。上記臓器の形質細胞反応はきわめて軽微である。骨髄は赤芽球系、顆粒球系、巨核球はすべて著明に減少した低細胞髄で、脂肪組織が増加しており、小血管壁、sinusoidの壁の中等度のAm沈着を認める。散在性に軽度の異型性をもった形質細胞の増加が認められる(Fig. 8)。電顕所見では肝のDisse腔に80~100Åの直径のAmyloid fibrilを認める(Fig. 9)。骨髄では核の車軸状のクロマチンや核の偏在と、核/細胞質比が低いことや粗面小胞体がよく発達している異型性の少ない形質細胞が散見される(Fig. 10)。

病理解剖学的診断：Plasma cell dyscrasiaを示す

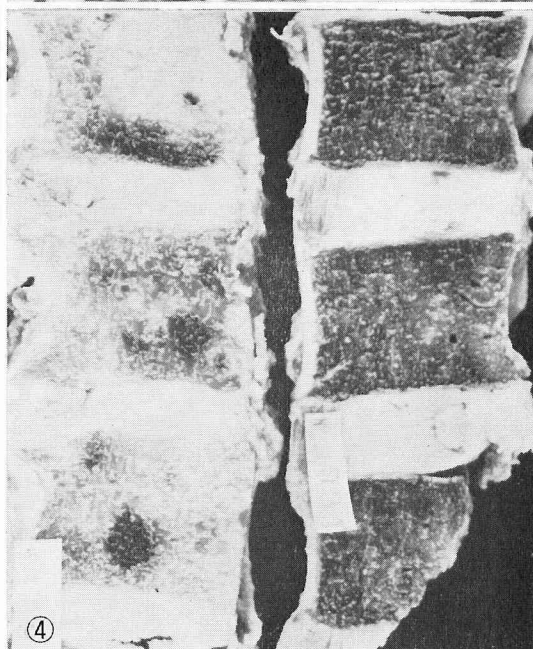
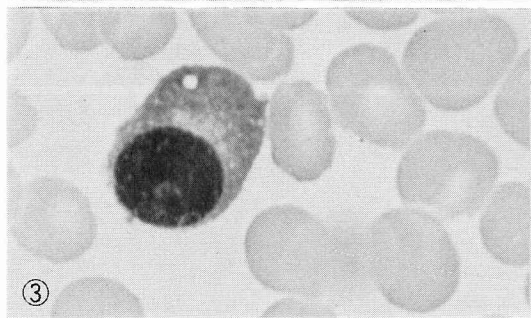
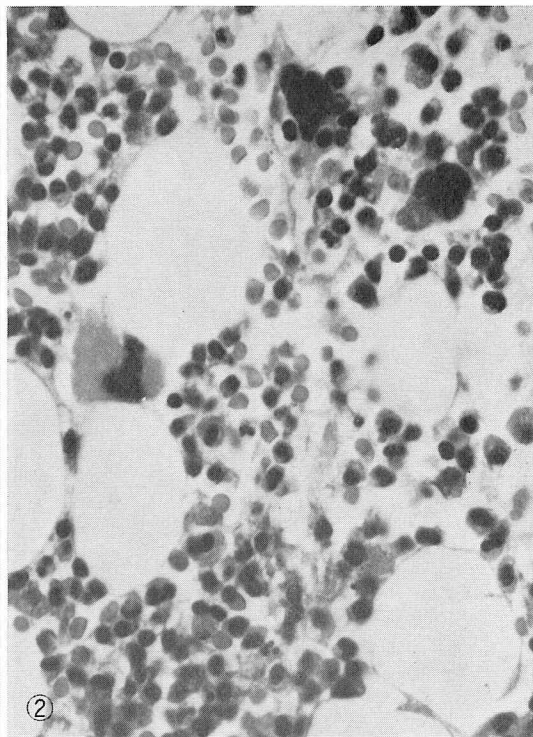
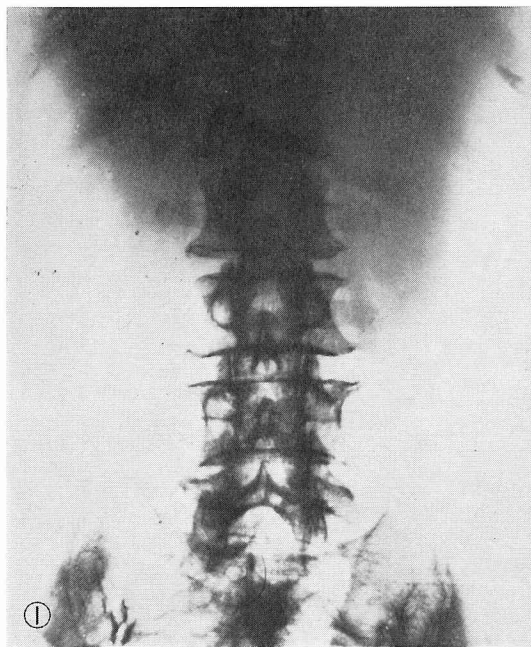
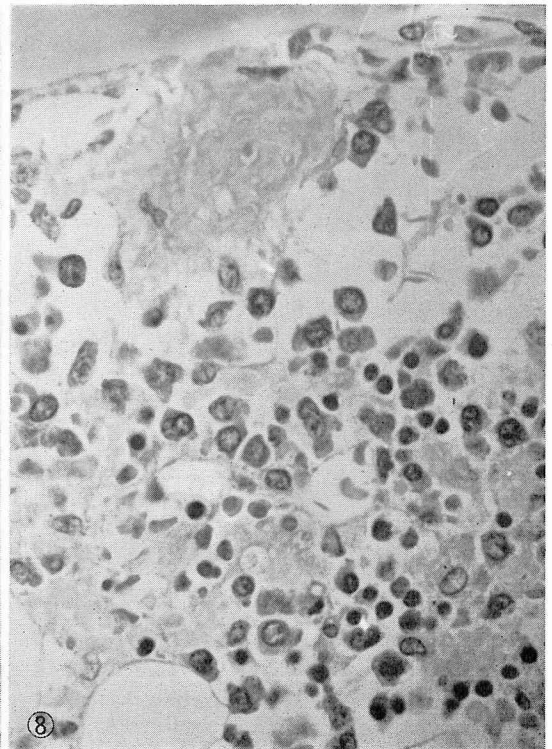
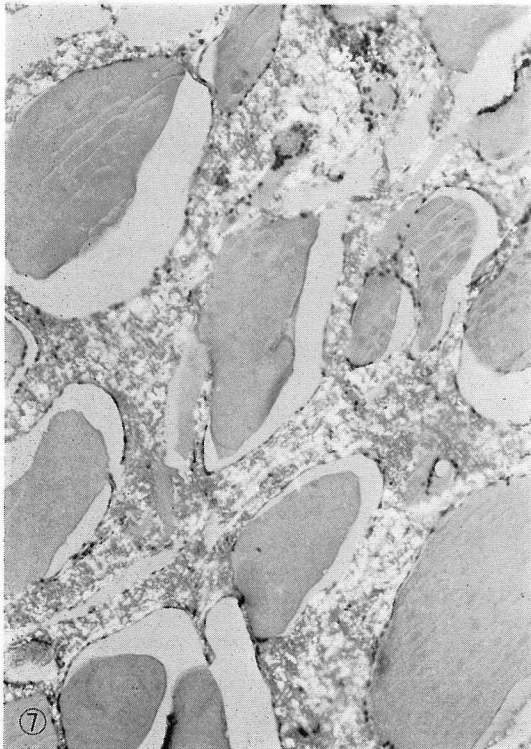
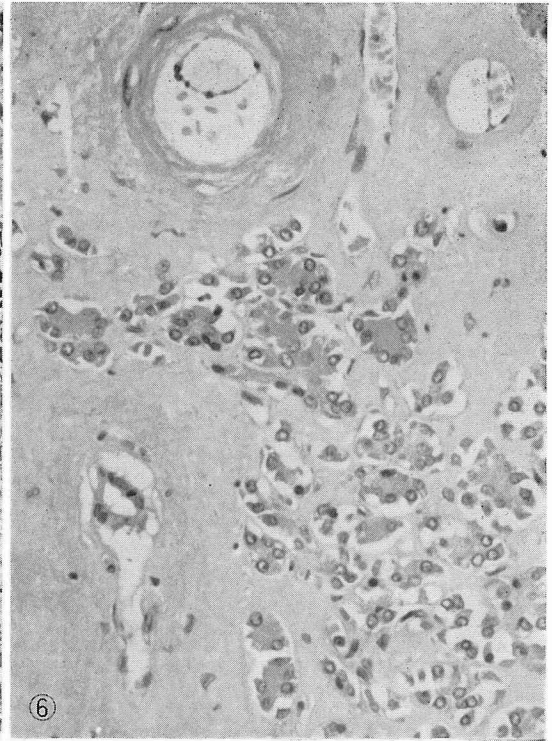
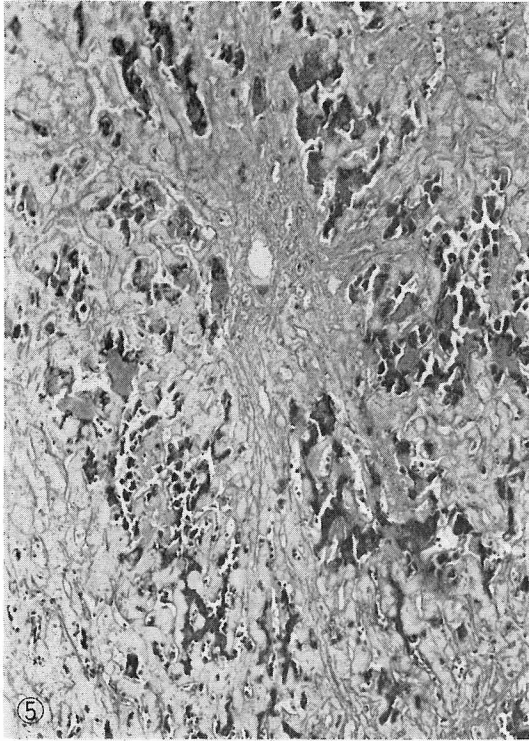


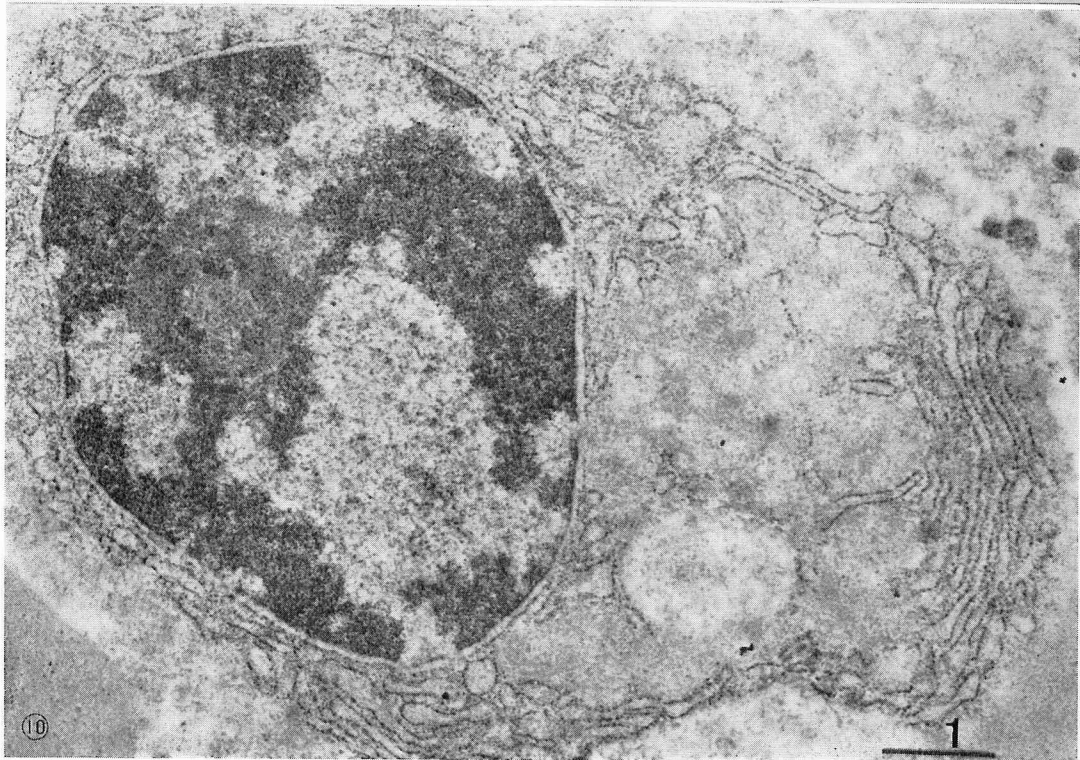
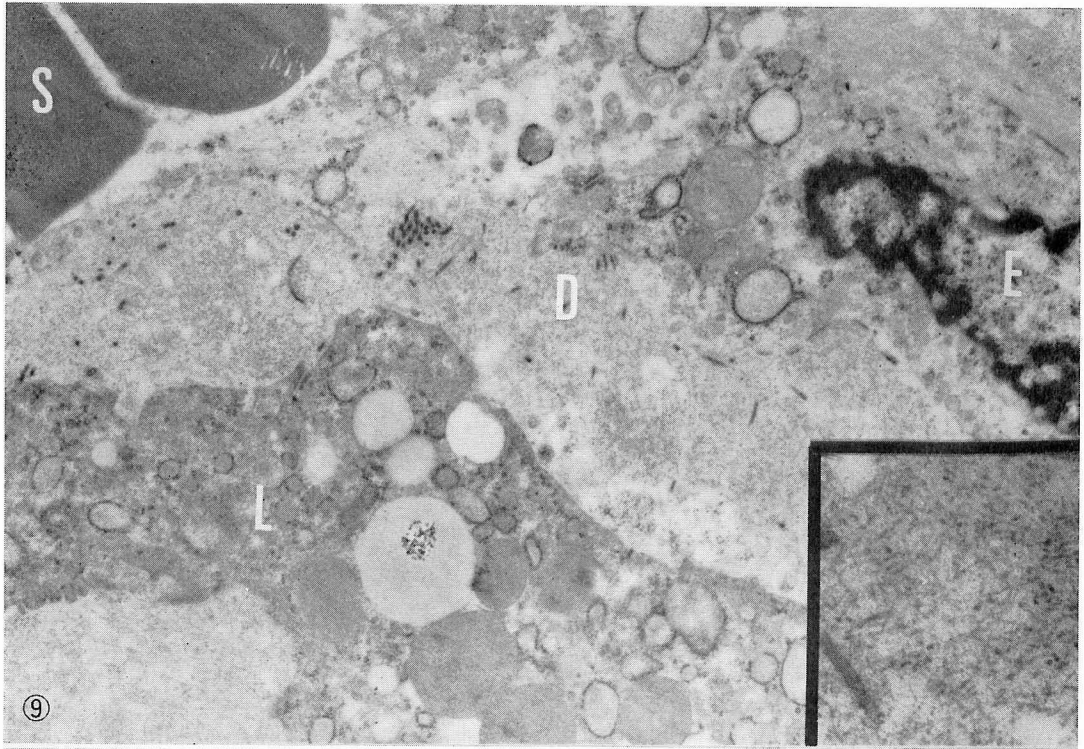
Fig. 1 Case 1. Osteoporosis of the vertebrae, on X-ray film.

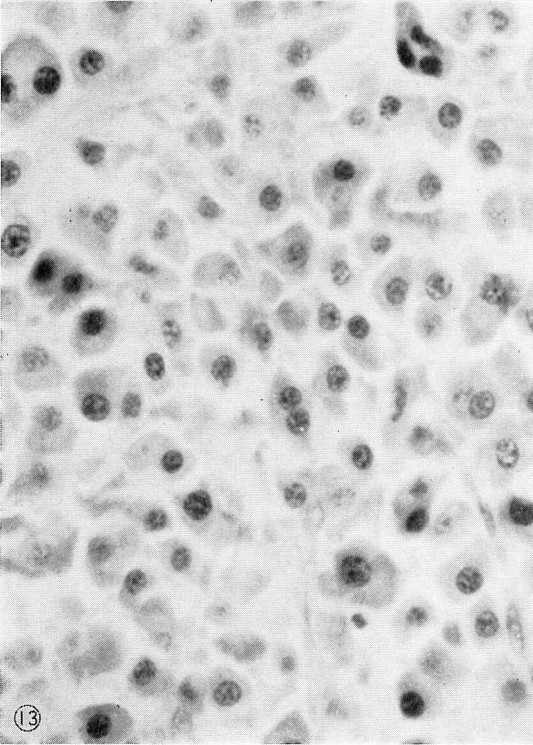
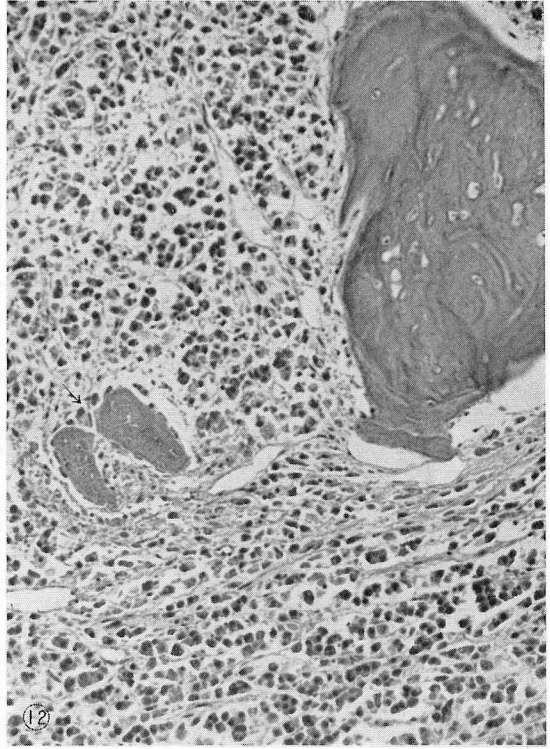
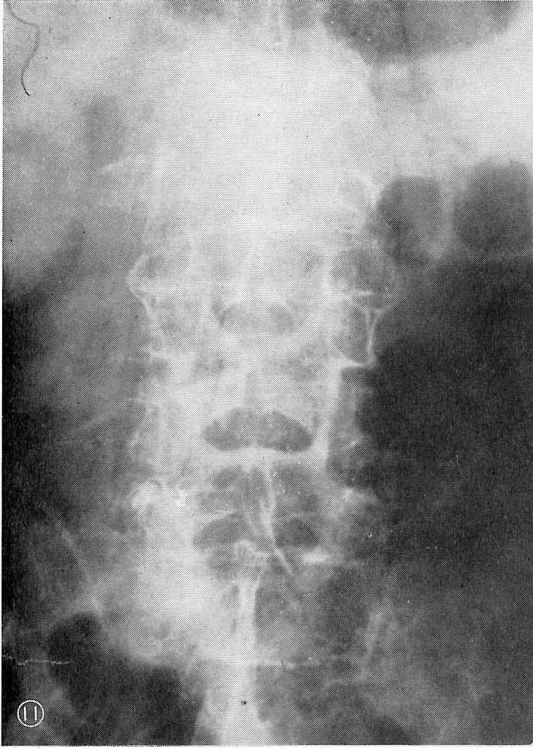
Fig. 2 Case 1. Biopsy of bone marrow with all elements. Plasma cells with mild atypia were sporadically seen.
×200

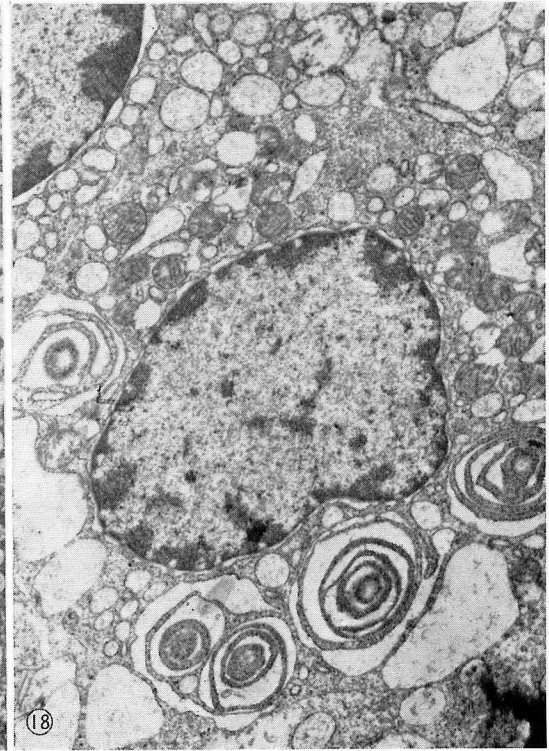
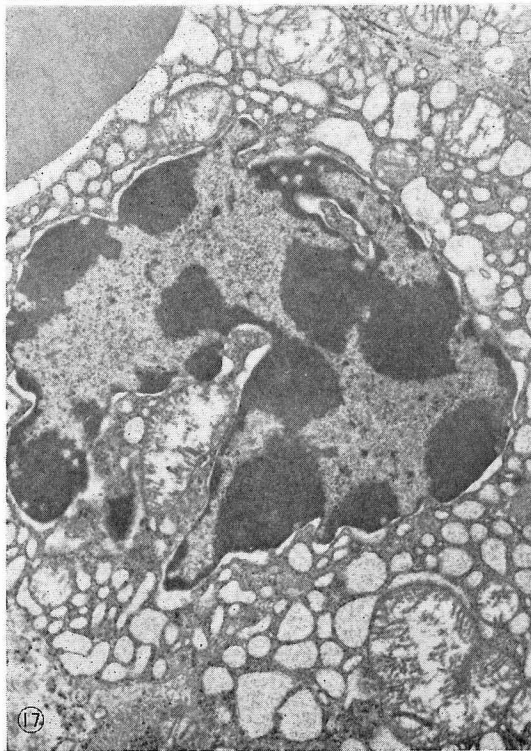
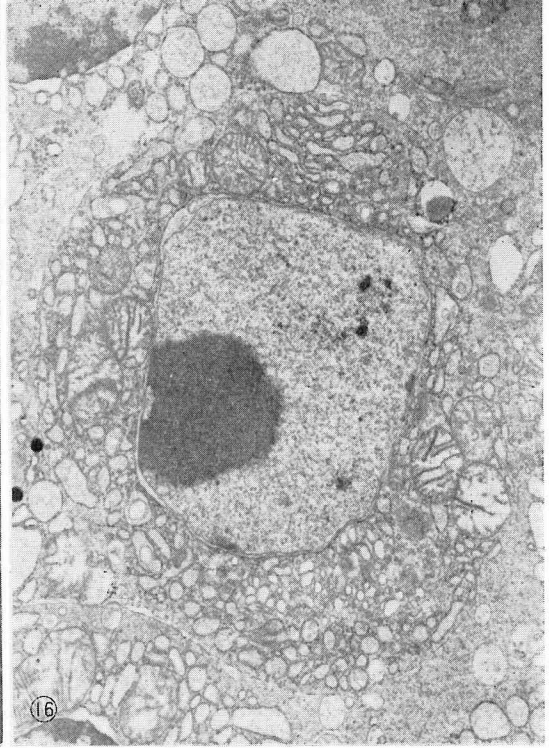
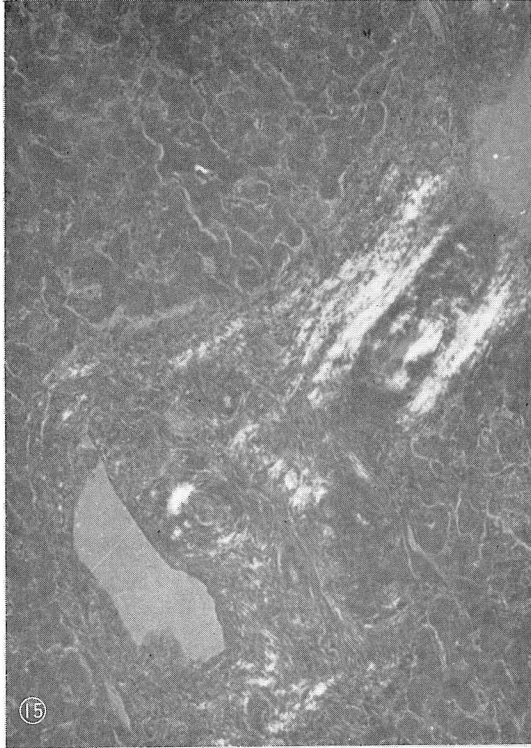
Fig. 3 Case 1. Normal plasma cell in this bone marrow (Bone marrow aspiration)
×1,000

Fig. 4 Cut section of the vertebrae, showing red bone marrow in case 1 (No. 4031) and osteolytic jelly-like lesions in case 2. (No. 3893)









原発性アミロイドーシス

- A 1。著明な Am 沈着 肝, 脾, 甲状腺, 心臓
副腎, 脾臓
- 中等度の Am 沈着 腎, 消化管, 骨髓,
膀胱, 子宮, 卵巣
 - 軽度の Am 沈着 皮膚, 肺, 舌, リンパ
節, 骨格筋
- 2 低細胞性骨髓で, 軽度の異型性をもった形
質細胞の散在性増殖
- B 1 心の両室の拡張肥大
- 2 気管支肺炎, 肺うっ血
 - 3 骨多孔症
 - 4 腹水200cc, 左胸水250cc
 - 5 褥瘡
 - 6 膀胱炎

死因: 心アミロイドーシスによる心不全

症例 2: 61歳, 男。会社員

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 昭和55年高血圧を指摘された。

現病歴: 昭和51年4月腰痛が出現。その後両下肢の冷感が出現するようになった。昭和52年2回転倒し, その直後から腰痛が増強し, 起立困難となり, 信大整形外科へ入院。血沈は1時間値 155, 血清総蛋白は 10.0g/dl, A/G 比1.08, γ -globulin 20.6%, RBC $361 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 71%で, 骨髓穿刺で40.4%の骨髓腫細胞を認め, 免疫電気泳動にて IgA, λ -type の骨髓腫であることが同定された (Table 3)。Bence-Jones 蛋白の出現はなかった。早速 Alkeran の治療を受けたが, 痛みは改善せず, 無効と推定され, 昭和52年4月第2内科へ転院し, Endoxan 100mg, Predonine の4週間 Cycle の間歇療法を開始した。X線所見で punched ous 像がみられ, osteoporosis も著明であった (Fig. 11)。腰痛は漸次改善し, 免疫グロブリンも当初 IgA 5,200mg/dl であったが, 漸次減少し, 昭和53年2月 IgA 2,500mg/dl と減少し, かなりの治

- Fig. 5 The liver of case 1. Marked deposition of amyloid in Disse's space and atrophied liver cells. (Silver and congo red stain) $\times 100$
- Fig. 6 The spleen of case 1. Marked deposition of amyloid in the splenic cords, around the lymphoid follicle and vessels. (H and E stain) $\times 100$
- Fig. 7 The thyroid gland of case 1. Marked deposition of amyloid in interstitium. (polarized microscopy) $\times 200$
- Fig. 8 Bone marrow on autopsy of case 1, shows mild infiltration of plasma cells with slight atypia with normal elements and amyloid substance. $\times 200$
- Fig. 9 Electron-microscopic observation of amyloid substance in Disse's space of liver (case $\times 20,000$) Inset: Amyloid fibrils. ($\times 35,000$)
(S: Sinusoid, D: Disse's space, E: Endothelial cell, L: Liver cell)
- Fig. 10 Electronmicroscopic observation of plasma cell in case 1. Note characteristic cart-wheel pattern in the nucleus and eccentrically placed nucleus with low nuclear/cytoplasmic ratio. The endoplasmic reticulum is well developed.
- Fig. 11 X-ray picture of case 2, showing severe osteoporosis.
- Fig. 12 Case 2. Bone marrow with marked infiltration of myeloma cells and bone destruction (arrow) $\times 100$
- Fig. 13 Abnormal plasma cells in the bone marrow of case 2. $\times 400$
- Fig. 14 Case 2. Moderate deposition of amyloid in the heart. (Polarized microscopy) $\times 100$
- Fig. 15 Case 2. Mild deposition of amyloid around vessels in the liver. (Polarized microscopy) $\times 100$
- Fig. 16 Myeloma cell of case 2. Note loss of characteristic cart-wheel pattern in the nucleus and concentrically placed nucleus with high nuclear/cytoplasmic ratio. The nucleolus is quite large. $\times 7,500$
- Fig. 17 Myeloma cell of case 2. Abnormally shaped nucleus of plasma cell with marked dilated cisternae of the rough endoplasmic reticulum. Mitochondria are quite large. $\times 7,500$
- Fig. 18 Myeloma cell of case 2. Note whorl-like endoplasmic reticulum. $\times 7,500$

療効果が考えられた。同年7月右肩痛、右手のしびれが出現し、C₆の圧迫骨折を認め、同部に放射線治療を行った。同年11月頃咳、痰とともに腰痛、左下肢痛が出現した。腰痛は硬膜外ブロックで軽快した。昭和54年1月より末梢循環不全の状態となり、手足の冷感、発汗、胃拡張、の症状から自律神経の失調が示唆された。同年1月22日 portable X線撮影後、突然浅い呼吸促迫が出現し、死亡。全経過2年7カ月。

病理解剖所見：体格中等大、頑健な体つきの老人死体。右鎖骨外側端よりやや前方に直径3cmの半球状の腫瘤がある。右胸膜腔に黄褐色の胸水300mlが存在し、壁側および臓側胸膜全体に多数の白色の腫瘤を認める。左胸膜全体に線維性癒着があり、肋骨、胸膜に多数の白色の腫瘤を認める。左腸腰筋と腰椎に板状の大きな腫瘍塊がある。脊椎の全長にわたり、骨髄が暗赤色でゼリー状の光沢がある (Fig. 4)。骨組織は全体に脆く、所々に骨吸収像が認められる。肋骨は広く腫瘍に侵されているが、特に左第2, 6肋骨はほとんど全体が、るいとした腫瘍で占められている。心臓は350gでやや大きく、やや硬い。左室の拡張を認める。肺は表面に白色の腫瘤を認め、剖面では全葉に数個の腫瘤を認める。肝臓は1,060gでやや小さく、剖面では白色の小腫瘤が少数認められる。腎臓は左135g、右130gで、左腎は腸腰筋の腫瘤と癒着している。剖面は全体に貧血性で、皮髄境界は明瞭であるが、皮質に混濁がみられる。胃は胃角部に4×2.5cmのUL-4の潰瘍を認める。腸間膜内には多数の腫瘤がみられる。

組織学的所見では、骨髄はほとんど骨髄腫細胞におきかわっており、骨破壊像もみられる (Fig. 12)。骨髄腫細胞の細胞質は不整で、basophilicであり、核は核小体が明瞭で、異型性や核分裂像もみられ、immunoblast 類似の細胞も認められるが、Amは血管周囲に一部沈着がみられる (Fig. 13)。腎はいわゆるミエローマ腎で、蛋白円柱が散在しており、尿細管上皮の変性がみられるが巨細胞反応は認められない。Amは糸球体の輸入動脈やメサンギウムと細動脈に中等度の沈着が認められる。心臓では心内膜下、心筋間質に中等度の Am 沈着がみられる (Fig. 14)。甲状腺は間質に、消化管では粘膜筋板や粘膜下組織の血管に Am 沈着が中等度に認められ、肝ではわずかに血管周囲に Am 沈着がみられるのみである (Fig. 15)。電顕所見では骨髄腫細胞は様々な形を示し、核の車軸状のクロマチンがなく、核小体が大きく、核/細胞質比が大きいものや (Fig. 16)、異型な核がみられ、拡張した粗

面小胞体や比較的大きな mitochondria がみられ (Fig. 17)、渦巻状の粗面小胞体が認められるものもある。 (Fig. 18)。

病理解剖学的診断：多発性骨髄腫

- A 多発性骨髄腫：脊椎、肋骨、胸骨、右大腿骨髄腸骨、腫瘍形成 (左大胸筋、左腸腰筋、右鎖骨部、右大腿四頭筋、腸間膜、) 両肋膜、両肺、肝、腎、
- B 1 アミロイドーシス
- 中等度の Am 沈着：心、甲状腺、腎、膀胱、前立腺、副腎、消化管。
 - 軽度の Am 沈着：肝、脾、肺、膵。
- 2 ミエローマ腎。
- 3 慢性胃潰瘍
- 4 出血性膀胱炎
- 5 線維性胸膜炎
- 6 大動脈硬化症

死因：心アミロイドーシスによる心不全+骨髄腫

III 考 察

I Plasma cell dyscrasia (PCD) について

Osserman¹⁾²⁾はPCDという概念を提唱し、臨床的に免疫グロブリン異常を示すもので、M成分を伴う形質細胞の異常増殖症を示す数種類の疾患単位を含む症候群としている。PCDの診断基準として次の三点を挙げている。①免疫グロブリン産生細胞の増殖がみられ、②血中、尿中に免疫グロブリンM成分の量的増加があり、時にBence-Jones (B. J.) 蛋白の出現である。③M成分以外のクラスの免疫グロブリンは正常もしくは減少している。PCDの中には骨髄腫、マクログロブリン血症、H鎖病、原発性アミロイドーシスが含まれる。さらに加齢、慢性炎症、癌や脂質代謝異常でもPCDが合併することがある。PCDの中で、原発性アミロイドーシスにみられる形質細胞増殖と、形質細胞腫瘍としての骨髄腫との間に厳密な境界線を引くのは困難な場合がある。また benign monoclonal gammopathy から myeloma への移行例も報告されている。磯部ら³⁾⁴⁾はPCDに伴うアミロイドーシスは1) BJ 蛋白の出現頻度が多く、また血中M成分を伴わず、尿中BJ蛋白の出現のみをみる症例が多い。2) BJ 蛋白 κ によりBJ蛋白 λ の頻度が高い。と述べている。IsobeとOsserman⁵⁾は原発性アミロイドーシスと骨髄腫を区別する一応の基準として、骨髄の形質細胞百分率が15%以上であれば骨髄腫の可能性を疑い、剖検材料の骨髄の組織学的検策で多少とも腫瘍形

成がみられれば、骨髄腫と診断するのが妥当と考えているが、この問題の解決はM蛋白についてより詳細な分析ができるまで待たねばならないという。Kyle と Bayard⁶⁾ は 87例の原発性アミロイドーシスと 58例の骨髄腫に伴うアミロイドーシスと対比して骨髄の形質細胞を調べて、前者は平均4%、後者は平均23%であったという。高月⁷⁾ は典型的な例で原発性アミロイドーシスと骨髄腫に伴うアミロイドーシスと比較すると、前者はM蛋白が少量で骨髄中の形質細胞の数が比較的少なく、骨破壊を認めず、長い経過をとると述べている。また原発性アミロイドーシスは14例中全例にM蛋白を認め、通常の免疫電気泳動では認めなくても、イオン強度を上げることによってM蛋白を認めることがあると述べている。われわれの症例1は全身性アミロイドーシスがあり、骨髄では27%の plasmacytosisを示し、X線所見では punched out などの骨破壊像がなく、免疫電気泳動では最初異常がなかったが、だんだん IgG, κ type の monoclonal gammopathy を呈した。剖検所見では骨髄は軽度の plasmacytosis を示すが、異型性は低く、顕微鏡の小腫瘍形成も明らかでない。骨破壊もみられないことや、電顕的にも核が偏在しており、核/細胞質比が小さく、粗面小胞体が多いなどの成熟した形質細胞の特徴を示していた。症例2は骨髄では40%の plasmacytosis を示し、X線所見で明らかな punched out 像などの骨破壊像を呈し、IgA, λ type の monoclonal gammopathy を示した。剖検所見では骨髄は異型性や分裂像のある骨髄腫細胞が密に増殖しており、骨破壊もみられた。全身性アミロイドーシスも合併していた。骨髄腫細胞の電顕では核が大きく、核仁も明らかであり、粗面小胞体の発達が特徴的で、扁平囊状型、拡大扁平囊状型や渦巻状を呈する。ミトコンドリアは非定型的に大きいなどの特徴⁸⁾⁹⁾ を示したことから、骨髄腫に合併したアミロイドーシスと診断した。PCD を示す原発性アミロイドーシスと骨髄腫に伴うアミロイドーシスの両極端の場合にははっきりするが、境界領域にある症例はなお一層鑑別は難しい。新鮮な外科材料について電顕的あるいは免疫組織化学的にこまかく形質細胞の異型性や、産生する免疫グロブリンのクラス、およびその monoclonal 細胞の増殖密度をみることにより、腫瘍への傾きについてより詳細な検討ができると思われる。現状では臨床的に経過をみることにより判断せざるを得ない。

2 アミロイドーシスの分類

アミロイドーシスの病型分類は、昭和50年度の厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班¹⁾⁻³⁾¹⁰⁾⁻¹²⁾ によって

- 1) 原発性アミロイドーシス
 - a. 免疫グロブリン異常を伴うもの
 - b. その他
- 2) 多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス
- 3) 続発性アミロイドーシス
- 4) 分類困難なアミロイドーシス
- 5) 家族性(遺伝性)アミロイドーシス
- 6) 限局性アミロイドーシス

に分類されている。

Am の形態学的特徴は¹³⁾、1)電子顕微鏡で見ると、幅6~8nm、長さ50~700nmの細長い線維構造を示すこと、2)アルカリコンゴレッド染色後、偏光顕微鏡で緑色複屈折現象がみられること、3)X線回折で antiparallel β -pleated sheet 構造を呈すること、および 4)プロテアーゼ処理により、細線維構造と antiparallel β -pleated sheet 構造が消滅することなどである。

最近の Am 蛋白の生化学的研究¹⁴⁾により、a) AL アミロイドーシス、前駆蛋白は免疫グロブリンL鎖あるいはそのフラグメントで、原発性アミロイドーシスや多発性骨髄腫が含まれる。b) AA (反応性)アミロイドーシス: Am 蛋白 A(AA)が沈着した症例で、続発性アミロイドーシスが含まれる。c) AF (遺伝性家族性)アミロイドーシス、プレアルブミン由来とされている。d) 限局性アミロイドーシスらの Am 蛋白に関連した分類もされている。しかし蛋白の違う成分からなる Am が形態学的には差異が認められないといわれている。しかし1977年 Wright ら¹⁵⁾によって報告された $KMnO_4$ 処理コンゴレッド染色は、パラフィン切片で AA 由来とそれ以外の Am 蛋白を分類するのにきわめて有用である。AA は $KMnO_4$ 処理によりコンゴレッドの染色性を完全に失うが、AL を始め、他の Am 蛋白は処理後もコンゴレッド染色される¹⁶⁾。われわれの例の電顕所見は諸家の報告と同じように約8~10nmの幅の細い線維からなっており、 $KMnO_4$ 処理でもコンゴレッドは染色され、AA ではなく、AL の可能性が高い。免疫組織学的に抗 AA 抗体や、抗 AL 抗体などを使用すれば、いっそう AA と AL の違いは明らかになるとと思われる。

3 アミロイドーシスの臨床

原発性アミロイドーシスと骨髄腫に合併したアミロ

イドーシスの症状を比較すると, Kyle と Bayard⁶⁾ は多数の例から, 肝腫大, 浮腫, 巨舌, 紫斑, 脾腫, リンパ節腫大などの症状があるが, これらの症状から両者の区別はできないと述べている。また昭和51年度アミロイドーシス調査研究班報告書¹⁰⁾⁻¹²⁾¹⁷⁾によると臨床的には両者は大差がない。われわれの症例1は肝腫大, 浮腫などの症状が認められ, 症例2は肝腫大, 脾腫や巨舌はなく, 浮腫や紫斑が認められた。死因については骨髄腫に伴うアミロイドーシスは腫瘍またはアミロイドによる死亡が多く, 心不全, 腎不全, 感染と続く。原発性アミロイドーシスは心不全がいちばん多く, Am による死亡, 腎不全, 感染がこれに続く。われわれの例は2例とも Am による心不全が考えられた。生存期間については骨髄腫に伴うものが平均4.6カ月で, 原発性が14.7カ月と少し長い。これらのことから, 臨床症状では両者はほとんど差がない。

4 アミロイド沈着の分布

Isobe と Osserman⁵⁾ によると Am 沈着臓器の分布に pattern I (心, 舌, 筋, 皮膚, 腸管, 腱, 神経) と pattern II (肝, 脾, 腎, 副腎と mixed pattern (pattern I + II) および限局性に分けられる。pattern I が PCD に伴うアミロイドーシスにみられ, pattern II は2次性アミロイドーシスにみられるという。しかし Am の染色性や沈着様式は症例によ

てきわめて多様であり, これらの分類に否定的な意見も多い。われわれの症例1は肝, 脾, 副腎, 心や腸管に Am 沈着が著明で, 症例2は心, 腸管, 腎, 副腎に Am 沈着がみられ, mixed pattern である。われわれの例はこの分類にあてはまらなかった。

IV ま と め

1 Plasma cell dyscrasia を示すアミロイドーシスの2剖検例を経験し, 原発性アミロイドーシスと骨髄腫に伴うアミロイドーシスの各1例を比較検討した。

2 両者は臨床的にはきわめて類似しており, X線像で骨破壊像が認められ, 骨髄中の形質細胞の百分率も高く, monoclonal な γ -globulin も著明に上昇しており, 組織学的に骨髄や他臓器に形質細胞の密な増殖がみられ, 明らかな異型性を示せば骨髄腫と判断できる。原発性アミロイドーシスはX線像で骨破壊像がなく, 形質細胞増殖がみられるのは骨髄で, 異型性も軽度であり, 顕微鏡的小腫瘤形成もみられない。電顕的にも形質細胞の異型性は補助診断になる。境界病変については経過をみることによって判断せざるを得ないのが現状である。

本症例報告の要旨は, 第11回関東リウマチ研究会において発表した。

文 献

- 1) Osserman, E. F. : In : Immunological diseases I, Samter, M. (ed.), pp.499-529, Little, Brown and Company, 1978
- 2) Osserman, E. F. : In : Textbook of Medicine 14th, Beeson, P. B. and McDermott, W. (eds.), pp.1852-1867, Saunders, Philadelphia, 1979
- 3) 磯部 敬, 山内康平, 松本純治, 伊藤俊夫 : Plasma cell dyscrasia とアミロイドーシス. 特集 Amyloidosis. 日臨, 37 : 3165-3169, 1979
- 4) 磯部 敬, 松本純治 : Plasma cell dyscrasia に伴うアミロイド症—pattern 分類と臓器分布特異性. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, 昭和45年度研究報告書, pp.153-158, 1980
- 5) Isobe, T. and Osserman, E. F. : Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence Jones proteins. N Eng J Med, 290 : 473-477, 1974
- 6) Kyle, R. A. and Bayard, E. D. : Amyloidosis. Review of 236 cases. Medicine (Baltimore), 54 : 271-299, 1975
- 7) 高月 清 : 免疫グロブリン・アミロイド症. 臨床免疫, 9 : 540-549, 1977
- 8) Ghadially, F. N. : In : Diagnostic electron microscopy of tumors, Ghadially, F. N. (ed.), pp. 190-200, Butterworths, London, 1980
- 9) Asano, M., Kawahara, I. and Kotani, M. : Electron microscopic characteristics of myeloma cell with special reference to their correlation with myeloma globulin types. Med J Shins Univ, 14 : 103-121, 1969

- 10) 山村雄一：厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班。昭和50年度研究報告書，pp.5-12，1976
- 11) 中川定明，山岸祐子：アミロイドーシスの病理分類と将来の問題，厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班。昭和52年度研究報告書，pp.231-245，1978
- 12) 内野文弥，高橋睦夫：アミロイドーシス研究の歴史と現況，病理と臨床，3：125-129，1985
- 13) Glenner, G. G., Enase, E. D., Bladen, H. A., Linke, R. P. and Termine, J. D.: β -pleated sheathed fibrils. A comparison of amyloid with synthetic protein fibrils. J Histochem Cytochem, 22: 1141-1158, 1974
- 14) 篠田友孝：アミロイド蛋白の生化学。病理と臨床，3：131-140，1985
- 15) Wright, J. R., Calkins, E. and Humphrey, R. L.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest, 36: 274-281, 1977
- 16) 岩田隆子，石原得博：AAおよびALアミロイドーシスの病理。病理と臨床，3：141-151，1985
- 17) 荒木淑郎，永田仁郎：全身性アミロイドーシスの臨床。病理と臨床，3：177-184，1985

(60. 5. 18 受稿)

◆ショートトピックス◆

ジエチレングリコールの毒性について

Diethylene glycol (2,2'-oxydiethanol) は分子量106.12の無色，無臭の液体である。この物質は有機溶剤として芳香族炭化水素抽出剤，建築め染料溶剤，ラッカー配合剤，プレーキ油配合剤，セロファン柔軟剤，印刷インキ剤，繊維仕上げ剤などに，不凍剤として乳化重合時の希釈剤，スプリンクラーシステム，ガスタンク封液などに使用される。また吸湿剤としてタバコにも含まれている。

Diethylene glycol の代謝の詳細は不明である。この物質を長期投与した動物の膀胱にシュウ酸カルシウムの結石が認められたことから，生体内でシュウ酸に代謝されるといわれている。一方この物質を単一投与した動物の尿中にはシュウ酸は認められず，投与された diethylene glycol の大部分が未変化体として尿中に検出されるという報告もある。

Diethylene glycol の毒性は，1937年アメリカで発生した中毒事件を契機に注目され始めた。この事件は diethylene glycol を賦形剤として使用した薬剤（72%の diethylene glycol，10%の sulfanilamide，少量の着色剤と芳香剤）を服用したヒトの間で発生した。1937年9月から10月にかけて73名死亡し，その数は1939年までに105名に及んだ。これらの死亡者は42.5g~170gの diethylene glycol を含んだ薬剤を服用したといわれている。最初，頭痛，腹痛などの症状を呈し，その後，乏尿，無尿，浮腫，嗜眠傾向，黄疸などを伴い，2~7日の間に死亡したという。剖検の結果，おもな障害部位は肝と腎であった。しかしこの中毒事件が薬剤中の diethylene glycol のみに起因するか疑問視されている。

Diethylene glycol は蒸気圧が低い（経気道的に体内に侵入する機会が少ない）ためか，産業職場での中毒例はほとんど報告されてない。

1985年夏，毒入りワインとして大きな社会問題となったワインには不凍剤として diethylene glycol が1~3g/l程度含まれていたという。因みに diethylene glycol のヒトにおける LD₅₀（経口）は1g/kgである。ワインに混入した diethylene glycol の量はこの半数致死量よりはるかに少ない。しかし前述したように diethylene glycol は有機溶剤，不凍剤などとして化学工業等における使用は知られているが，食品添加物としての使用は今のところ見あたらない。

(信州大学医学部衛生学教室・那須民江)