

症 例

胸水中に骨髓腫細胞を認めた Bence-Jones 蛋白 λ 型多発性骨髓腫の 1 例

白井 拓史 橋爪 一光 笠松 紀雄 中村 晃
 山谷 英樹 半沢 雋¹⁾ 初木 茂¹⁾ 佐々木一義¹⁾
 矢野 邦夫²⁾ 小澤 享史³⁾

要旨：症例は 53 歳，女性．平成 6 年 1 月胸痛にて近医を受診し，肋骨骨折と診断された．胸痛が続いたため，骨粗鬆症を疑われ精査をしていたが，経過中に胸水の出現および，呼吸困難の増強を認めたため，平成 6 年 7 月当院に精査入院となった．胸水細胞診にて細胞表面マーカー CD 38，CD 56 陽性の骨髓腫細胞を認め，血清蛋白の免疫電気泳動より Bence-Jones 蛋白 λ 型多発性骨髓腫と診断した．胸水貯留を来す多発性骨髓腫は稀であり，本邦例の文献的考察を加え報告する．

キーワード：ベンスジョーンズ蛋白ラムダ型多発性骨髓腫，胸水

Bence-Jones protein-λ multiple myeloma，Pleural effusion

はじめに

多発性骨髓腫は形質細胞性腫瘍の 1 つであり，腫瘍細胞は主に骨髓で増殖するが，その経過中に胸水貯留を認めることは，極めて稀であるといわれている．今回我々は胸膜炎にて入院し，胸水検索から診断に至った Bence-Jones 蛋白 λ 型（以下 BJP-λ 型）多発性骨髓腫の 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症 例：53 歳，女性

主 訴：呼吸困難，胸痛

既往歴：34 歳 虫垂炎

現病歴：平成 6 年 1 月胸痛を主訴に近医を受診し，肋骨骨折と診断された．胸痛が続いたため，6 月某病院を受診し，骨粗鬆症を疑われ精査を受けていた．その経過中に胸水の出現および，呼吸困難の増強を認めたため，平成 6 年 7 月 25 日当院に紹介され精査加療目的に入院となった．

入院時現症：身長 154 cm，体重 42 kg，体温 36.8℃，
 血圧 136/60 mmHg，脈拍 72/分 整，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸なし，表在リンパ節は触知せず，
 心音駆出性雑音あり，胸部呼吸音ラ音（-），腹部，四

〒432 8002 静岡県浜松市富塚町 328

県西部浜松医療センター呼吸器科

1) 同 胸部外科

2) 同 感染症科

3) 同 病理

（受付日平成 9 年 4 月 1 日）

肢に異常なし．

入院時検査所見（Table 1）：ヘモグロビン 9.9 g/dl，赤血球数 $320 \times 10^4/\text{mm}^3$ と正球性正色素性貧血があり，血小板 $7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ と血小板減少を認めた．LDH 695 IU/l と上昇，尿素窒素 54.3 mg/dl，クレアチニン 7.63 mg/dl と高度の腎機能障害を認めた．CRP 0.57 mg/dl と炎症反応は低値で，腫瘍マーカーでは NSE が 11 ng/

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Blood chemistry	
RBC	$320 \times 10^4/\text{mm}^3$	GOT	26 IU/l
Hb	9.9 g/dl	GPT	19 IU/l
Ht	29.9 %	ALP	176 IU/l
WBC	$6,800/\text{mm}^3$	LDH	95 IU/l
Band	15 %	BUN	54.3 mg/dl
Seg	50 %	Cr	7.63 mg/dl
Eo	2 %	Na	142.8 mEq/l
Ly	27 %	K	6.1 mEq/l
Mo	1 %	Cl	114.1 mEq/l
Atyp-Ly	5 %	Ca	6.5 mEq/l
PLT	$7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	TP	7.5 g/dl
ESR (1 hr)	56 mm	Alb	54.9 %
CRP	0.57 mg/dl	1	4.7 %
Urinalysis		2	2.1 %
Protein	200 mg/dl		10.7 %
Sugar	(-)		7.6 %
Occult blood	(++)	IgG	413 mg/dl
Bence-Jones protein	(+)	IgA	29 mg/dl
Tumor markers		IgM	19 mg/dl
CEA	1.0 ng/ml	Blood gas analysis	
NSE	11.0 ng/ml	pH	7.328
		PO ₂	90.6 torr
		PCO ₂	23.7 torr



Fig. 1 Chest X-ray on admission showing pleural effusion and multiple tumor shadows (extrapleural sign positive) bilaterally.

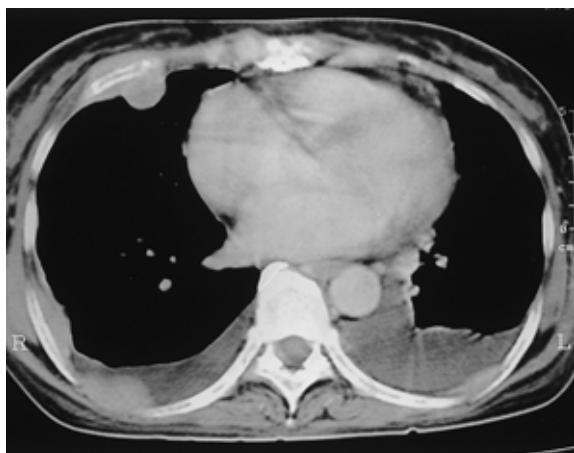


Fig. 2 Chest CT scan shows bilateral pleural effusion and multiple chest wall tumors.

ml と軽度上昇している以外は正常範囲内であった。血清 Ca は 6.5 mEq/l と上昇していた。尿検査にて潜血 (+ +), 蛋白は 200 mg/dl であった。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1) では両側胸水を認め、両肺野に多発性に淡い腫瘤影を認めた。いずれも Extrapleural sign 陽性で胸壁の腫瘤と考えられた。

胸部 CT (Fig. 2) では、胸部 X 線写真同様に両側胸水の貯留があり、胸壁に多発性腫瘤を認めた。一部に骨破壊像もみられた。画像所見等より、悪性胸膜中皮腫、転移性胸壁腫瘍などを疑い精査を進めた。

胸水穿刺を施行し、黄色透明の胸水を採取した。蛋白量は 3.0 g/dl, LDH 203 IU/l, ADA 11.7 IU/l, ヒアルロン酸 2,500 ng/ml であった。

胸水細胞診パパニコロ染色所見では Fig. 3 に示すよう

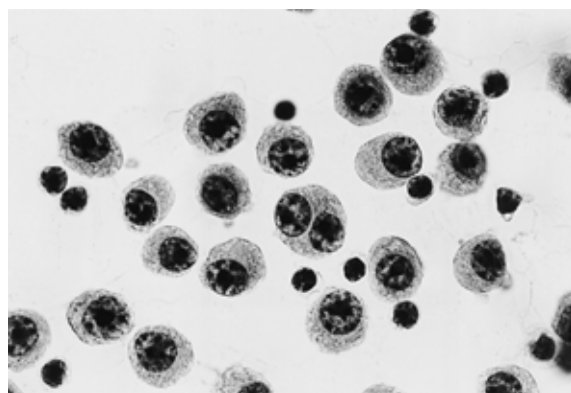


Fig. 3 Pleural fluid cytology revealing atypical plasma cells with radiating eccentric nuclei (Papanicolaou stain, $\times 1,000$).

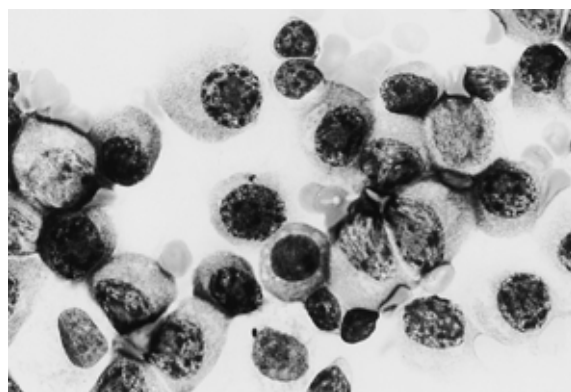


Fig. 4 Pleural fluid cytology showing eccentric nuclei, radiated chromatin distribution, and clear fields around the nuclei of atypical plasma cells (Giemsa stain, $\times 1,000$).

に、核の偏在した大型の細胞が互いに結合性なく多数認められた。ギムザ染色 (Fig. 4) では、パパニコロ染色と同様に大型細胞が見られ、核は偏在し、車軸状のクロマチン分布があり、核周囲の明庭が認められ、形質細胞と考えられた。またその細胞表面マーカーでは CD 38, CD 56 が陽性であった。形質細胞の胸水中の増加、胸部 CT 上肋骨破壊像と連続する胸膜腫瘍から多発性骨髄腫が強く疑われた。

頭部 X 線写真 (Fig. 5) では、多発性にいわゆる Punched-out lesion を認めた。

骨シンチグラム (Fig. 6) では、両側肋骨および頭頂骨に多発性に集積が認められた。

胸膜生検組織所見 (H-E 染色, Fig. 7). やや大小異なる大型の細胞が充実性に増殖して見られた。それぞれの細胞は核が偏在し、車軸状のクロマチン分布を呈し形質細胞腫と考えられた。

骨髄生検でも骨髄は骨髄腫細胞で占められていた。



Fig . 5 X-ray of the skull shows punched out lesions.

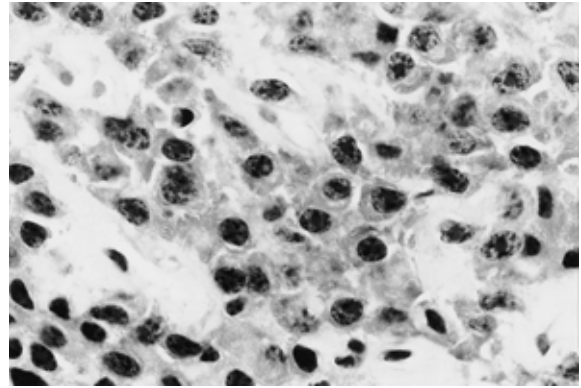


Fig . 7 Pleural biopsy showing numerous atypical cells (H-E stain , × 1,000).

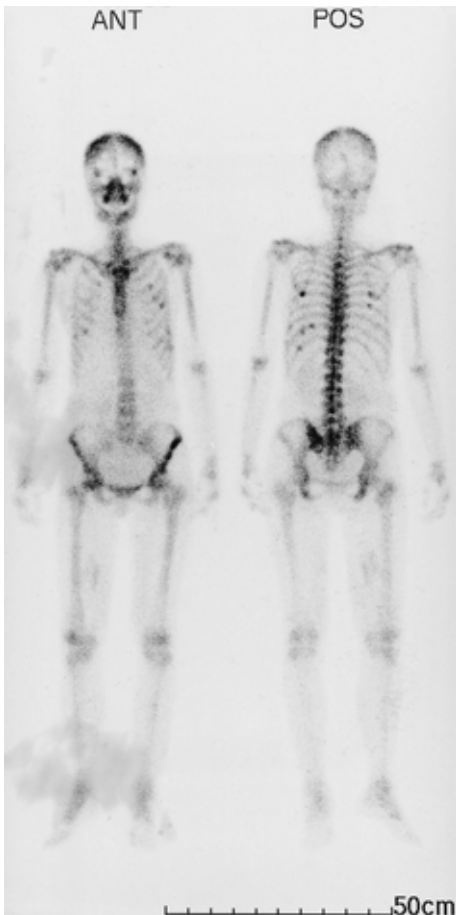


Fig . 6 ^{99m}Tc-MDP bone scan film shows many hot spots in the ribs and skull.

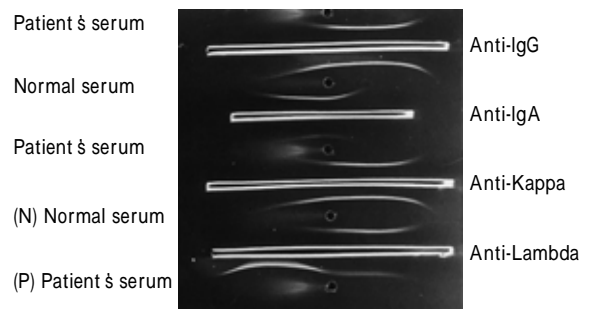


Fig . 8 Immunoelectrophoresis of serum proteins reveals an anti-lambda precipitation line.

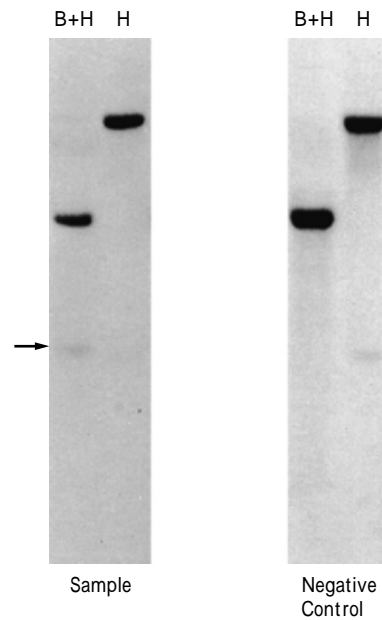


Fig . 9 Southern blot analysis reveals a band not observed in the control (arrow) on the left side of the sample, indicating gene rearrangement . (B+H : Bam HI+Hind III, H : Hind III)

Table 2 Reported cases of myeloma associated with pleural effusion in Japan

Case	Age/sex	M protein	Pleural effusion		Survival time after accumulation of effusion	Year	Author
			Color	Total protein			
1	33/M	IgD	bloody		2.5 mo	1968	Yoshitoshi
2	59/M	IgG	bloody		10.0 mo	1971	Kosaka
3	55/M	IgG-		5.6 g/dl		1972	Tamura
4	64/M	IgG			5.0 mo	1973	Nakano
5	67/F	IgG				1974	Sakai
6	70/M	IgG-	serous	4.78 g/dl	1.0 mo	1975	Hirai
7	49/M	IgD			2.0 mo	1976	Wakasa
8	27/M	IgG-	bloody	3.1 g/dl	2.5 mo	1976	Kubota
9	56/M	IgG	bloody			1977	Shida
10	61/M	IgD-	bloody	3.6 g/dl	1.5 mo	1979	Izumi
11	69/M	IgG-	bloody	5.49 g/dl	2.5 mo	1979	Fukushima
12	57/M	IgG- + IgG-	bloody	4.4 g/dl	3.0 mo	1980	Nara
13	39/F	IgG-	bloody		1.0 mo	1981	Isoda
14	53/M	IgD	serous	5.0 g/dl	6.0 mo	1981	Ito
15	66/F	IgA-		4.2 g/dl	1.5 mo	1982	Shimomura
16	49/M	IgD-	bloody	4.5 g/dl	3.5 mo	1982	Natori
17	52/F	IgD-	yellow	1.43 g/dl	1.5 mo	1982	Adachi
18	62/M	IgD-	yellow	4.7 g/dl	2.5 mo	1983	Nesumi
19	69/M	IgA-				1983	Iwa
20	69/M	IgD			1.0 mo	1984	Tada
21	67/F	IgG				1984	Matsuda
22	64/M	IgD-	serous	2.2 g/dl	6.0 mo	1986	Kutsuzawa
23	61/M	IgA-	serous	5.4 g/dl	6.5 mo	1987	Sugawara
24	64/M	IgD				1987	Matsuda
25	55/M	IgE				1988	Ise
26	72/F	IgA-	bloody	3.0 g/dl	1.0 mo	1990	Kihira
27	71/F	IgA-			1.0 mo	1990	Mori
28	44/M	IgG-				1991	Matsumoto
29	54/M	IgD- + BJP-			4.0 mo	1992	Hiomura
30	64/F	IgA-	bloody			1992	Oda
31	70/F	IgG-				1993	Yagyu
32	68/F	IgG-				1993	Kido
33	53/F	BJP-	serous	3.0 g/dl	29.0 mo	1996	Shirai

Abbreviations : M ; Male, F ; Female, mo ; Months, BJP- ; Bence-Jones protein-

血清蛋白の免疫電気泳動では、Fig. 8 に示すように、抗λに沈降線を認めた。尿蛋白の免疫電気泳動でも抗λに沈降線を認めた。サザンブロット法による遺伝子再構成検査 (Fig. 9) では、サンプルの左側の矢印の部分にコントロールにはないバンドがみられ、遺伝子再構成を認めた。

入院後経過：以上の諸検査より、BJP-λ型多発性骨髄腫と診断した。

当院血液科にて一時、血液透析を行いながら、vincristine (VCR), melphalan (MPH), prednisolone (PSL), cyclophosphamide (CPM) にて化学療法を行った。化学療法により胸水の減少と胸壁腫瘍の縮小、また骨髄中の形質細胞の減少が得られた。血清 Ca 3.9 mEq/l と正

常化し、尿蛋白の減少、クレアチニン 1.86 mg/dl と腎機能改善を認め、軽快退院した。その後、当院血液科にて管理されていたが、胸壁腫瘍が再発し、左下顎にも腫瘍が出現した。VCR, MPH, PSL, CPM, ranimustine (MCNU), interferon (IFN) などの多剤併用療法にて治療を行うも、平成 8 年 11 月、胸水出現後約 29 カ月の経過で死亡した。

考 察

多発性骨髄腫は形質細胞性腫瘍の1つであり、腫瘍細胞は主に骨髄で増殖し、その特徴は骨髄中に種々の程度に異常形質細胞が認められること、血清中あるいは尿中に骨髄腫瘍細胞が産生する M 蛋白が証明されることで

ある。また、M 蛋白の種類により IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgE 型、BJP 型の 5 型に基本的に分類される¹⁾。

多発性骨髄腫の経過中に胸水貯留をきたし、胸水中に骨髄腫細胞を認める症例は稀である。Kintzer ら²⁾は 958 例の骨髄腫について検討を加え、胸水貯留の頻度は 6.1% (58/958) であったと報告している。その原因の多くはうっ血性心不全であって (27/958)、胸水中に骨髄腫細胞を認める症例は稀であり、骨髄腫全体に占める割合では 0.8% (8/958) であった。胸水中への骨髄腫細胞の出現の機序としては、肋骨からの直接浸潤、胸腔内腫瘤からの浸潤などが考えられている³⁾。

一方、悪性胸水という観点からみると、その主な原因は肺癌や悪性リンパ腫であり⁴⁾、骨髄腫は非常に稀である。Anderson ら⁵⁾は 133 例の悪性胸水の患者について検討を加え、骨髄腫が原因だったのは 1 例 (0.8%) であったと報告している。

本邦において、胸水より M 蛋白または骨髄腫細胞を認めた報告例は我々の検索し得た範囲では 33 例であった (Table 2)。男女比は 2:1、平均年齢は 58.5 歳 (27~72 歳) であった。IgD 型骨髄腫は 32.4% (11/34)、IgG 型骨髄腫は 41.2% (14/34)、BJP 型骨髄腫は我々の症例を含めて 2 例であったが、他の 1 例である廣村らの症例は IgD-λ 型と BJP-λ 型の複 M 成分型 (multi-M component type) であった⁶⁾。一般的に、骨髄腫全体における各蛋白型の頻度は IgG 型が 50~60%、IgA 型 17~26%、BJP 型 8~25%、IgD 型 5% 前後 (欧米の報告では 1% 前後)、IgE 型は非常に稀であるといわれていることから¹⁾、今回我々が集計した結果では、胸水貯留骨髄腫症例では IgD 型の頻度が一般骨髄腫よりも高く、BJP 型は一般よりも少数であった。菅原らは、本邦胸水貯留骨髄腫症例を一般骨髄腫と対比し、その特徴として、IgD 型骨髄腫が多いこと、肺、胸膜、肝、腎など髄外腫瘤形成の頻度がきわめて高いこと、特に胸腔内腫瘤の頻度は一般骨髄腫の 10 倍も高いことなどをあげている。また、IgD 型骨髄腫が多い理由として IgD 型に髄外腫瘤形成性のものが多いことを指摘している³⁾。

胸水貯留骨髄腫症例の予後は一般の骨髄腫よりも悪いといわれている。骨髄腫細胞を認める胸水出現後の生存期間は、従来、3~4 カ月と報告されていたが^{3) 3)}、今回集計した平均でも 4.3 カ月でありほぼ同じ結果であった。メルファランによる治療が導入されてから、骨髄腫の生存期間は延長してきている。今村¹⁰⁾によると、欧米では 1962 年にメルファランが骨髄腫に有効であると報告されてからそれまで 20 カ月以下であった生存期間が 1960 年代後半には 30~40 カ月と延びている。本邦でも 1979 年にメルファランの国内販売が許可されるまで 20 カ月以下であったものが、1985 年頃からは 30~40 カ月

と延長している。胸水貯留骨髄腫症例においても、胸水出現後の生存期間は、一般骨髄腫で延長の認められた 1985 年以降の平均では 7.9 カ月で、1985 年までの平均生存期間 2.9 カ月と比較して、延長を認めた。しかし、一般骨髄腫と比べるとまだ予後不良である。もっとも、今回我々の症例は胸水出現後、死亡まで約 29 カ月と治療が奏功し比較的長期生存を得ることができた。

多発性骨髄腫は稀な疾患と考えられてきたが、現在では造血器腫瘍の中で悪性リンパ腫、白血病に次ぐ頻度であり、その死亡数は年々増加している¹⁾。多発性骨髄腫の経過中に胸水貯留をきたす症例は稀ではあるが、予後不良であり、胸壁腫瘍や骨破壊を伴う胸水貯留例においては、多発性骨髄腫も念頭において検査を進める必要があると考えられた。

本論文の要旨は 1996 年 11 月、第 70 回日本胸部疾患学会東海地方会にて発表した。

文 献

- 1) 三輪史朗, 青木延雄, 柴田 昭: 骨髄腫. 血液病学 文光堂, 東京, 1995; 1095-1108.
- 2) John S Kintzer, Edward C Rosenow III, Robert A Kyle: Thoracic and Pulmonary Abnormalities in Multiple Myeloma: A Review of 958 Cases. Arch Intern Med 1978; 138: 727-730.
- 3) 菅原正広, 菅谷直樹, 若林芳久, 他: 広汎な腫瘤形成と胸水を認めた IgA-κ 型骨髄腫の 1 剖検例. 臨床血液 1987; 28: 2133-2139.
- 4) Richard W Light: Malignant Pleural Effusions. Pleural Diseases, 3rd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995: 94-116.
- 5) Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB: The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974; 33: 916-922.
- 6) 廣村桂樹, 石井義孝, 塚本憲史, 他: 胸水貯留, 髄外腫瘤形成, 下肢の対麻痺など多彩な臨床像を呈した IgD 骨髄腫の 1 剖検例. 日本内科学会関東地方会抄録集 1992; 3: 55.
- 7) Daniel W Hayes, Warren A Bennett, Frank J Heck: Extramedullary lesions in Multiple myeloma. Review and Pathologic studies. Arch Pathol 1952; 53: 262-272.
- 8) 沓沢智子, 高崎雄司, 塩谷寿美恵, 他: 胸水中に骨髄腫細胞を認めた IgD-κ 型骨髄腫の 1 例. 肺癌 1986; 26: 421-426.
- 9) 紀平隆行, 中村智明, 中澤茂雄, 他: 胸水中に異形質細胞と M 蛋白を認めた IgA-κ 型骨髄腫の 1 例. 最新医学 1990; 45: 2439-2445.
- 10) 今村幸雄: 骨髄腫の生存期間 (発言). 臨床血液 1989; 30: 1220-1221.

Abstract

A Case of Bence-Jones Protein- λ Positive Multiple Myeloma Complicated by Abnormal Plasma Cells in Pleural Effusion

Takushi Shirai¹⁾, Ikko Hashizume¹⁾, Norio Kasamatsu¹⁾, Akira Nakamura¹⁾,
Hideki Yamatani¹⁾, Suguru Hanzawa²⁾, Shigeru Momiki²⁾,
Kazuyoshi Sasaki²⁾, Kunio Yano³⁾ and Takachika Ozawa⁴⁾

¹⁾Department of Chest Medicine, ²⁾Department of Thoracic Surgery, ³⁾Department of Infectious Diseases,

⁴⁾Department of Pathology, Hamamatsu Medical Center, 328 Tomitsuka, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

A 53-year-old woman was admitted to this institution with chest pain and dyspnea. Chest roentgenogram showed pleural effusion and multiple tumor shadows, bilaterally which represented extrapleural signs. Numerous atypical plasma cells were found in the pleural effusion. Bone marrow biopsy showed atypical plasma cells. Immunoelectrophoresis revealed monoclonal Bence-Jones protein- λ in serum and urine. Myeloma was subsequently diagnosed and chemotherapy was started.

Multiple myeloma is a plasmacytoma, and myeloma cells proliferate in the bone marrow. The incidence of myeloma associated with malignant pleural effusion is rare with only 33 cases previously reported in Japan, to the best of our knowledge.