

高度の蛋白尿で発見された多発性骨髄腫の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

中島孝夫, 中谷晃, 松井一哲
鵜山秀人, 椎木英夫, 土肥和紘

A CASE OF MULTIPLE MYELOMA DETECTED BY MASSIVE PROTEINURIA

TAKAO NAKASHIMA, AKIRA NAKATANI, KAZUNORI MATSUI,
HIDETO UYAMA, HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 23, 1996

Abstract: A 70-year-old woman was admitted to our hospital for close examination of massive proteinuria. Physical examination was negative; normal blood pressure and no pretibial edema. Pertinent laboratory data revealed mild anemia, leukocytopenia and decreased levels of serum IgG, IgA and IgM. A 24-h urine collection contained 8.2 g of Bence Jones protein (κ type) and 0.74 g of albumin. Bone marrow aspiration revealed 48.4 % of atypical plasma cells. Bone destruction was not detected in the bone survey of either radiography or scintigraphy. She was diagnosed as having multiple myeloma (Bence Jones type) without bone involvement. Renal biopsy showed minor glomerular abnormalities and small foci of tubular atrophy and fibrosis. Neither amyloid deposition nor casts were observed. The patient is a rare case that was incidentally found to have multiple myeloma by urinalysis. One should be reminded of this case when an old patient has massive proteinuria.

Index Terms

Bence Jones protein, multiple myeloma, proteinuria

緒言

多発性骨髄腫は、形質細胞が腫瘍性増殖を示す疾患であり、腰・背部痛や全身倦怠感などの自覚症状を伴うことが多い。しかし、多発性骨髄腫の中には自覚症状が欠如しており、血清総蛋白量の上昇、A/G比の低下、ZTTの上昇、血清クレアチニン値の高値などの血液検査異常や蛋白尿などの尿検査異常から偶然に発見される例もある。本例は、蛋白尿で発見された多発性骨髄腫例であり、尿中に最大で8.2gのBence Jones蛋白(BJ蛋白)が認められたにもかかわらず、腎生検所見にlight chain deposition disease, アミロイドーシス, cast nephropathyなどの病変が認められなかった稀な症例と考えられるの

で報告する。

症例

患者: 75歳, 女性。
主訴: 蛋白尿。
既往歴: 70歳時, 胃潰瘍。
家族歴: 特記事項なし。
現病歴: 生来健康であり, 蛋白尿を指摘されたことはなかった。1988年11月に胸部不快感を主訴に受診した当科で胃潰瘍と診断され, 内服治療が開始された。初診時から蛋白尿が認められたが, 尿蛋白量の程度が軽度であったために経過が観察された。しかし, 1993年1月頃から尿蛋白量は増加し, 1日尿中蛋白排泄量が3g以上

を示したため、精査を目的として当科に入院した。入院時に腰・背部痛や全身倦怠感などの自覚症状を欠いていた。

入院時現症：身長155 cm，体重38 kg。血圧148/70 mmHg。心拍数72/分，整。眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。

入院時検査成績：1日尿中蛋白排泄量は3gであり，Putnum法によってその尿蛋白の99.1%がBJ蛋白であることが判明した。血液学的検査では，赤血球数は325万/ μ l，白血球数は2,500/ μ lに減少していた。血液生化学的検査では，血清総蛋白，血清アルブミン値，および血清クレアチニン値は，いずれも正常範囲内であった。免疫血清学的検査では，IgG値は正常範囲内であったが，IgAは75 mg/dl，IgMは29 mg/dlであり，いずれも低値を示していた(Table 1)。また，尿の免疫電気泳動では，抗BJ蛋白 κ 抗体に限ってM-bow形成が認められた。頭部・胸腰椎・骨盤レントゲン写真には，punched out lesionは認められなかった。

入院後経過：入院第14病日に施行した骨髄像は病的形質細胞が48.4%を占めており，その病的形質細胞は大部分が単核であった(Fig. 1)。本例は，骨髄像で48.4%を占める多数の病的形質細胞が認められたことと，免疫電気泳動所見で抗BJ蛋白 κ 抗体によるM-bow形成が

認められたことから，BJ蛋白 κ typeの多発性骨髄腫と診断された。

第17病日に実施した腎生検所見では，糸球体は明らか

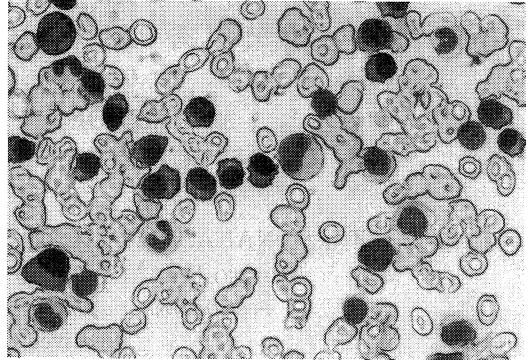


Fig. 1. Bone marrow aspiration revealed 48.4% of atypical plasma cells.

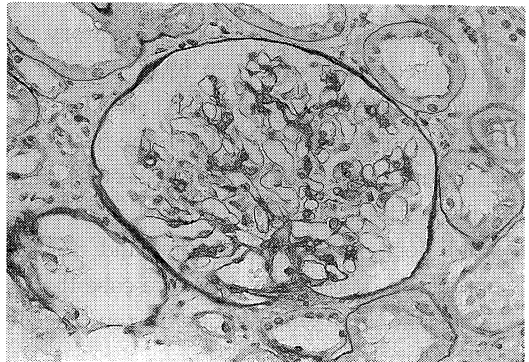


Fig. 2. A glomerulus showing minor glomerular abnormalities on light microscopy. (PAS staining, $\times 400$)

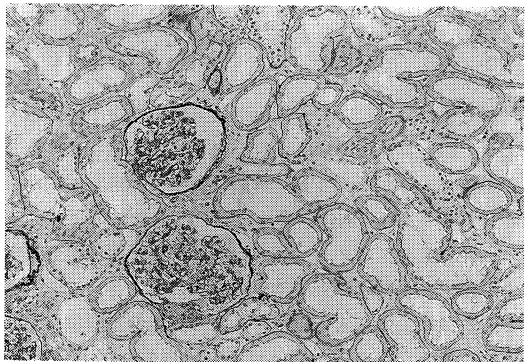


Fig. 3. Light micrograph showing mild tubular atrophy and interstitial fibrosis. The findings of cast nephropathy are not evident. (PAS staining, $\times 100$)

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry	
occult blood	(-)	TP	6.3 g/dl
protein	3.0 g/day	ALB	4.2 g/dl
Bence Jones protein	(+)	ChE	379 IU/l
Sediments		TC	175 mg/dl
RBC	0-0/hpf	BUN	13 mg/dl
WBC	1-4/hpf	Scr	0.8 mg/dl
cast	(-)	Na	142 mEq/l
Hematology		K	3.9 mEq/l
RBC	$325 \times 10^4 / \mu$ l	Cl	100 mEq/l
Ht	30.2 %	Ca	8.8 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	P	3.8 mg/dl
WBC	2,500 / μ l	Serology	
Plts	$24.5 \times 10^4 / \mu$ l	IgG	851 mg/dl
Bone marrow picture		IgA	75 mg/dl
nucleated cell	221,500 / μ l	IgM	29 mg/dl
plasma cell	48.4 %	IgD	undetectable
renal function		IgE	80 IU/ml
Ccr	68 ml/min	β_2 MG(s)	2.5 mg/l
		β_2 MG(u)	728 μ g/l
		CRP	0.2 mg/dl

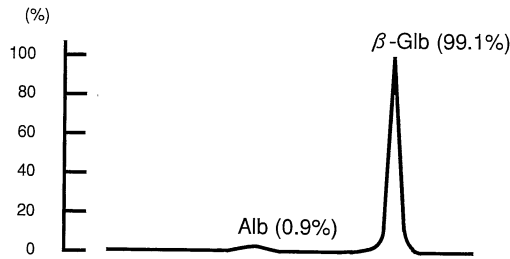


Fig. 4. Monoclonal Bence Jones protein occupies 99.1% of urinary protein on urinary electrophoretogram.

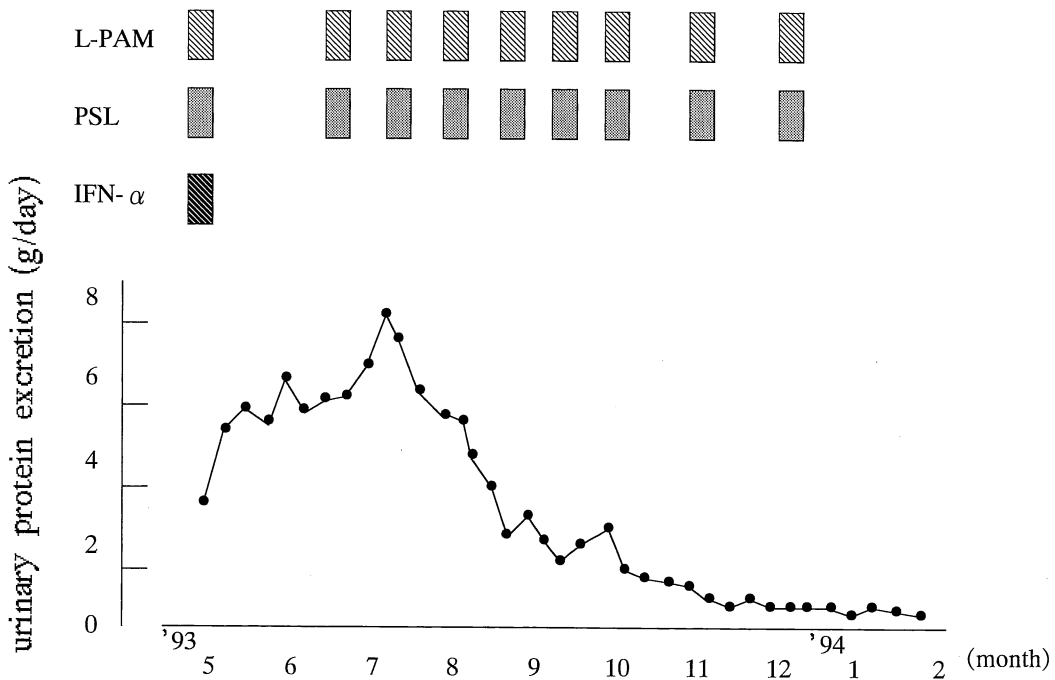


Fig. 5. Clinical course.

な異常を示さなかった(Fig. 2)が、間質には軽度の線維化が認められた(Fig. 3)。また電顕像では、light chain deposition diseaseに認められるelectron dense depositやアミロイド細線維の沈着は認められなかった。尿の免疫電気泳動分析では、単クローン性のBJ κ 蛋白が尿蛋白の99.1%を占めていた(Fig. 4)。本例は、骨病変が軽度であったこと、骨髄像で形質細胞が48.4%を占めていたこと、Hbが9.7g/dlの低値を示したことから、血清カルシウムが8.8mg/dlの正常範囲内であったこと、IgGが851mg/dlの低値を示したことから、およびIgAが75mg/dlの低値を示したことから、Durie & Salmon分類の多

発性骨髄腫 stage II a と診断された。

本例は前述したように尿蛋白の大部分がBJ蛋白で占められていたことから、治療効果の判定には尿蛋白量を用いた(Fig. 5)。治療としては、メルファラン10mgとブレドニゾロン25mgによるMP療法にインターフェロン α (IFN α)を併用した。治療開始12日後に白血球数が800/ μ lに減少したため、MP療法とIFN α の投与を一旦中止した。白血球数が増加したのち、MP療法を再度開始した。合計9クルールのMP療法によって1日尿蛋白排泄量は0.3gに減少し、骨髄像でも病的形質細胞が19.6%に減少した。

考 察

尿蛋白は、炎症や腫瘍などに伴う臓器由来の蛋白を除けば、糸球体性、尿細管性、および溢流性に大別される。糸球体性蛋白尿は、大部分がアルブミン尿であり、糸球体障害に由来する腎炎あるいはネフローゼ症候群で出現する。ただし、ストレス、運動、起立時などの生理的状态でも一過性に検出される。尿細管性蛋白尿は、尿細管の再吸収障害時に β_2 -ミクログロブリンやNAGなどの低分子蛋白が尿中に排泄されるものであるが、1日排泄量が1gを越えない。溢流性蛋白尿は、糸球体や尿細管に異常がないが血漿蛋白が異常に増加したために尿中に出現するものであり、急性膀胱炎時のアミラーゼや溶血時のヘモグロビンなどが相当する。本例で認められた尿蛋白は、腎生検像で糸球体および尿細管病変が軽微にとどまっていることと、血清総蛋白、血清アルブミン値、血清クレアチニン値が正常であることから、溢流性であると考えられた。しかし、本例では、溢流性蛋白尿を示すlight chain deposition disease, アミロイドーシス, cast nephropathyなどの病変が、腎に認められなかった。

本例は蛋白尿で発見された多発性骨髄腫症例であるが、多発性骨髄腫患者の大半は腰・背部痛および全身倦怠感などの自覚症状や骨折などの骨病変で発見されることが多い。Marvin & Eugene¹⁾は、多発性骨髄腫の80%が骨病変、12%が腎不全で発見されたと報告している。一般に多発性骨髄腫患者に認められるBJ蛋白は、免疫グロブリンのL鎖の倍量体である。L鎖には κ 型と λ 型が存在し、それぞれが独自の可変領域を有するためにBJ蛋白の構造は微妙に異なっている。また、 κ 型と λ 型では、腎への影響がそれぞれ異なる²⁾。つまり、 λ 型多発性骨髄腫は、 κ 型に比して高度の蛋白尿を示すことが多く、またアミロイドーシスを合併する頻度も高い。さらに、 λ 型多発性骨髄腫は、 κ 型に比して腎不全を発症する頻度も高い³⁻⁵⁾。

Marvin & Eugene¹⁾によると、 κ 型BJ蛋白陽性の多発性骨髄腫は、高度の蛋白尿を呈することが少なく、平均1日尿中蛋白排泄量が2.09gとされている。本例は、1日尿中蛋白排泄量が8gに達した。また多量の尿蛋白を示す場合は腎障害が高度であることが多いが、本例で

は糸球体および間質病変の程度が軽度であった。

一般に多発性骨髄腫は腎障害を呈する頻度が高いが、腎障害発生の機序については不明な点が残されている。つまり、BJ蛋白が近位尿細管を障害するという報告⁶⁾や骨髄で腫瘍性増殖を示す形質細胞自体が腎障害を惹起するという報告⁴⁾があり、一定の見解は得られていない。逆にBJ蛋白は直接には腎障害を惹起しないという報告³⁾もあるので、腎組織に及ぼすBJ蛋白の影響に関する研究が待たれる。

ま と め

高度の蛋白尿で発見された多発性骨髄腫の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、第24回日本腎臓学会西部部会(1994年6月、博多市)において発表した。

文 献

- 1) Marvin, J. S. and Eugene, P. F.: The clinical spectrum of light chain myeloma. *Am. J. Med.* 58: 601, 1975.
- 2) Isobe, T. and Osserman, E. F.: Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence Jones proteins. *N. Engl. J. Med.* 290: 473, 1974.
- 3) Tubbs, R. R., Gephardt, G. N., McMahon, J. T., Hall, P. M., Valenzuela, R. and Vidt, D. G.: Light chain nephropathy. *Am. J. Med.* 71: 263, 1981.
- 4) Brenner B. M., Hostetter T. H. and Humes H. D.: Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N. Engl. J. Med.* 298: 826, 1978.
- 5) Smolens, P., Venkatachalam, M. and Stein, J. H.: Myeloma kidney cast nephropathy in a rat model of multiple myeloma. *Kidney Int.* 24: 192, 1983.
- 6) 武内重五郎: 新臨床腎臓病学. 南江堂, 東京, p. 341, 1985.