

富永 洋介<sup>1)</sup>川田 知代<sup>2)</sup>別宮 浩文<sup>2)</sup>原 朋子<sup>2)</sup>尾崎 敬治<sup>2)</sup>後藤 哲也<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 血液内科

## 要 旨

原発性マクログロブリン血症におけるアミロイドーシスの合併は稀といわれる。今回、心不全および蛋白尿で発症した症例を経験したので報告する。

症例は78歳男性。2か月前にうっ血性心不全による入院歴があった。下腿の皮疹、蛋白尿のため紹介受診。表在リンパ節腫脹や肝脾腫を認めず。貧血なし、腎機能障害あり。sIL-2RおよびIgM、dFLC高値、IgM-λ型M蛋白を検出。骨髄中にリンパ球から形質細胞様の腫瘍細胞増多、FCMにてsm-IgM-λ細胞集団を認めた。MYD88 (L265P) 変異陽性。腎生検でλ鎖アミロイドーシスに合致する所見が確認された。心エコーで駆出率は正常下限、左室壁の肥厚あり。心筋生検は未施行。ボルテゾミブ・デキサメサゾン、リツキシマブにより加療を行ったが、心不全の増悪により死亡された。

本例は診断時すでに心臓病期の進んだ状態であり、早期に本症を診断し治療することが重要であると考えられた。

キーワード：ALアミロイドーシス、原発性マクログロブリン血症、心不全

## はじめに

ALアミロイドーシスは異常形質細胞が単クローン性に増殖し、その産物である免疫グロブリンの軽鎖に由来するアミロイド蛋白が全身の臓器に沈着して臓器障害をきたす疾患である<sup>1)</sup>。多発性骨髄腫などに合併するものと明らかな基礎疾患が見つからない原発性とに分類される<sup>1)</sup>。骨髄腫におけるALアミロイドーシスの頻度は約10-15%と言われている<sup>2)</sup>。しかし、原発性マクログロブリン血症における全身性ALアミロイドーシスについては骨髄腫と比較するとまれであり、3-6%との記載もある<sup>3), 4)</sup>。今回、経験した症例について文献考察も踏まえて報告する。

## 症 例

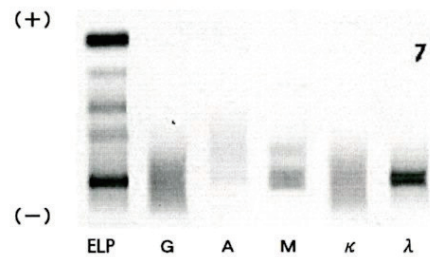
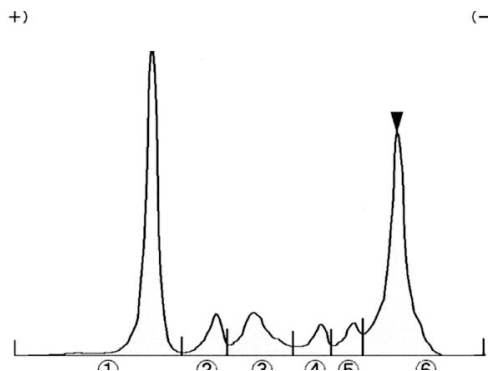
症例は78歳、男性。主訴は下腿の皮疹、蛋白尿、尿潜血である。2か月前にうっ血性心不全による入院

加療歴があり、かかりつけ医で治療していた。また、1か月前に網膜中心動脈閉塞症で加療されていた。今回、下腿の皮疹、蛋白尿、尿潜血を認め、当院皮膚科へ紹介受診後、内科的疾患の精査・加療目的に当院血液内科に紹介受診した。来院時現症は、身長152.1cm、体重48.7kg。体温36.3度、SpO<sub>2</sub> 97%、血圧98/63mmHg、脈拍91/min 整。理学的所見は、意識清明、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染および充血なし、表在リンパ節腫大なし、呼吸音や肺胞音、心音は純。腹部は肝脾を触知せず、腫瘤を触れない。下腿浮腫は認めず。両側下腿から足背にかけて米粒大～小指頭大の紫斑を認める。また、四肢末梢のしびれ感を認めていた。

検査成績を表1に示す。血液検査ではHb 12.0g/dlと貧血を認めず、BUN 37mg/dl、Cr 1.33mg/dlと軽度腎機能障害がみられた。IgM 2354mg/dL、sIL-2R 6167U/mLと上昇を認めた。BNP 79.2pg/mL、蛋白尿、顕微鏡的血尿を認めた。

表1 検査成績

Ht	37.8 %	AST	23 U/L	TP	7.7 g/dl
Hb	12.0 g/dl	ALT	17 U/L	ALB	2.6 g/dl
RBC	458 x10 <sup>4</sup> /μl	ALP	103 U/L	IgG	1507 mg/dl
WBC	6620 /μl	γ-GT	14 U/L	IgA	103 mg/dl
PLT	50.1 x10 <sup>4</sup> /μl	LDH	144 U/L	IgM	2354 mg/dl
ret	1.0 %	T-bil.	0.5 mg/dl	b2M	10.9 μg/ml
IPF	0.6 %	D-bil.	mg/dl	sIL-2R	6167 U/ml
		CK	32 U/L	クリオグロブリン	(-)
stab	1.5 %	BUN	37 mg/dl	BNP	79.2 pg/ml
seg	62.5	Cr	1.33 mg/dl		
lymph	12.0	eGFR	41	尿所見	
mono	12.0	UA	7.7 mg/dl	比重	1.021
eosino	11.0	Na	134 mmol/L	pH	6.0
baso	1.0	K	5.8 mmol/L	尿蛋白	3+
aty-lymph	0.0	Cl	100 mmol/L		300 mg/dl
		Ca	9.2 mg/dl	尿糖	-
PT	12.8 sec	P	3.5 mg/dl	ウロビリ	normal
PT-INR	1.02	CRP	4.21 mg/dl	RBC	20-29 /HPF
APTT	33.6 sec			WBC	1-4 /HPF
Fbg	540 mg/dl	glucose	92 mg/dl	随時尿蛋白	314 mg/dl
D-Dimer	0.9 μg/ml			尿蛋白クレアチニン比	2.20 g/g・Cr



貧血を認めず、軽度腎機能障害あり。IgM, sIL-2R上昇しており、蛋白尿、血尿を認める。  
蛋白分画でMピークを認め免疫固定法でIgM-λ型M蛋白を検出。

蛋白分画でMピークを認め、免疫固定法でIgM- $\lambda$ 型M蛋白を検出した。尿アルブミンは認めしたが尿中Bence Jones Protein (BJP) は検出しなかった。Free light chain (FLC) は遊離 $\lambda$ 型が高値でdFLC 395.4 mg/L (遊離 $\lambda$ 型 437.0 mg/L, 遊離 $\kappa$ 型 41.6mg/L,  $\kappa/\lambda$ 比 0.10)。

胸部レントゲン検査ではCTR=54.2%と心拡大を認め、ほかにも心嚢液、胸水貯留を認めた。体幹部CT検査で明らかな深部リンパ節腫大や肝脾腫、腫瘤影を認めなかった。

心電図では肢誘導の低電位や右側胸部誘導のR波増高不良を認めた(図1a)。心臓超音波検査による駆出率は正常下限で、左室壁びまん性肥厚(IVSth/PWth 12/11 mm)、両心房拡大、拡張不全を認めた。中隔壁の輝度上昇は不明瞭であった(図1b)。Gd造影MRIでは心室中隔に淡い遅延造影がみられた(図1c)。アミロイドーシスの疑われる所見であるが、心筋生検は未施行である。

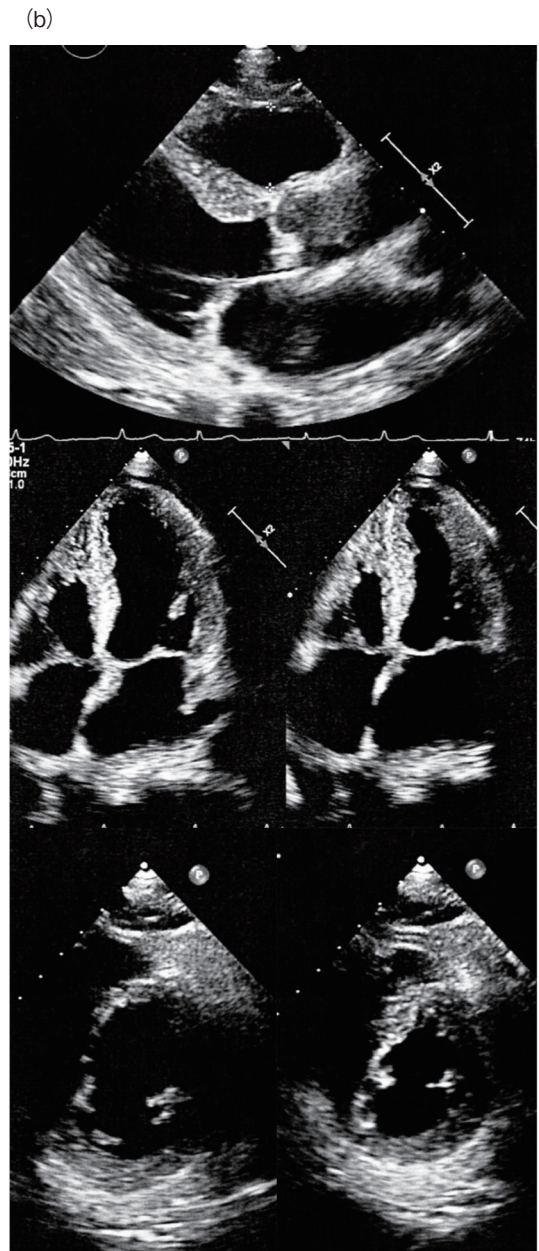


図1：  
 (a)：心電図検査。肢誘導に低電位傾向を認め、R波増高不良である。  
 (b)：経胸壁心臓超音波検査。  
 (c)：Gd造影MRI。心室中隔に淡い遅延造影を認める。



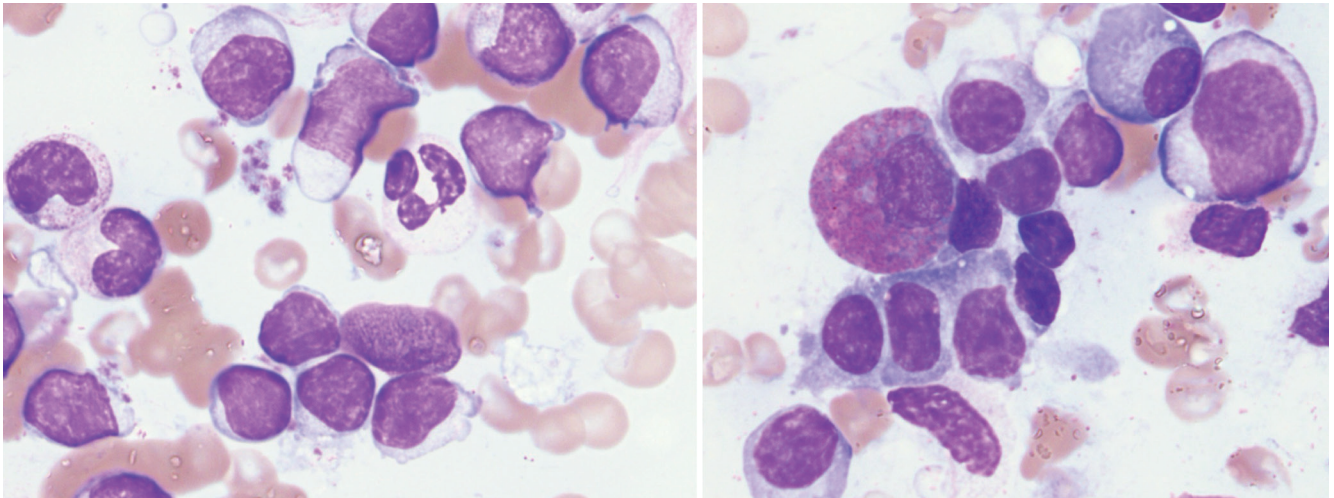
骨髓塗抹標本ではリンパ球から形質細胞に近い段階を含むリンパ球系細胞増多がみられ (lymph 44.0%, plasma 5.0%) (図 2a), フローサイトメトリーで細胞表面IgM陽性, λ鎖の細胞集団を認めた (図 2b). FISH法による11:14転座は陰性. MYD88 (L265P) 変異を検出した. 染色体分析は正常男性核型だった. 原発性マクログロブリン血症と診断し, IPSSWM=intermediateリスクであった.

骨髓生検ではリンパ球から形質細胞様の小型でN/C比の高い細胞の増殖巣を認め, λ鎖への偏りを認めた (図 3). Congo-Red染色でアミロイド沈着様の偏光を認めた. 腎生検では, 全節性硬化, 線維性半月体, 癒着を伴

う巣状メサンギウム増殖性腎炎を認めた. IgM, λ鎖が糸球体に陽性 (図 4). Congo-red染色および電顕所見も含めてλ鎖アミロイドーシスに合致する所見と診断された.

臨床経過は次の通りである (図 5). 治療開始時, 心不全は再燃傾向であった. リツキシマブ, ボルテゾミブ, デキサメタゾン (BDR) 療法を開始, IgMおよび可溶性IL-2レセプターの低下がみられたが, minor responseにとどまった. 心不全の増悪にトルバプタンを追加し一時的な改善が得られ, 体液貯留に注意し治療を行ったが, 心不全のコントロールが困難となり, 死亡された. 本症例では病理解剖は未施行である.

(a)



(b)

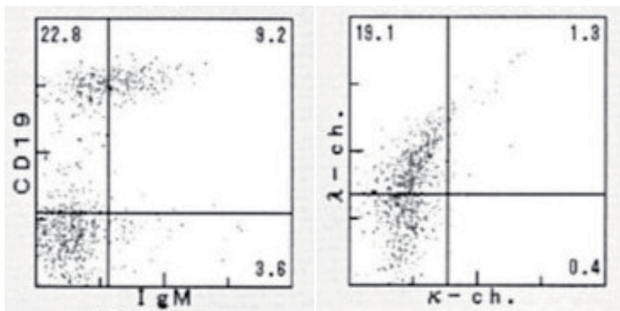
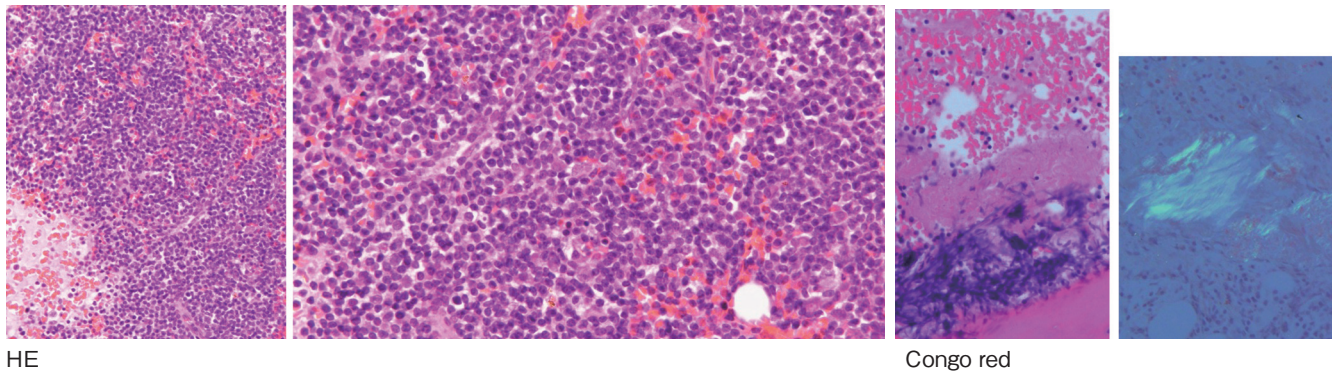


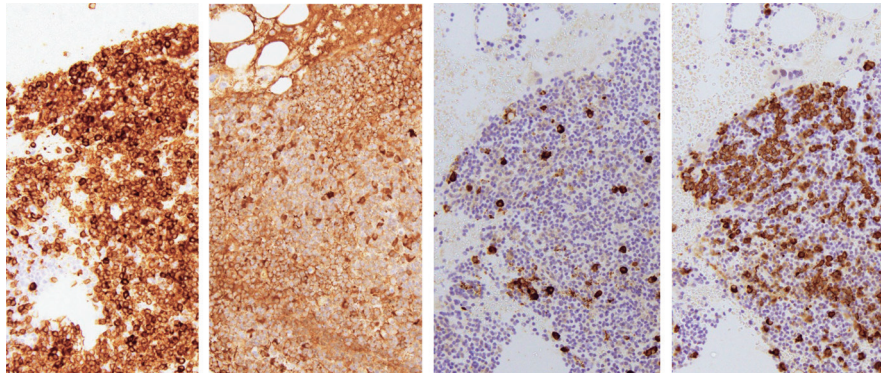
図 2 : (a) : 骨髓塗抹標本. リンパ球系細胞増多を認める.  
(b) : フローサイトメトリー. IgM型, λ鎖の細胞集団を認める.





HE

Congo red



CD79a

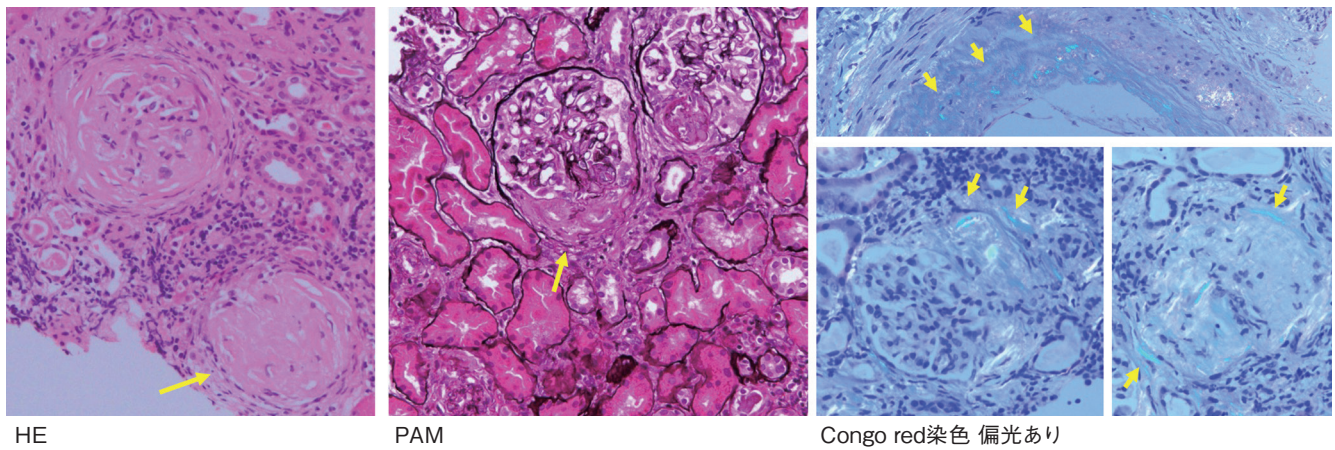
IgM

κ

λ

図3：骨髄生検.

HE染色では小型でN/C比の高い細胞集団あり。免疫染色および特殊染色で、CD79a+, IgM+, λ+. Congo red染色で偏光あり。



HE

PAM

Congo red染色 偏光あり

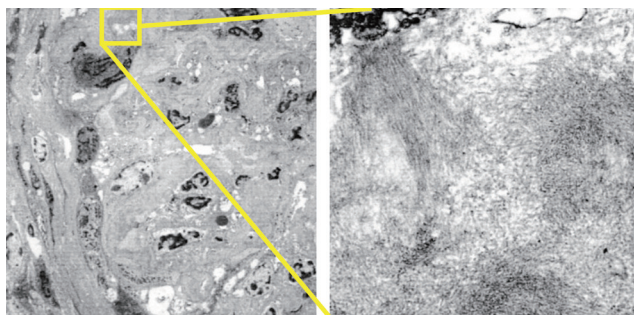


図4：腎生検.

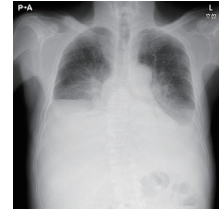
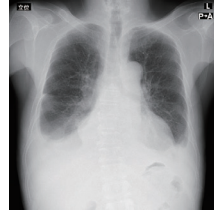
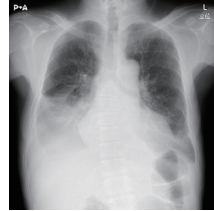
全節性硬化，線維性半月体，癒着を伴う巣状メサンギウム増殖性腎炎。IgM，λ鎖が糸球体に陽性。電顕像でアミロイド細線維の基底膜内およびメサンギウムへの沈着とアミロイドスピキュラの形成を認める。

## 臨床経過

Rituximab 500mg

Bortezomib 1.4mg SC

Dexa 20mg



BNP (pg/mL)

307.1

113.6

233.8

Hb (g/dL)

IgM (mg/dL)

sIL-2R (U/mL)

Cr (mg/dL)

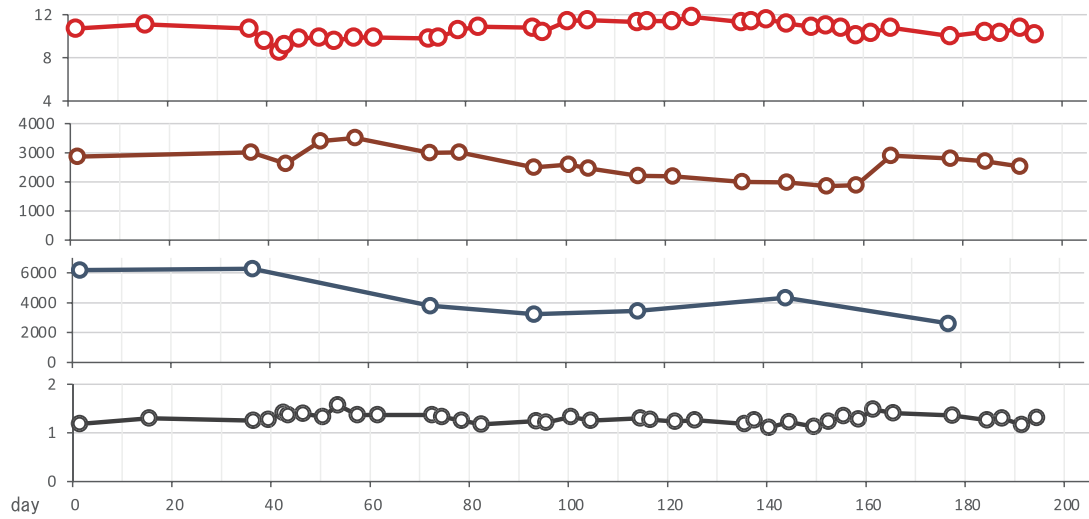


図5 臨床経過



ALアミロイドーシスの予後因子としては心病期が重要で、Mayo stagingが知られている。この分類にはトロポニンTとNT-pro BNPが用いられている。トロポニンIとBNPを用いた研究としてはボストン大学からの報告があり、トロポニンI  $\geq$  0.1 ng/mL, BNP  $\geq$  81 pg/mLを指標としている。本例に当てはめると、Stage IIIと考えられた<sup>5)~7)</sup>。

ALアミロイドーシスにおけるB細胞性リンパ腫の合併は6.2%との報告がある。全身性にアミロイド沈着を認める場合はマクログロブリン血症、IgM型が多く、腫瘍周辺に限局したアミロイド沈着を認めるタイプはmarginal zone B-cell lymphomaや非IgM型が多い。また、IgM型の方が予後不良であることが報告されている<sup>8)</sup>。

IgMに関連したALアミロイドーシスではdFLC高値例や $\lambda$ 型の割合が比較的少なく、心病変もやや少ない等の特徴があり、治療に関しリツキシマブとボルテゾミブないしベンダムスチンの奏効率が高いと報告されている<sup>9),10)</sup>。本例はリツキシマブおよびボルテゾミブを導入したが高齢で病期の進んだ状態であったため、十分な治療効果の得られるまでに至らなかった。

### おわりに

ALアミロイドーシスを合併した原発性マクログロブリン血症を経験した。本例では心不全を発症し、紫斑や尿潜血、蛋白尿を認めたことが診断の契機となった。しかし、高齢であり、診断時にはすでに重要な予後因子である心病期に進んだ状態であった。本症を早い段階で診断し治療することの重要性が再認識された。また、IgM関連ALアミロイドーシスの予後は不良と報告されており、合併を認めた場合、注意する必要がある。

### 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

- 1) 鈴木憲史：多発性骨髄腫の関連疾患。日内会誌 2016；105：1231-7
- 2) Bahlis NJ, H M Lazarus：Multiple myeloma-associated AL amyloidosis：is a distinctive therapeutic approach warranted?. Bone Marrow Transplantation 2006；38：7-15
- 3) Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis：A rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol 1993；11：914-920
- 4) Images in hematology Blood 127：1, 2016
- 5) 日本循環器学会：心アミロイドーシス診療ガイドライン 2020年版 [Internet]. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020\\_Kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf) [accessed 2023-04-20]
- 6) Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al：Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012；30：989-95
- 7) Lilleness B, Ruberg F L, Mussinelli R, et al：Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. Blood 2019；133：215-23
- 8) la Torre A, Reece D, Crump M, et al：Light Chain Amyloidosis (AL) Associated With B Cell Lymphoma a Single Center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021；21：e946-59
- 9) Sachchithanatham S, Roussel M, Palladini G, et al：European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis. J Clin Oncol 2016；34：2037-45
- 10) Manwani R, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al：Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine Blood 2018；132：761-4

---

## Primary macroglobulinemia complicated by AL amyloidosis

Yosuke TOMINAGA<sup>1)</sup>, Shiyori KAWATA<sup>2)</sup>, Hirofumi BEKKU<sup>2)</sup>, Tomoko HARA<sup>2)</sup>  
Keiji OZAKI<sup>2)</sup>, Tetsuya GOTO<sup>2)</sup>

1) Post-graduate Education Center, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

2) Division of Hematology, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

Complications of amyloidosis in primary macroglobulinemia are said to be rare. Here, we report a case of heart failure and proteinuria in a 78-year-old man. There was a history of hospitalization for congestive heart failure 2 months ago. The patient was referred to the hospital owing to a rash on the lower legs and proteinuria. No superficial lymphadenopathy or hepatosplenomegaly was observed—no anemia or renal dysfunction was observed. Soluble interleukin-2 receptor, immunoglobulin (Ig) M, high dFLC, and IgM- $\lambda$  type M protein were detected. An increase in tumor cells ranging from lymphocytes to plasmacytoid cells was observed in the bone marrow, and a population of sm-IgM- $\lambda$  cells was observed in FCM. MYD88 (L265P) mutation-positive. Kidney biopsy confirmed findings consistent with lambda chain amyloidosis. Echocardiography showed that the ejection fraction was at the lower limit of normal and that the left ventricular wall was thickening. Myocardial biopsy was not performed. The patient was treated with bortezomib, dexamethasone, and rituximab; however, the patient died owing to worsening heart failure.

In this case, the heart disease was already in an advanced stage at the time of diagnosis, and it was considered crucial to diagnose and treat this disease early.

Keywords : AL amyloidosis, primary macroglobulinemia, heart failure

Japanese Red Cross Tokushima Hospital medical journal 29 : 50-57, 2024

---