

症例報告

Monoclonal gammopathy of undetermined significance を伴った 全身性アミロイドーシスの1剖検例

奈良県立医科大学医学科

山上新太郎

奈良県立医科大学病理診断学講座

武田麻衣子, 笠井孝彦, 榎本泰典,
高野将人, 森田剛平, 大林千穂

奈良県立医科大学救急医学講座

高野啓佑, 渡邊知朗, 奥地一夫

奈良県立医科大学附属病院 中央臨床検査部

白土美佳, 高岡尚, 河本弘美

AN AUTOPSY CASE OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

SHINTARO YAMAGAMI

Medical student (6th grade), Nara Medical University

MAIKO TAKEDA, TAKAHIKO KASAI, YASUNORI ENOMOTO,
MASATO TAKANO, KOHEI MORITA, CHIHO OHBAYASHI

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

KEISUKE TAKANO, TOMOO WATANABE, KAZUO OKUCHI

Department of Emergency and critical Care Medicine, Nara Medical University

MIKA SHIRATSUCHI, NAOMI TAKAOKA, HIROMI KAWAMOTO

Department of Central Clinical Laboratory, Nara Medical University Hospital

Received April 5, 2013

Abstract : A 56-year-old man had fever and cough ten days ago on death. He was admitted to hospital for increasing dyspnea. Acute interstitial pneumonia was suspected, and he was treated with steroid pulse and some symptomatic therapies, but finally he died of respiratory

insufficiency. An autopsy study revealed amyloid deposition in the lungs, spleen, and other organs. Systemic amyloidosis was diagnosed. In serum preserved, he was diagnosed with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) .

Key words : Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) , systemic amyloidosis, lung.

I 緒 言

意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance) は、M 蛋白血症を呈するが、多発性骨髄腫やマクログロブリン血症、アミロイドーシス、B 細胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血球病など他の関連疾患はみられないものと定義される¹⁾。今回我々は、剖検にて全身性アミロイドーシスを認めたことから診断しえた MGUS の 1 例を報告する。

II 症 例

患者：56 歳，男性

既往歴：高血圧，高脂血症，糖尿病

嗜好品：喫煙 20 本 / 日

現病歴：死亡 10 日前より咳嗽と発熱を認め，近医を受診した。咽頭炎以外は身体所見に異常を認めず，感冒薬を処方された。その後も症状の改善がなく，6 日前に別の近医を受診した際には，呼吸障害の増悪

と右気胸を認め，胸腔ドレナージと気管挿管を施行後，当院救急科に搬送された。胸部 CT では，両肺気胸の他に全肺野にびまん性のスリガラス陰影を認め (Fig.1)，急性間質性肺炎が疑われた。血液検査では，炎症反応の高値，腎障害，軽度肝機能障害が認められた (Table 1)。ステロイドパルス等を施行するも，症状改善せず，呼吸不全および多臓器不全にて死亡され，病理解剖が施行された。

Table 1 : Blood test findings

【末梢血】		【生化学】	
WBC	7,900/ μ l	TP	6.6g/dl
RBC	491x10 ⁴ / μ l	Alb	3.0g/dl
Hb	14.9g/dl	globulin	3.6g/dl
Ht	43.3%	AST	77IU/l
MCV	88.2fl	ALT	20IU/l
MCHC	34.4%	LDH	575IU/l
Plt	29.0 x10 ⁴ / μ l	BUN	43mg/dl
		Cre	1.9mg/dl
【凝固・線溶】		Na	135mEq/l
PT	78%	K	4.3mEq/l
APTT	59.7%	Ca	8.0mg/dl
D ダイマー	1.5 μ g/ml	Glu	166mg/dl
AT III	63%		
【血清学】			
CRP	25.3mg/dl		

III 剖 検 所 見

肺は左 1238g，右 1286g と著明に重量が増加し鬱血水腫の状態で，肺尖部にはブラ形成を伴う気腫性変化が見られ，一部出血を伴っていた。組織学的には，両肺びまん性に間質や肺胞腔内に好酸性の無構造物質の沈着が見られた。この沈着物質はコンゴレッド染色陽性で，偏光顕微鏡下では緑色偏光を呈し，アミロイドであると確認した (Fig.2)。また，過マンガン酸処理したコンゴレッド染色に対して消化されず，AL タイプのアミロイドと推察した。その他，急性期のびまん

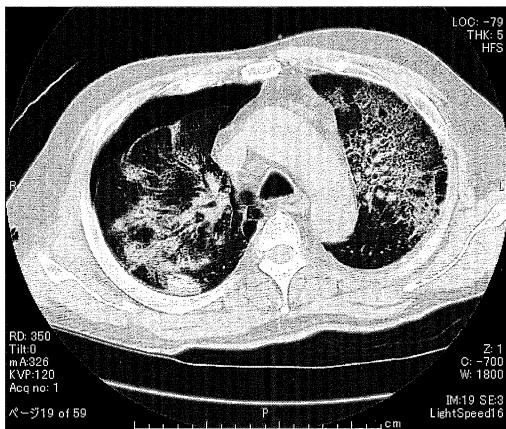


Fig.1 : CT image

A wide reticular shadow in the whole of both lung fields, associated with right lung pneumothorax

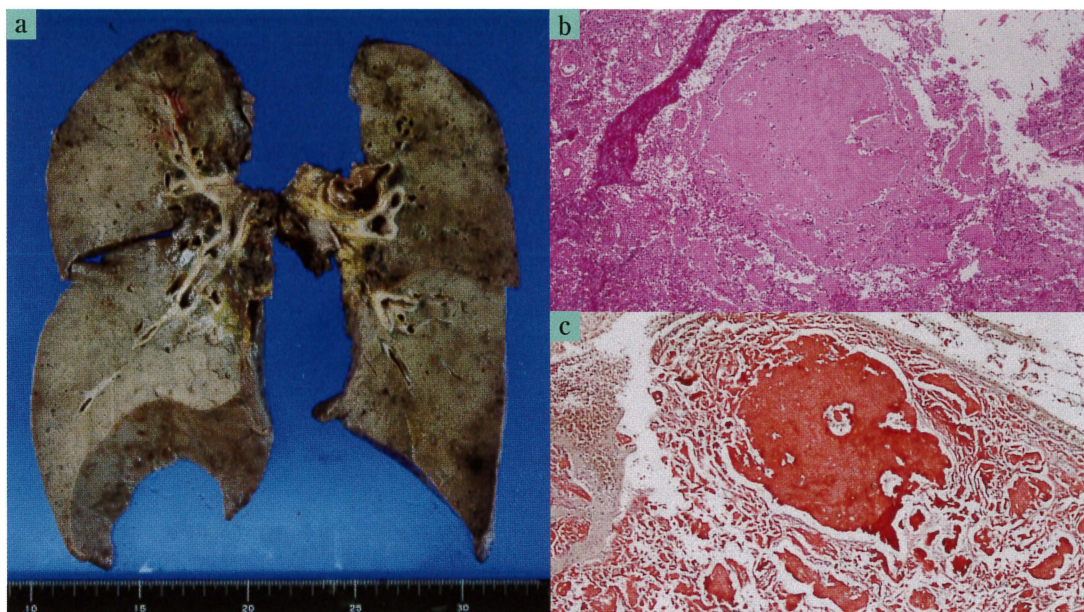


Fig.2 : Macroscopic and microscopic findings of the lung at autopsy

(a) The whole lung shows marked consolidation, associated with emphysema mainly on the upper lobe and bleeding in the right upper lobe. (b,c) Amyloid deposits positive for Congo red stain (b : HE, c : Congo red stain).

性肺障害や膿瘍形成を伴う気管支肺炎の像が見られた。

脾臓や胃、胆嚢、全身の血管壁にもアミロイドの沈着が見られた。

骨髄は過形成性で、3系統の造血細胞が確認された。免疫染色では、CD38 陽性の形質細胞が5%以下に見られ、同形質細胞は、CD19 一部陽性、CD56 陰性であり、ISH法では κ/λ 比は $\kappa:\lambda=1:2$ であり、軽鎖制限がうかがわれた (Fig.3)。

その他の主な病理解剖学的診断を Table 2 に示す。死因は肺病変による呼吸不全および諸臓器へのアミロイドーシスによる循環不全などの合併による多臓器不全と考えた。

また、生前に保存されていた血清にて施行した免疫電気泳動検査にて IgA- λ 型の M 蛋白が 642.7mg/dl 検出された (Fig.4.5)。

IV 考 察

原発性アミロイドーシスは、異常免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド (AL アミロイド) が全身の諸臓器に沈着し、機能障害を引き起こす病態と定義される。

本症は「全身性アミロイドーシス」に包含され、消化器や泌尿器系などの一部臓器にのみアミロイドが沈着して予後良好な「限局性アミロイドーシス」とは異なる病態と考えられている²⁾。

AL アミロイドの前駆蛋白である異常免疫グロブリンは、骨髄などに存在する単クローン性の形質細胞やリンパ球から産生される。従来は「骨髄腫随伴性」を別個に扱い、MGUS に由来するもののみを「原発性」としていたが、実際には両者の中間に位置する症例も存在するとされ、最近の分類 (WHO 分類 2008) では骨髄腫随伴性なども含めた全ての全身性 AL アミロイドーシスを原発性と一括して取り扱っている²⁾。

1998 年に行われた疫学調査では、日本の全身性 AL アミロイドーシスの推定患者数は約 510 人であり、年齢は 15 歳から 90 歳の間に広く分布し、60 歳代がピークであったと報告している³⁾。一方、MGUS の本邦での疫学調査はまだないが、欧米の報告では 50 歳以上の男性 4%、女性の 2.7% にみられ、加齢とともに増加するとされる⁴⁾。血縁に MGUS または骨髄腫が存在すると、MGUS 罹患率が高いとの報告もある⁵⁾。

骨髄腫にみられる遺伝子異常、染色体転座は

(4)

山上新太郎 他12名

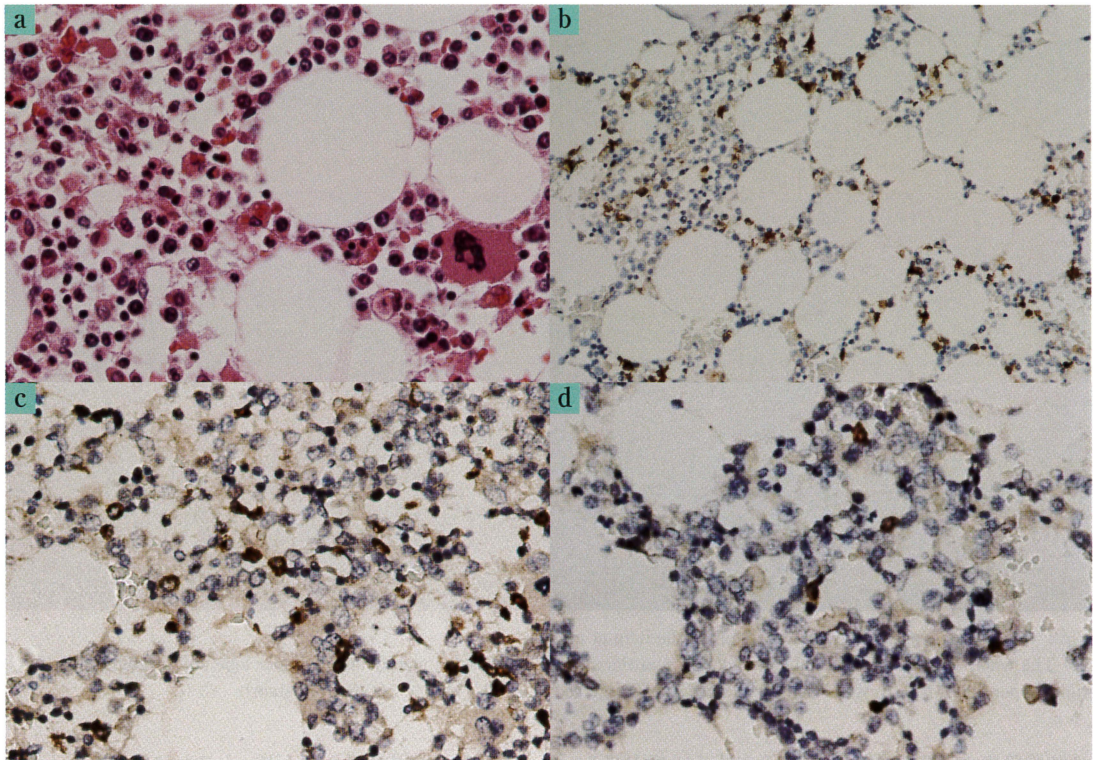
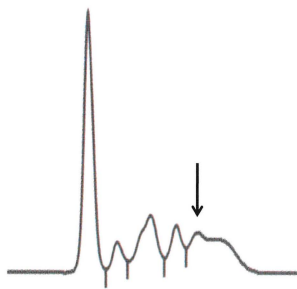


Fig.3 : Microscopic findings of the bone marrow at autopsy-

In the hypercellular marrow, CD38-positive plasma cells are found in less than 5% of all nucleated cells. The κ / λ ratio is 1 : 2 by the ISH method (a : HE, b : CD38 immunostain, c : λ -ISH, d : κ -ISH) .



	分画値 (%)	蛋白値 (g/dl)
アルブミン	43.3	2.60
α 1- G	5.1	0.31
α 2- G	17.0	1.02
β 1- G	9.4	0.56
Γ 1- G	25.2	1.51
総蛋白		6.0
A/G	0.76	

Fig.4 : Increase of monoclonal immunoglobulin (→) in serum electrophoresis

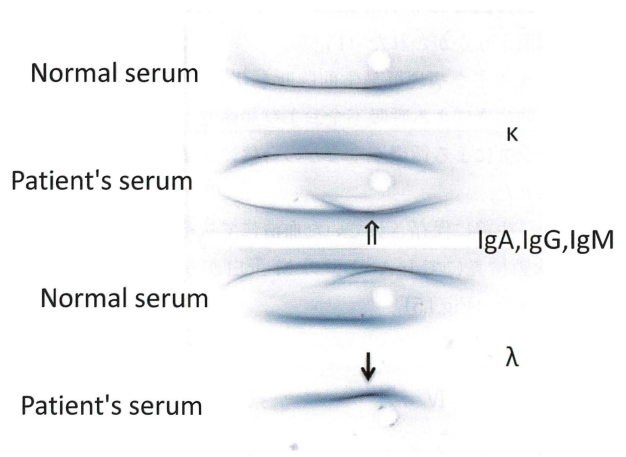


Fig.5 : Immunoelectrophoresis shows IgA (⇒) and λ (→) type protein

Table 2: An autopsy diagnosis of this case

<p>主診断</p> <p>1. 全身性アミロイドーシス(全身小中血管壁、間質及び脂肪組織に沈着): 肺, 脾(170 g), 大動脈/気管支周囲リンパ節, 心臓(456 g, 刺激伝道系を含む), 胃, 胆嚢, 腎, 膵</p> <p>2. 甲状腺右葉乳頭癌(潜在癌, 5mm, 浸潤転移なし)</p>
<p>副診断</p> <p>1. 骨髓過形成, 単クローン性形質細胞増殖症(IgA-λ型)</p> <p>2. 両肺びまん性肺胞障害, 肺尖部多発ブラ形成, 気管支肺炎(うっ血水腫, 出血や膿瘍形成を伴う)(1238g, 1286g)</p> <p>3. 諸臓器粘膜出血(胃, 小腸, 上行結腸～S状結腸, 膀胱)</p> <p>4. 肝小葉中心性うっ血壊死(1625g)</p> <p>5. 出血性壊死性気管支炎</p> <p>6. 全身動脈硬化</p> <p>7. 糖尿病</p> <p>8. 前立腺肥大症</p> <p>9. 胆石症</p> <p>10. 食道胃接合部平滑筋腫症</p>

MGUS にすでにみられることや, MGUS から骨髓腫への移行率が, 時間依存的に増加することから, MGUS は前骨髓腫状態であると考えられる. 長期経過観察では 10 年で 17%, 20 年で 34% の MGUS 症例が骨髓腫に移行すると報告されている⁴⁾. 多発性骨髓腫にみられる代表的な染色体異常 t(11;14) が, MGUS 患者の 47% にみられたのに対し, 全身性アミロイドーシスの患者にも 26% にみられたとの報告もある⁶⁾. MGUS は無症候であり, 原発性アミロイドーシスと診断される患者の中にそれ以前から MGUS を罹患していた例が含まれている可能性がある. 欧米の報告では, MGUS から多発性骨髓腫や原発性マクログロブリン血症, AL アミロイドーシスに移行するリスクは年率 1% であった⁴⁾.

MGUS は International Myeloma Working Group により, ①血清 M 蛋白 3g/dL 未満, ②骨髓形質細胞比 10% 未満, ③臓器障害(貧血, 腎障害, 血清 Ca の上昇, 骨病変)がない, ④他の B 細胞性腫瘍が除外される. ことが診断基準とされている⁷⁾. 本症例では剖検により多臓器にアミロイドの沈着が認められたことから全身性アミロイドーシスと診断し, さらに血清蛋白分画検査で M 蛋白(単クローン性高マクログロ

ブリン血症)が確認された. また, 骨髓での形質細胞は骨髓有核細胞の 5% 以下であり, 骨髓の形質細胞には軽鎖制限もあり, MGUS と診断しえた. 本症例の全身性アミロイドーシスの原因は, MGUS によるものと推察した.

免疫表現型に関して, MGUS の骨髓では, CD38+/CD19+/CD56- を示す正常形質細胞と, CD38+/CD19-/CD56+ もしくは CD38+/CD19-/CD56- を示す異常形質細胞が混在するとされる⁸⁾. CD19 は, MGUS の 77% の症例で陽性になるとの報告もある⁹⁾. 本症例においても, 剖検時の骨髓にみられた形質細胞は免疫染色にて, CD38 陽性, CD56 陰性を示し, CD19 に関しては陽性細胞と陰性細胞が混在しており, MGUS として矛盾しない結果と考えた.

V 結 語

MGUS から全身性アミロイドーシスへと移行し, 主に肺への著明なアミロイド沈着とびまん性肺胞障害から呼吸不全が進行したと考えられた 1 剖検例を報告した.

文 献

- 1) Kyle RA. : Monoclonal gammopathy of undetermined significance : natural history in 241 cases. *Am J Med* 64 : 814-826, 1978.
 - 2) 畑裕之 : 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症. In : WHO 血液腫瘍分類～WHO 分類2008をうまく活用するために～. 直江知樹, 朝長万左男, 中村栄男, 他編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 306-309, 2010.
 - 3) 中川秀明, 森河裕子, 三浦克之, 他 : アミロイドーシスの全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業アミロイドーシスに関する研究. 平成11年度報告書. 137-140, 2000.
 - 4) Kyle RA, Rajkumar SV. : Monoclonal gammopathy of undetermined and smoldering multiple myeloma : emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* 139 : 730-743, 2007.
 - 5) Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. : Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 23 : 785-790, 2009.
 - 6) Tilmann B, Ute H, Friedrich W, et al. : Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood.* 111 : 4700-4705, 2008.
 - 7) International Myeloma Working Group. : Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders : a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology.* 121 : 749-757, 2003.
- //Q : British Journal of Haematology is given as Br J Haematol. in a previous cell. Does this need to be consistent?//
- 8) Mckennna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. : Plasma cell neoplasms. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC, 200-213, 2008.
 - 9) Zandecki M, Facon T, Bernardi F, Izdorczyk V, et al. : CD19 and immunophenotype of bone marrow plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Pathol.* 48 : 548-552, 1995.