

●症 例

腫瘍性および間質性肺病変を呈し、高 Ca 血症を伴った
原発性マクログロブリン血症の 1 例

山根 宏美 柏原 光介 田中 秀幸

要旨：症例は 83 歳，男性．視力低下や羞明，呼吸困難を主訴に受診．IgM-λ 型 M 蛋白血症を認め，骨髄でリンパ形質細胞の増殖を認めた．胸部 CT では肺門縦隔リンパ節腫脹，右肺中下葉にまたがる腫瘍影と右下葉の腫瘍影，両側肺野のすりガラス影が認められた．それぞれの経気管支肺生検で IgM と λ 陽性のリンパ形質細胞浸潤が観察され，原発性マクログロブリン血症（原マ症）とその肺病変と診断した．過粘稠度症候群と高 Ca 血症が認められ，治療抵抗性であった．肺腫瘍影の診断においては原マ症による肺病変も鑑別となるため，蛋白分画の異常などにも注意する必要がある．

キーワード：マクログロブリン血症，経気管支肺生検，過粘稠度症候群，高 Ca 血症

Macroglobulinemia, TBLB, Hyperviscosity syndrome, Hypercalcemia

緒 言

原発性マクログロブリン血症（原マ症）は，成熟 B リンパ球と形質細胞の間の分化段階にあるリンパ形質細胞の腫瘍化により，単クローン性 IgM が過剰に産生される低悪性度 B 細胞腫瘍である．腫瘍細胞は主に骨髄・肝・脾・リンパ節に浸潤増殖するが，肺・消化器などに節外病変を示すことがある．

今回我々は，胸部 CT で腫瘍影と間質性陰影を認めて経気管支肺生検（TBLB）で原マ症の肺病変と診断し，過粘稠度症候群と高 Ca 血症が観察された 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：83 歳，男性．

主訴：呼吸不全．

既往歴：特記すべきことなし．

家族歴：不明．

生活歴：30 本×40 年の既喫煙者．

現病歴：2011 年 4 月に，胸部異常陰影を指摘されて国立病院機構熊本医療センター呼吸器内科を受診した．胸部 CT で右 S8 の胸膜下～中葉にまたがる浸潤影，両

側肺門縦隔リンパ節腫脹，両側肺野のすりガラス影と右肺底部の蜂巣肺を認め，気管支鏡検査を勧めたが同意が得られず近医で経過観察されていた．緩徐に陰影が増悪して視力低下や羞明も出現し，呼吸不全が出現したため 2012 年 8 月に再度当科を紹介受診した．

入院時身体所見：身長 145 cm，体重 50 kg，意識清明，体温 35.7℃，血圧 129/79 mmHg，脈拍数 107/min・整，SpO₂ 96%（経鼻カニューラ 1 L/min），眼瞼結膜に貧血あり，表在リンパ節腫脹なし，両側側胸部で fine crackle，右背側下部で coarse crackle を聴取，腹部平坦軟で肝脾腫なし，全身に掻痒感を伴う発疹あり，ばち指なし．

入院時検査所見（表 1）：WBC 6,400/μl（好酸球 12%，異形リンパ球 4%），RBC 329/μl，Hb 9.4 g/dl で赤血球の連鎖形成を認めた．血清 TP 11.7 g/dl，Alb 2.3 g/dl で，蛋白分画では γ グロブリン位に M ピークを認めた．IgM 9,660 mg/dl と著明高値で，免疫電気泳動では血清 IgM-λ 型 M 蛋白陽性，尿中 Bence Jones 蛋白（λ 型）陽性であった．Cr 1.55 mg/dl と腎機能障害を認め，補正 Ca 11.4 mg/dl と上昇していた．

画像所見：初診時と比較して，胸部 X 線写真（図 1）では，右下肺野の浸潤影と葉間胸膜の肥厚，右肺門部の拡大，全肺野のすりガラス影が出現していた．胸部 CT では両側肺門縦隔リンパ節が増大し，右下葉～中葉にまたがる浸潤影は巨大腫瘍となり周囲にすりガラス影を伴っていた．右下葉にも 4 cm 大の腫瘍が出現していた．両側肺野のすりガラス影や気管支血管束の肥厚も認めた（図 2）．

入院後経過：骨髄は有核細胞数 55,000/μl と低形成骨

連絡先：柏原 光介

〒860-0008 熊本市中央区二の丸 1-5

国立病院機構熊本医療センター呼吸器内科

(E-mail: kskkswbr@kumamoto2.hosp.go.jp)

(Received 6 Jun 2013/Accepted 26 Aug 2013)

表 1 入院時検査所見

血算		蛋白分画	
WBC	6,400 / μ l	Alb	31.2%
Neut	39%	α 1	1.7%
Ly	39%	α 2	6.6%
Mo	4%	β	5.3%
Eos	12%	γ	55.2%
RBC*	329×10^4 / μ l	免疫	
Hb	9.4 g/dl	CRP	1.1 mg/dl
Plt	19.1×10^4 / μ l	IgG	686 mg/dl
生化学		IgA	256 mg/dl
TP	11.7 g/dl	IgM	9,660 mg/dl
Alb	2.3 g/dl	IgE	12 mg/dl
T-Bil	0.3 mg/dl	intact-PTH	19 pg/ml
AST	20 U/L		(10~65 pg/ml)
ALT	15 U/L	intact-PTHrP	<1.1 pmol/L
LDH	196 U/L		(<1.1 pmol/L)
BUN	31 mg/dl		
Cr	1.55 mg/dl		
Na	136 mEq/L		
K	5.2 mEq/L		
Cl	106 mEq/L		
Ca	9.7 mg/dl		
1,25(OH) ₂ vitamin D	30 pg/ml		
	(20~60 pg/ml)		

*連鎖形成あり.

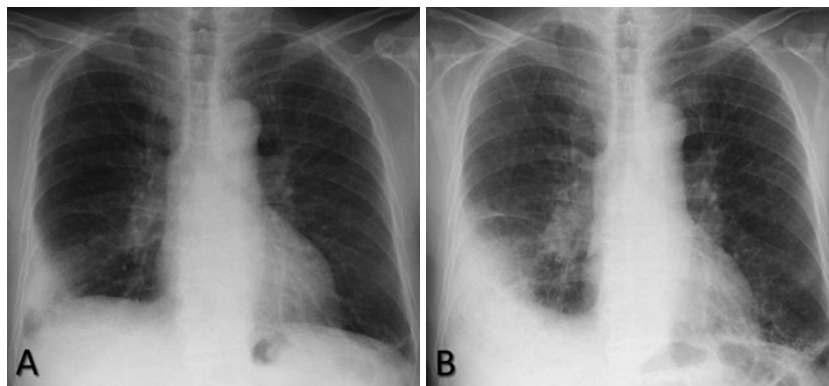


図 1 胸部 X 線写真。(A) 初診時. 右下肺野に浸潤影を認める。(B) 入院時. 右下肺野の浸潤影の拡大と葉間胸膜の肥厚, 右肺門部の拡大, 全肺野のすりガラス影を認める.

髄で, リンパ形質細胞を 13.8%, これと同系列と思われるやや大型で好塩基性胞体の細胞を 1.6% 認めた. フローサイトメトリーでも CD19+, CD20+, λ -ch+ と B 細胞の単クローン性増殖が示されたが, 骨髓クロット標本では検体不良でリンパ形質細胞は確認できなかった. 両側眼底の全面で網膜出血を認め, 網膜静脈が拡張と狭窄を繰り返して蛇行しており過粘稠度症候群を疑う所見であった. 全身の骨 X 線撮影では胸腰椎の圧迫骨折を認めたが, 頭蓋骨の打ち抜き像は認めなかった.

右肺 S8 の巨大腫瘍からの TBLB では形質細胞様分化や Dutcher body を伴う異型リンパ球が密に結節状に浸潤し, 免疫染色では CD3 (-), CD20 (\pm), CD79a (+), CD5 (-), IgM (+), κ (-), λ (+) であった (図 3). 右肺 S2 のすりガラス影からの TBLB でも間質に同様の異型リンパ球が浸潤していた (図 4). 以上より, 原マ症とその肺病変と診断した.

入院当初は肺悪性腫瘍と癌性リンパ管症, 間質性肺炎を疑った. ベタメタゾン (betamethasone) 2 mg/日投

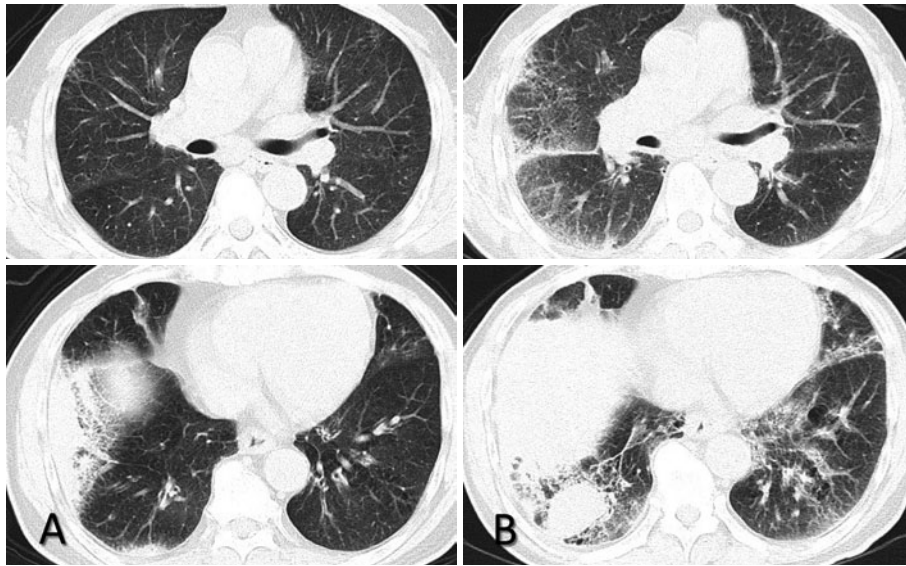


図2 胸部CT写真。(A)初診時. 右中葉～下葉にまたがる浸潤影を認める。(B)入院時. 浸潤影は巨大腫瘍となり右肺下葉にも4cm大の腫瘍が出現している. 両側肺野のすりガラス影や気管支血管束の肥厚も認める.

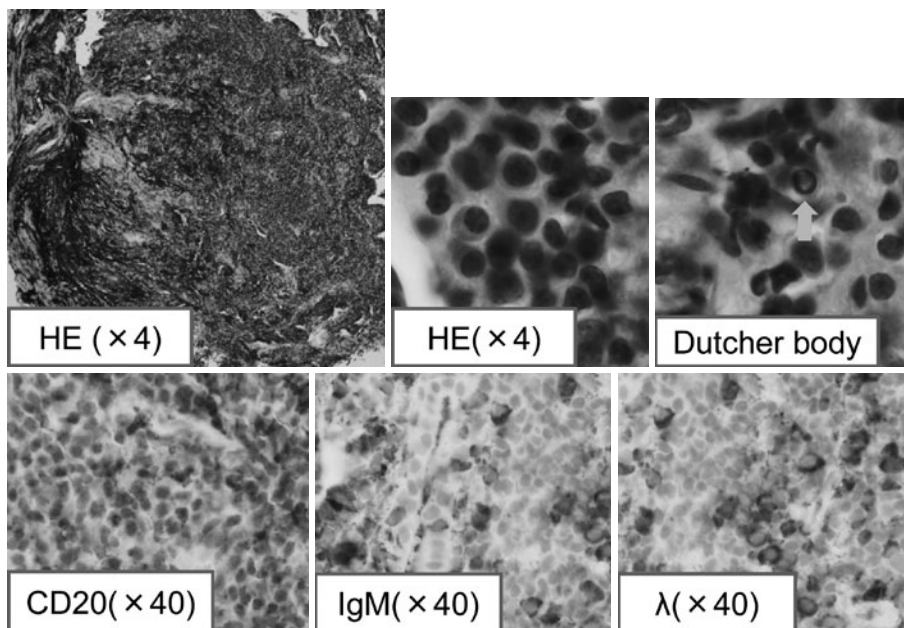


図3 右肺S8の巨大腫瘍からのTBLBの所見. 形質細胞様分化やDutcher bodyを伴う異型リンパ球が密に結節状に浸潤し, 免疫染色ではCD20(±), IgM(+), λ(+)であった.

与でIgMがやや低下してX線像もわずかに改善した. 原マ症の診断後は血液内科でリツキシマブ(rituximab)治療が行われ, IgMは低下したが陰影の改善はみられなかった(図5). また, 入院時より補正Ca 11.4mg/dlと上昇しており, 生理食塩液やカルシトニン(calcitonin)の点滴を行ったが治療抵抗性で持続した. 入院29日目より血便が持続したが, 検査の同意が得られず原因は特定できなかった. 播種性血管内凝固症候群や肺炎を併発

して95日目に死亡した.

考 察

原マ症は1944年にWaldenströmにより報告された疾患で, 成熟Bリンパ球と形質細胞の間の分化段階にあるリンパ形質細胞の腫瘍化により単クローン性IgMが過剰に産生される低悪性度B細胞腫瘍である. 腫瘍細胞は主に骨髄・肝・脾・リンパ節に浸潤増殖するが,

肺^{1)~5)}・消化器³⁾などに節外病変を示すことがある。原マ症における肺胸膜病変の合併頻度は20%⁶⁾と報告されており、浸潤陰影、腫瘤影、胸水が多く、これらの2つもしくは3つが併存する場合が多いのが特徴である⁷⁾。本症例では腫瘤影とすりガラス影が認められ、腫瘤影からのTBLBでは密に結節状に浸潤する腫瘍細胞が、すりガラス影からのTBLBでは間質に浸潤する腫瘍細胞が観察され、組織学的検査にいずれも原マ症の肺病変であることが確認された。肺腫瘤影、浸潤影や胸水の診断においては原マ症の肺病変も鑑別となるため、蛋白分画の異常などにも注意する必要がある。

眼症状（視力低下や羞明、網膜静脈の拡張と狭窄、網

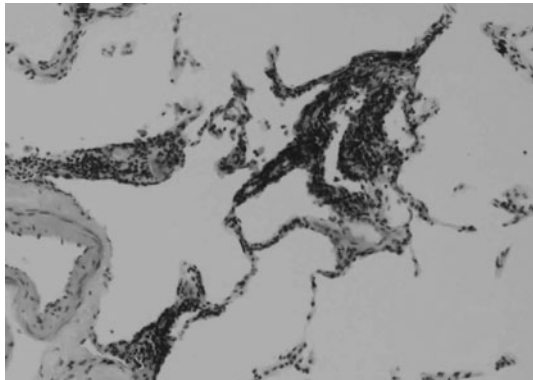


図4 右肺S2のすりガラス影からのTBLB. 間質に図3と同様の異型リンパ球が浸潤していた。

膜出血)や一過性意識消失発作、下血を認めており、これらは過粘稠度症候群による症状と思われる。M蛋白産生腫瘍では一般にIgM 5g/dl以上で過粘稠度症候群を合併するとされるが⁸⁾、本症例もIgM 9.660mg/dlと著明に上昇していた。IgM型M蛋白血症では、原マ症以外にIgM型骨髄腫、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)、MALTリンパ腫などのB細胞腫瘍が鑑別となる。IgM型骨髄腫は骨髄で形質細胞が腫瘍性増殖して骨破壊像がみられ表面形質がCD20-、CD38+、CD138+であること、MGUSはM蛋白3g/dl未満で骨髄の形質細胞比率が10%未満であり臓器障害を認めないこと、MALTリンパ腫は腫瘍細胞が胚中心細胞様の形態を呈してlymphoepithelial lesionを形成し染色体異常t(11;18)(q21;q21)を認めることから、原マ症との鑑別が可能である。

また、本症例では高Ca血症がみられたが、原マ症では多発性骨髄腫と異なり高Ca血症はまれである⁹⁾。多発性骨髄腫では腫瘍細胞が破骨細胞活性化因子を産生して高Ca血症をきたすが、原マ症も同様の機序で高Ca血症をきたすことが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。本症例も1,25-(OH)₂ビタミンD 30pg/ml(基準値20~60pg/ml)、intact-PTH 19pg/ml(基準値10~65pg/ml)、intact-PTHrP 1.1pmol/L未満といずれも正常であり、破骨細胞活性化因子による高Ca血症と推測される。全身の骨X線撮影では胸腰椎の圧迫骨折を認めたのみであり、加

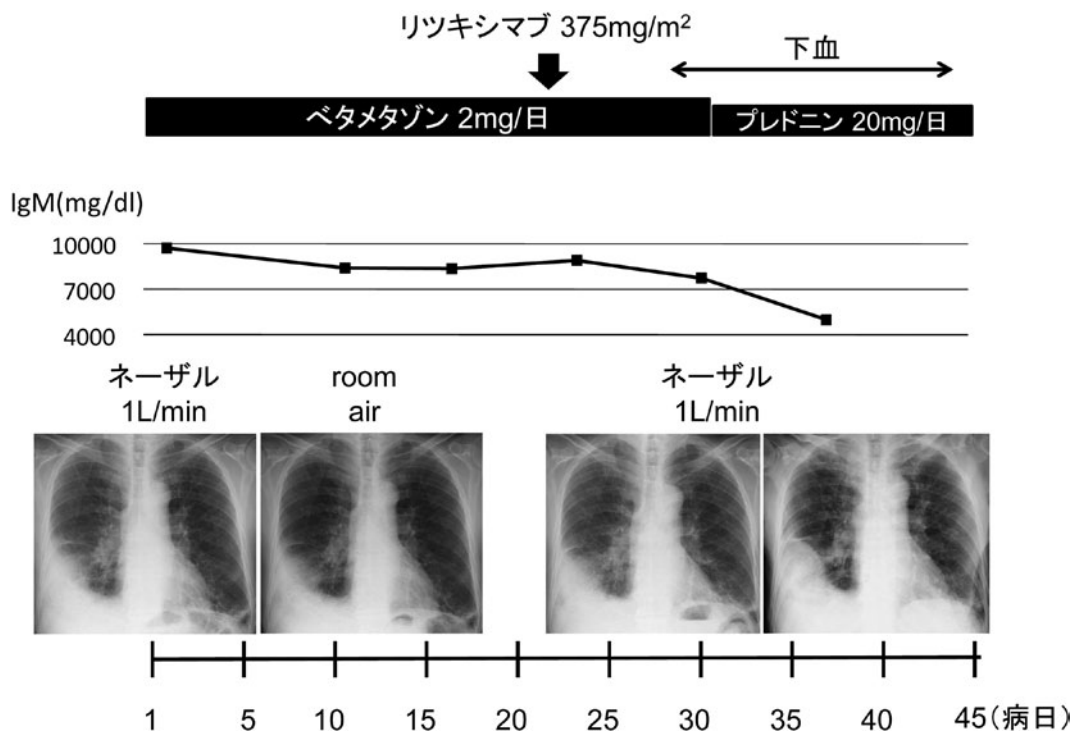


図5 臨床経過。

齢に伴う骨粗鬆症による圧迫骨折か病的骨折かの判断は困難であった。

原マ症の標準的治療は確立されておらず、rituximab, プリンアナログ, 多剤併用化学療法などが用いられている¹¹⁾。このなかにはステロイドを併用する治療法が存在するが, ステロイド単剤により改善した原マ症も報告されている⁵⁾。本症例もステロイド投与後にIgM値の低下や陰影の改善を認めており, ステロイドの抗腫瘍効果により改善がみられた可能性があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 沢田勤也, 他. 肺胸膜陰影を主徴とした原発性マクログロブリン血症の1例. 日臨 1980; 38: 234-8.
- 2) 新居康生, 他. 肺原発と考えられた原発性マクログロブリン血症の1例. 日胸疾患会誌 1988; 26: 670-3.
- 3) 胃壁および肺に浸潤を認め interferon- α で軽快した原発性マクログロブリン血症の1例. 日臨免疫会誌 1988; 21: 137-44.

- 4) 齊藤芳国, 他. 肺原発と考えられたマクログロブリン血症の1剖検例. 呼吸 1988; 7: 513-8.
- 5) 柚 知行, 他. 肺水腫による急性呼吸不全で発症した Primary macroglobulinemia の1例. 日呼吸会誌 2000; 38: 518-5.
- 6) 青木隆幸, 他. 原発性マクログロブリン血症に伴う肺病変について—自験例と本邦報告例の集計観察—. 日胸 1983; 9: 741-8.
- 7) Rausch PG, et al. Pulmonary manifestations of Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol 1980; 9: 201-9.
- 8) 松村 到, 他. 過粘稠度症候群. 総合臨床 1999; 48: 187-8.
- 9) 藤井 浩, 他. 高Ca血症, 腎不全, 全身性アミロイド症を認めた原発性マクログロブリン血症. 臨床血液 1992; 33: 1708-13.
- 10) Leb L, et al. Monoclonal macroglobulinemia with osteolytic lesions. Cancer 1997; 39: 227-31.
- 11) Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012; 87: 503-10.

Abstract

A case of Waldenström macroglobulinemia with lung tumors, interstitial infiltrations, and hypercalcemia

Hiromi Yamane, Kosuke Kashiwabara and Hideyuki Tanaka

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

An 83-year-old man was admitted to our hospital because of visual loss, photophobia, and dyspnea on exertion. Monoclonal gammopathy (IgM- λ type) was detected in the serum and lymphoplasmacytic cells proliferated in the bone marrow. Chest CT scan showed tumor shadows in the right middle and lower lobes and interstitial shadows in both lung fields. These shadows were diagnosed as pulmonary involvements of Waldenström macroglobulinemia because transbronchial lung biopsy specimen showed IgM- λ -positive lymphoplasmacytic cells infiltrated in both tumor and lung interstitium. This patient developed blood hyperviscosity and hypercalcemia refractory to therapy.