

角膜実質に混濁を呈した monoclonal gammopathy の 1 症例

佐々木秀憲¹⁾, 加藤 卓次¹⁾, 村上 晶¹⁾, 中安 清夫²⁾, 矢島 保道³⁾

¹⁾順天堂大学医学部眼科学教室, ²⁾中安眼科, ³⁾矢島眼科

要 約

背景 : monoclonal gammopathy (M 蛋白血症) は単クローン性に形質細胞が増殖し, 免疫グロブリンの異常増殖した状態である。無症候性で良性の monoclonal gammopathy は, 時として多発性骨髄腫などに移行することがあり, 欧米では MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) という病名が提唱されている。今回我々は, 角膜混濁にて発見された monoclonal gammopathy に対して表層角膜移植術を施行した 1 症例を経験し, 角膜片を光学顕微鏡のおよび電子顕微鏡的に検討した。

症 例 : 69 歳, 男性。両眼の視力低下を主訴に紹介受診, 原因不明の角膜混濁を認めた。既往歴, 家族歴に特記すべきことはない。

結 果 : 角膜実質に沈着物を認め血液検査にて IgGκ

型の M 蛋白の異常増殖を認め, monoclonal gammopathy と診断された。その後, 右深部表層角膜移植術を施行し視力の改善を認めた。角膜病理検体は電子顕微鏡において角膜実質内と上皮内に異常蛋白と思われる結晶が観察された。

結 論 : 原因不明の角膜混濁には潜在的に良性の monoclonal gammopathy の可能性があり, 多発性骨髄腫などへ悪性化する可能性があるため全身的な病因の精査が重要であると考えられる。(日眼会誌 110 : 307-311, 2006)

キーワード : monoclonal gammopathy, M 蛋白血症, 角膜沈着物, 多発性骨髄腫, 深部表層角膜移植術

A Case of Monoclonal Gammopathy with Corneal Stroma Deposits

Hidenori Sasaki¹⁾, Takuji Kato¹⁾, Akira Murakami¹⁾
Kiyoo Nakayasu²⁾ and Yasumiti Yajima³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University, School of Medicine

²⁾Nakayasu eye clinic, ³⁾Yajima eye clinic

Abstract

Background : Monoclonal gammopathy is a group of disorders characterized by proliferation of a single clone of plasma cells that produce monoclonal protein. Sometimes benign monoclonal gammopathy that is a symptomatic can turn into a malignancy like multiple myeloma. We present a case of monoclonal gammopathy with corneal deposits which was treated with deep lamellar keratoplasty (DLKP). The corneal button obtained at the time of DLKP was studied with both light and electron microscopy.

Case : Fine corneal deposits developed bilaterally in a 69-year-old man. There was no family history of ocular disease.

Results : We diagnosed monoclonal gammopathy in a blood test that showed elevation of serum immunoglobulin G and the Kappa chain. The corneal

button obtained during DLKP was analyzed histologically and ultrastructurally. Electron microscopy showed electron-dense deposits composed of fine parallel filaments in the corneal epithelium and stroma.

Conclusions : Corneal deposits of unknown origin might turn into monoclonal gammopathy that could be a life-threatening disease. It is important for ophthalmologists to check the whole body of a patient when finding corneal deposits.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 307-311, 2006)

Key words : Monoclonal gammopathy, Corneal deposits, Multiple myeloma, Deep lamellar keratoplasty

別刷請求先 : 113-8431 東京都文京区本郷 3-1-1 順天堂大学医学部眼科学教室 佐々木秀憲

(平成 16 年 11 月 11 日受付, 平成 17 年 7 月 14 日改訂受理) E-mail : hide 007@hotmail.com

Reprint requests to : Hidenori Sasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University, School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received November 11, 2004 and accepted in revised form July 14, 2005)

I 緒 言

Monoclonal gammopathy は血漿中のマクログロブリン蛋白(M蛋白)のみが異常増殖した状態で、無症候性のもは良性の monoclonal gammopathy として分類される。しかし、時として多発性骨髄腫などへの悪性化を起こすこともあり、表1に示す診断基準においてMGUS(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)として診断されることがある。そのため外来で定期的な血液検査と経過観察が必要とされている。

角膜の沈着物と骨髄増殖疾患との関係は1934年に Meesmann¹⁾ によってはじめて示唆され、1979年に Rodriguezら²⁾ は monoclonal gammopathy の症例に対し免疫染色を行い、IgG κ の沈着を角膜実質内に証明した。日本では脇田ら³⁾ が多発性骨髄腫による角膜沈着物の免疫染色による解析を2症例報告している。Katoら⁴⁾ が国内で角膜混濁を呈した monoclonal gammopathy の症例を報告しているが、本邦でのその報告数は少ない。今回我々は、視力低下により発見された monoclonal gammopathy の症例を経験し、表層角膜移植術を施行し、良好な治療経過を得た。そして、採取した角膜片の沈着物の病理組織学的検討を行い、角膜実質

表1 MGUS(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)診断基準

- M蛋白量：IgG型 ≤ 3.5 g/dl
IgA型 ≤ 2.0 g/dl
- 尿B-J蛋白 ≤ 1 g/24時間
- 骨髄中の形質細胞 $< 10\%$
- 骨病変なし
- 無症状

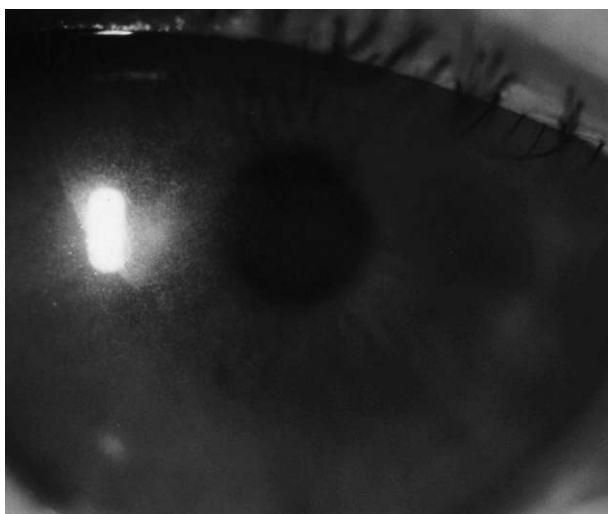


図1 初診時の角膜細隙灯写真(弱拡大).
角膜全体に顆粒状の沈着物質が観察された。

内および上皮内に免疫グロブリンと思われる結晶を観察したので報告する。

II 症 例

症 例：69歳，男性。

主 訴：両眼の視力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1998年12月頃から視力低下と眩しさを自覚し、その後、徐々に悪化、2002年8月5日、近医を受診。原因不明の両眼角膜実質混濁を認め、2002年8月8日原因精査、加療目的で当院眼科角膜外来紹介受診となった。

初診時所見：外眼部、眼球運動、眼位に異常所見は認めなかった。細隙灯検査にて両眼角膜実質全層に均一な白色の細粒状沈着物を認めた(図1, 2)。両眼中間透光体に軽度白内障を認め、眼底に異常所見は認めなかった。

初診時検査所見：視力は右眼(0.1×+5.25 D ⊂ cyl-0.75 D Ax 5°)、左眼(0.15×+10.0 D ⊂ cyl-1.75 D Ax 90°)、スペキュラマイクロスコープによる角膜内皮は両眼とも測定不能。眼圧は右眼7 mmHg、左眼9 mmHg。多発性骨髄腫などの全身疾患を疑い血液検査を施行した。その結果、蛋白分画でガンマグロブリン21.1%と軽度上昇(図3)、免疫電気泳動検査はIgG κ 型のM蛋白が2152 mg/dlと高値を示した(図4)。尿中

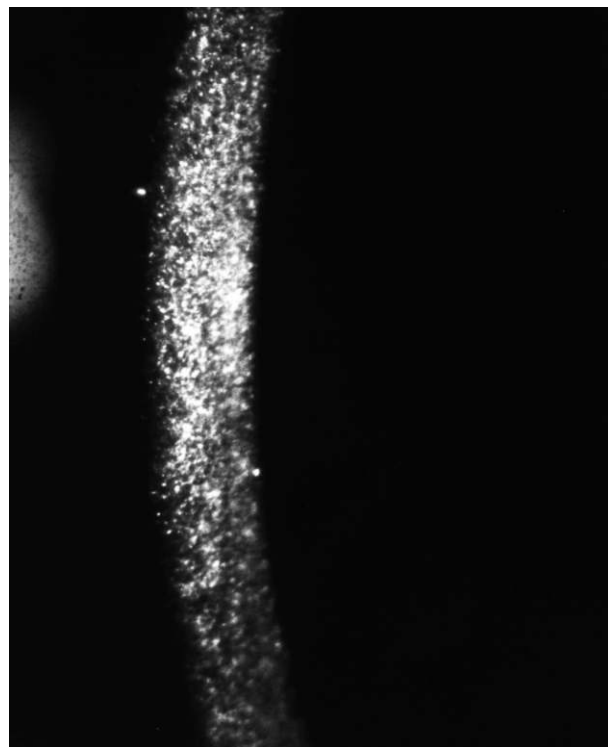
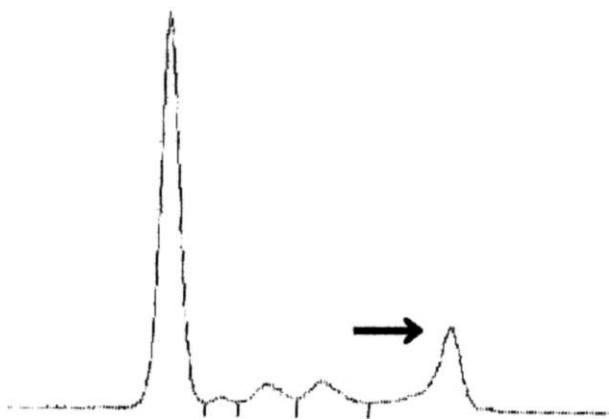


図2 初診時の角膜細隙灯写真(拡大).
角膜実質にびまん性に細粒状沈着物を認めた。



	分画値(%)	蛋白値(g/dl)
アルブミン	61.5	5.10
α_1 -G	2.1	0.17
α_2 -G	6.7	0.56
β_1 -G	8.6	0.71
γ -G	21.1 ↑	1.75
総蛋白		8.3
A/G	1.6	

図 3 血清電気泳動で、M 蛋白(→)の増加を認めた。

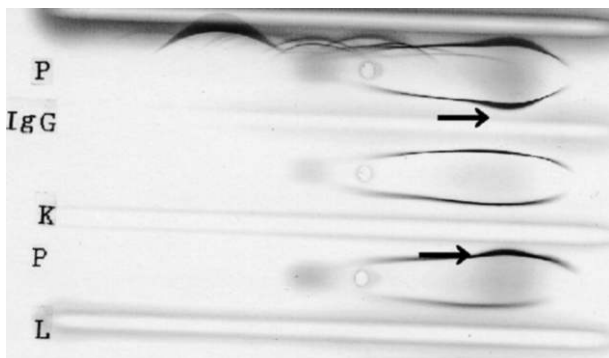


図 4 免疫電気泳動検査で IgG 型蛋白(→)と κ 型蛋白(→)を認めた。

Bence-Jones 蛋白は陰性、骨病変はなく、その他の全身の異常所見も認めなかった。患者への侵襲を考慮し、骨髄生検は行われていない。

経過：当院血液内科にて、M 蛋白の増加から monoclonal gammopathy と診断、外来経過観察となった。その後、2002 年 12 月 23 日右深部表層角膜移植術を施行。術後約 6 か月で抜糸。その間、拒絶反応などの異常所見を認めなかった(図 5)。術後 8 か月目に右視力矯正(0.7×+4.0 D ⊂ cyl-1.0 D Ax 140°)にまで改善した。

結果：角膜移植時に採取した角膜片はトルイジンブルー染色を行い、光学顕微鏡で観察を行った(図 6)。角膜実質に沈着物を認め、角膜上皮下にもトルイジンブルーに染色された沈着物を認めた。また、角膜実質内の

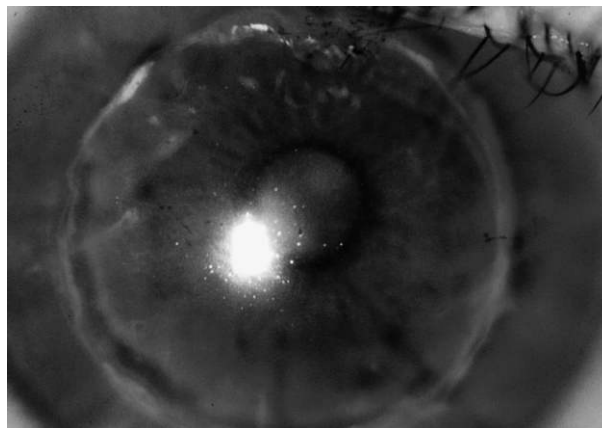


図 5 深部表層角膜移植抜糸後の前眼部。



図 6 トルイジンブルー染色(倍率 50 倍)。角膜実質内の角膜実質細胞が減少している様子が認められた。

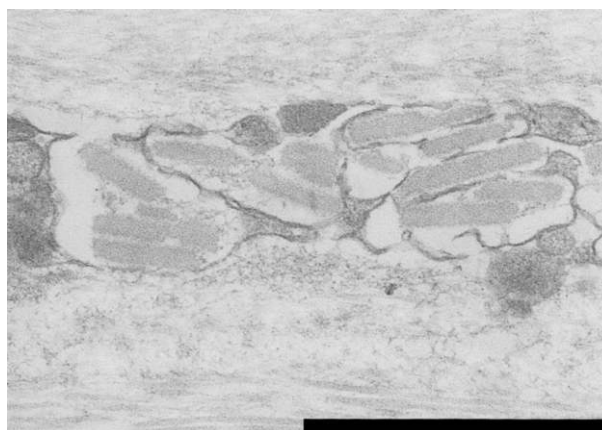


図 7 角膜実質内の電子顕微鏡像。角膜実質細胞に取り込まれた結晶様物質。■：1 ミクロン

角膜実質細胞の数が減少している様子が観察された。同一の角膜片を電子顕微鏡で観察を行った結果、角膜実質内角膜実質細胞に貪食されたとと思われる結晶様沈着物を認めた(図 7)。さらに、角膜上皮内にも取り込まれた結

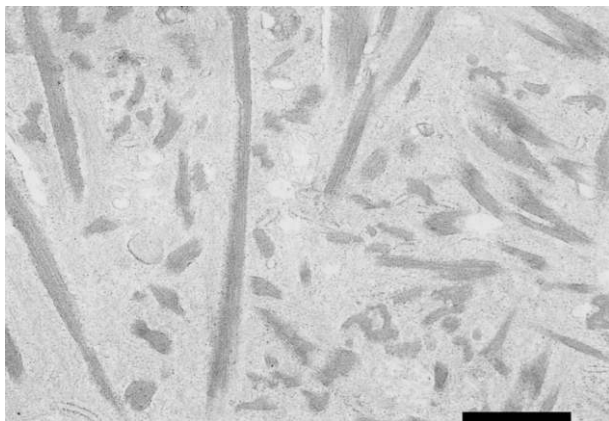


図 8 角膜上皮内に認められた結晶様物質。

■：1 ミクロン

晶様物質を認め(図8)、それらの結晶は平行に走る電子密度の高い繊維状物質として観察された。

III 考 按

今回我々が経験した症例は視力低下を来した原因不明の角膜混濁を発端として monoclonal gammopathy と診断され、M 蛋白が血漿中で異常増殖していること以外は無症候性の良性とも考えられる病態であった。このような良性の monoclonal gammopathy は年齢が上がるに従いその有病率は高くなる。70 歳以上の約 3% に認められるとの報告もある。また、約 19% が骨髄腫などへの移行が報告⁵⁾されており全身的に注意深く経過観察が必要な疾患である。MGUS の診断基準(表1)は骨髄中の形質細胞が 10% 以下であるとされている。今回の我々の症例では患者への侵襲を考慮し骨髄生検は行っていないため、MGUS と診断することはできなかったが良性の monoclonal gammopathy であることは間違いないと考える。

1980 年に Barr⁶⁾は悪性化した monoclonal gammopathy の 2 症例を報告、生体検査で免疫グロブリンと思われる沈着物を報告し、角膜沈着物は monoclonal gammopathy の初発症状として出現することがあり、悪性化する可能性がある疾患として注意する必要があると述べている。また、1993 年に Perry ら⁷⁾が monoclonal gammopathy から多発性骨髄腫に移行した症例を報告している。1989 年に Bourne ら⁸⁾は monoclonal gammopathy の患者 100 人に角膜沈着物を認めた症例は 1 人であったと報告していることから本疾患の M 蛋白の角膜沈着は決して多いとはいえないが、原因不明の角膜混濁には全身的検索を行い、血液学的疾患の鑑別は必ず行う必要があると考える。そして、血中の M 蛋白の増加が認められれば monoclonal gammopathy として定期的な血液検査を行い、多発性骨髄腫など悪性化への進行を注意深く観察する必要があると考える。

Monoclonal gammopathy の眼症状は視力低下が最も多いが、その他に眩しさや流涙などにより眼科を受診した症例もある。また、健康診断で角膜の混濁を指摘され精査目的で紹介された症例もある。我々の症例でも眩しさが最初の症状であり、その後、徐々に視力低下を自覚した。2000 年に Schelonka ら⁹⁾は急激な視力低下を来した IgM 型の角膜沈着物を呈した monoclonal gammopathy を報告しているが、通常、角膜混濁は徐々に進行し、それに伴い視力低下も徐々に進行する報告がほとんどである。本症例も数年の経過を経て視力低下を自覚している。

今回、右の深部表層角膜移植術を施行したが、視力低下を来した症例に対しては角膜移植術が適応と考えられる。しかし、M 蛋白が血漿中で増加しているため移植後、再度、角膜実質に M 蛋白の沈着が起こることは十分に考えられる。スペキュラマイクロSCOPE は初診時より測定不能であったが、沈着物が認められたのは角膜実質にのみであったため深部表層角膜移植術を施行した。monoclonal gammopathy による角膜混濁症例では内皮は正常に保たれていることが多いので視力低下が進行した症例では拒絶反応を起こしにくい深部表層角膜移植術が良い適応と考えられる。今回我々の症例でも経過観察中に拒絶反応は認めず、術後の視力改善は良好であった。

Monoclonal gammopathy における M 蛋白の角膜沈着部位は様々な様式が報告されている。Rodrigues ら²⁾や Yassa ら¹⁰⁾はデスメ膜上、実質内に沈着を観察している。また、Eiferman ら¹¹⁾の報告では Bowman 膜に IgG κ の沈着を観察、Kremer ら¹²⁾は上皮下に IgG κ の沈着を認めたと報告している。Kato ら⁴⁾は角膜実質の上層に M 蛋白の沈着を認め、その理由に涙液からの M 蛋白の侵入と角膜上皮側と内皮側との温度差を挙げている。しかし、角膜内の様々な部位になぜ蛋白が沈着するか明らかではない。我々の症例では角膜実質全体に結晶様物質を認め、さらに上皮内にも結晶様物質を認めた。本邦でのこのような無症候性の monoclonal gammopathy に対し角膜移植を行い、電子顕微鏡を使っての角膜組織片の検討は論文報告として極めて少ない。Kato ら⁴⁾は角膜実質細胞が M 蛋白を貪食している電子顕微鏡像を示し、また、角膜実質内に角膜実質細胞が消失している所見を認めたことを述べている。我々の症例でも角膜実質細胞内に M 蛋白の結晶を認め、M 蛋白を貪食した角膜実質細胞が何らかの変化を起こし消失したと仮定すると、我々の電顕像は角膜実質細胞が細胞死を起こしている過程ではないかと推定される。今後、左眼の角膜移植を行えば今回の病理標本と比較し実質細胞の減少に左右差が認められる可能性があり、経時的な検討が行える可能性があると考えられる。

今後、この症例は IgG 蛋白の右眼移植片への再沈着

を注意深く観察し、左眼のさらなる視力低下に対しても角膜移植の検討を行う必要があると考える。そして、原因不明の角膜沈着物に対しては monoclonal gammopathy などの疾患を考え全身的な精査が重要と考える。

文 献

- 1) **Meesmann A** : Uber eine eigenartige hornhautdegeneration. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 50 : 311—315, 1934.
- 2) **Rodrigues MM, Krachmer HJ, Miller DS, Newsome AD** : Posterior corneal crystalline deposits in benign monoclonal gammopathy. Arch Ophthalmol 97 : 124—128, 1979.
- 3) **脇田まり子, 金井 淳, 中島 章, 白井俊一, 西園寺克** : 多発性骨髄腫に合併した角膜クリスタリン様沈着. 日眼会誌 93 : 665—675, 1989.
- 4) **Kato T, Nakayasu K, Omata Y, Watanabe Y, Kanai A** : Corneal deposits as an alerting sign of monoclonal gammopathy. Cornea 18 : 734—738, 1999.
- 5) **Kyle AR** : “Benign” monoclonal gammopathy : a misnomer? JAMA 251 : 1849, 1984.
- 6) **Barr CC, Gelender H, Font LR** : Corneal crystalline deposits associated with dysproteinemia. Arch Ophthalmol 98 : 884—889, 1980.
- 7) **Perry DH, Donnenfeld DE, Font LR** : Intraepithelial corneal immunoglobulin crystals in IgG-kappa multiple myeloma. Cornea 12 : 448—450, 1993.
- 8) **Bourne MW, Kyle AR, Brubaker FR, Greipp RP** : Incidence of corneal crystals in the monoclonal gammopathies. Am J Ophthalmol 107 : 192—193, 1989.
- 9) **Schelonka PL, Ogawa HSG, O'Brien PT, Green RW** : Acute unilateral corneal immunoprotein deposition in IgM monoclonal gammopathy. Arch Ophthalmol 118 : 125—126, 2000.
- 10) **Yassa HN, Font LR, Fine SB, Koffler HB** : Corneal immunoglobulin deposition in the posterior stroma. Arch Ophthalmol 105 : 99—103, 1987.
- 11) **Eiferman AR, Rodrigues MM** : Unusual superficial stromal corneal deposits in IgG kappa monoclonal gammopathy. Arch Ophthalmol 98 : 78—81, 1980.
- 12) **Kremer I, Wright P, Merin S, Weiss J, Pick IA, Kaufman H** : Corneal subepithelial monoclonal kappa IgG deposits in essential cryoglobulinemia. Br J Ophthalmol 73 : 669—673, 1989.