

## 角膜にびまん性結晶沈着を認めた多発性骨髄腫の1例 (図9, 表1)

川村 洋行\*・瀬尾 孝寛\*・渡邊 郁緒\* ( \*浜松医科大学眼科学教室  
 伊藤以知郎\*\*・白澤 春之\*\*・村中 祥悟\*\*\* ( \*\*浜松医科大学病理学第二  
 \*\*\*浜松医科大学電子顕微鏡共同実験室 )

A Case of Corneal Crystalline Deposits associated  
 with Multiple Myeloma

Hiroyuki Kawamura, Takahiro Seo, Ikuo Watanabe

Ichiro Ito\*, Haruyuki Shirasawa\* and Yoshinori Muranaka\*\*\*

Department of Ophthalmology, Department of Pathology\*, and

Central Laboratory for Electron Microscopy\*\*, Hamamatsu University School of Medicine

要 約

IgG  $\kappa$  型多発性骨髄腫の患者の角膜全層にびまん性結晶沈着を認めた1例を報告する。症例は71歳男性で、細隙灯顕微鏡検査で両眼角膜全層にびまん性混濁を認めた。実質深層の混濁は輪部付近で強く、また輪部に沿った角膜表層に斑状、帯状の混濁を認めた。初診より4年後視力低下が進行したため角膜全層移植術を施行した。光顕で角膜上皮、実質、内皮各細胞内にフクシン好性の結晶沈着物を認めた。免疫学的染色法でこの結晶は抗IgG抗体、抗 $\kappa$ 抗体に陽性に染色された。電顕では細胞質内結晶沈着物は8~9nmの周期性を有する平行線構造と蜂巣様構造を呈し、角膜実質膠原線維間に微細な綿状沈着物を認めた。辺縁角膜Bowman膜内にHE染色で弱両染性の微細な沈着を認めた。(日眼 92:1473-1478, 1988)

キーワード：角膜，多発性骨髄腫，びまん性結晶沈着

Abstract

In a 71-year-old male case of multiple myeloma (IgG  $\kappa$  type) associated with crystalline corneal deposits, diffuse opacity was seen in all layers of the cornea by slit-lamp examination in both eyes. The opacity was more dense near the limbus. Superficial dense patchy and band-shaped opacities were also observed near the limbus. Four years later, penetrating keratoplasty was performed. The corneal button showed crystalline deposits in the cytoplasm of the epithelial, stromal and endothelial cells by light microscopic examination. Immuno-histochemical examinations disclosed that these deposits were stained with anti-IgG antibody and anti- $\kappa$  antibody. Electron microscopic examination disclosed fine parallel lines with a periodicity of 8-9nm and a hexagonal cyclic pattern in the cytoplasmic crystalline deposits. Fine floccular deposits were also seen among the stromal collagen fibrils. Small spotty slightly amphophilic deposits with hematoxylin-eosin were seen in the peripheral Bowman's membrane. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1473-1478, 1988)

Key words: Cornea, Multiple myeloma, Crystalline corneal deposits

別刷請求先：431-31 浜松市半田町3600 浜松医科大学眼科学教室 川村 洋行 (昭和63年4月21日受付)

Reprint requests to: Hiroyuki Kawamura, M.D. Dept. of Ophthalmol., Hamamatsu Univ. School of Med. 3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

(Accepted for publication April 21, 1988)

## I 緒 言

多発性骨髄腫の眼合併症としては、過粘稠度症候群、毛様体扁平部嚢胞、眼窩腫瘍等が知られている<sup>1)</sup>。本疾患で角膜に結晶沈着が起こることがあるが、その報告は僅かである。我々は、多発性骨髄腫の71歳男性の角膜全層にびまん性混濁を認めた1例を経験したので報告する。

## II 症 例

症例：71歳，男性。（初診：昭和57年2月24日）

主訴：両眼霧視。

既往歴：肋骨カリエス。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：5，6年前より戸外にでると羞明感を覚えたと放置していた。2年前より徐々に両眼の霧視が出現したため、昭和57年2月22日近医に受診し当科紹介された。

初診時所見：視力右0.8（ $1.0 \times +0.5D$ ）左0.6（ $1.2 \times +0.5D$ ）。眼圧両眼とも9mmHg。角膜全層にびまん性の混濁を認め、実質深層の混濁は輪部付近で増強し、実質浅層には輪部に沿った斑状、帯状の混濁も認めた（図1）。角膜表面は平滑でフルオレスセインとローズベンガルで染色を認めなかった。角膜厚は右0.7mm 左0.65mm。角膜知覚は著変を認めなかった。前房、水晶体、硝子体には特に異常を認めなかった。眼底にも特に異常を認めなかった。シルマー試験は右2mm 左1mmと涙液分泌低下を認めた。網膜電図検査では、a, b波良好で律動様小波も特に異常を認めなかった。色覚検査は石原式色盲表、石原一大熊表では正常、TMC表では中等度第2色覚異常、Pannel D-15では第3色覚異常を示した。

経過：昭和57年9月には角膜混濁は徐々に進行し、検眼鏡的には視神経乳頭がようやく透見できるのみとなった。昭和58年8月結膜生検を施行した。昭和61年10月視力右0.3p（ $0.4 \times +1.5D$ ）左0.3p（ $0.3 \times +1.5D$ ）と低下したため、同年12月10日左眼全層角膜移植術を施行した。

血液検査所見：白血球数 $6,000/\text{mm}^3$ （分葉核球43%，桿状核球10%，好酸球4%，好塩基球1%，リンパ球36%，単核球6%）。血清総蛋白7.6g/dl。血清アルブミン4.0g/dl（アルブミン57.8%， $\alpha_1$ グロブリン2.4%， $\alpha_2$ グロブリン9.4%， $\beta$ グロブリン6.8%， $\gamma$ グロブリン23.6%）。尿酸1.6mg/dl。血清総コレステロー

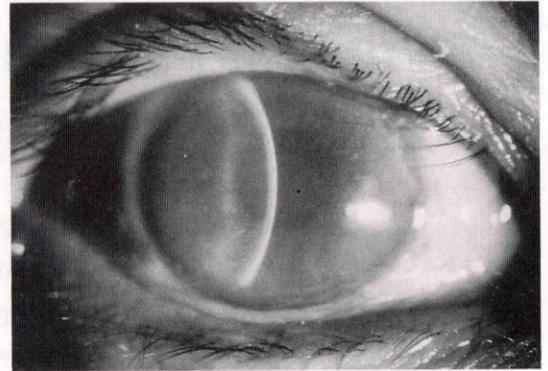


図1 角膜全層に混濁を認め、輪部付近の実質深層で混濁が増強している。輪部付近の角膜表層には斑状、帯状の混濁を認める。

ル131mg/dl。血清銅 $96\mu\text{g}/\text{dl}$ 。

全身所見：昭和57年6月喘鳴があり内科受診したところ、M蛋白血症（IgG  $\kappa$ 型）、尿中Bence-Jones蛋白を指摘された。骨髄穿刺にて粗大封入体をもつ未分化な細胞を10.4%認め、多発性骨髄腫の診断を受けた。血清銅値は $96\mu\text{g}/\text{dl}$ で正常。直腸生検にてアミロイド沈着は認めなかった。昭和62年1月慢性腎不全となり、同年4月1日死亡。

病理所見：

角膜：HE染色にて上皮、実質、内皮の各細胞にほとんど不染性の結晶様物質が認められた。辺縁角膜のBowman膜内にはHE染色でわずかに両染色性の顆粒様物質が認められた。上皮、実質、内皮細胞内の結晶様物質はMasson trichrome染色、Azan染色にて赤染したが、Bowman膜内顆粒はほとんど染色されなかった。酵素抗体間接法（peroxydase-antiperoxydase法）で、上皮、実質、内皮細胞内に抗IgG抗体、抗 $\kappa$ 抗体に染色される顆粒が認められた。電顕で上皮細胞質内に結晶様沈着物を認め、Bowman膜には上皮基底細胞近くに微小斑点状の沈着物を認めた（図2）。実質、内皮細胞の細胞質内にも結晶様沈着物を認め、角膜実質膠原線維間に微細な綿状沈着物を認めた（図3）。細胞質内沈着物は一部は周囲に一層の限界膜を持っていた（図4）。細胞質内沈着物を強拡大で観察すると一部は周期性を有する平行線構造を示し、その周期性は8～9nmであった。また他の切片では結晶は六角形の蜂巢様構造を呈し、その一辺は6～7nmであった。結晶周囲の限界膜は一部で欠損していたが標本固定時の人工産物と考えられた（図5，6）。なお、Bowman膜内

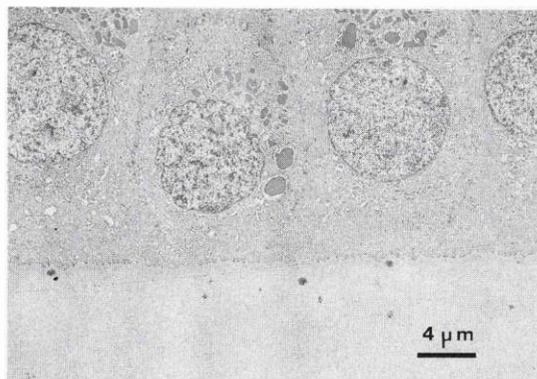


図2 角膜上皮基底細胞とBowman膜：角膜上皮基底細胞の細胞質内に沈着物を認める。Bowman膜内の上皮基底細胞の近くに顆粒様沈着物を認める。

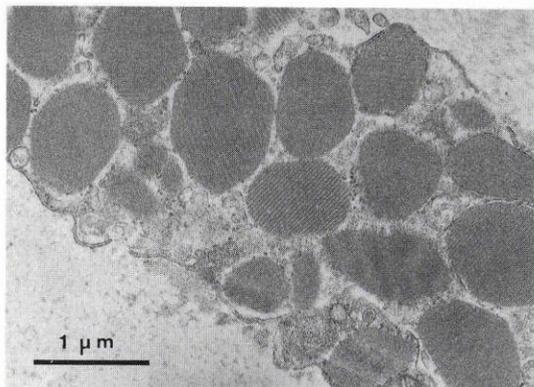


図4 角膜実質細胞の沈着物：一部沈着物は周囲を限界膜で被われている。周期性を有する平行線構造を示す沈着物が認められる。



図3 角膜実質細胞と膠原線維：角膜実質細胞内に沈着物を多数認め、実質膠原線維間に微細な綿状沈着物を認める。

沈着物は電顕的に高密度で細胞質内沈着物とは異なるものと考えられた。

結膜：上皮と膠原線維の走行、密度は特に変化が認められず、大型の単核細胞が多く認められた。この単核細胞内には Masson trichrome 染色で赤く染色される顆粒を認めた。電顕では顆粒に一致して空胞を認め、

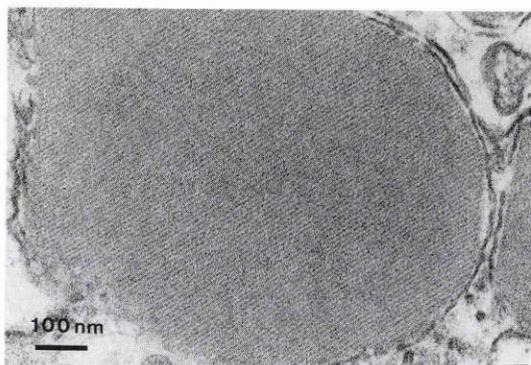


図5 細胞質内沈着物の強拡大：周期性を有する平行線構造を示す。周期性は8~9nmと計算される。結晶周囲に一層の限界膜が認められる。限界膜の欠損部は標本固定時の人工産物と考えられる。

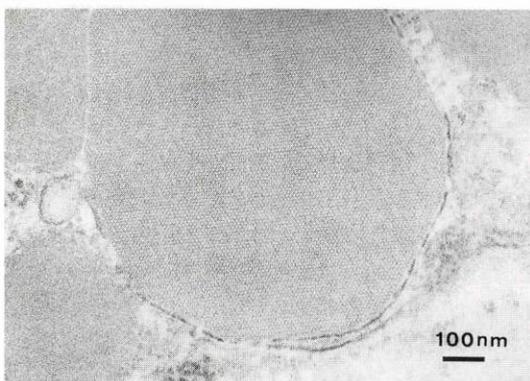


図6 細胞質内沈着物の強拡大：蜂巢様構造を示す。各六角形の一辺は6~7nmと計算される。

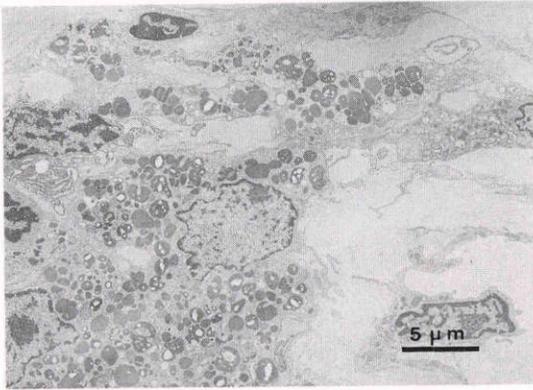


図7 結膜生検で認められた大型の単核細胞：大型の単核細胞内に顆粒様沈着物を認める。細胞内の沈着物に一致して空泡が認められ、この細胞は食細胞と考えられる。

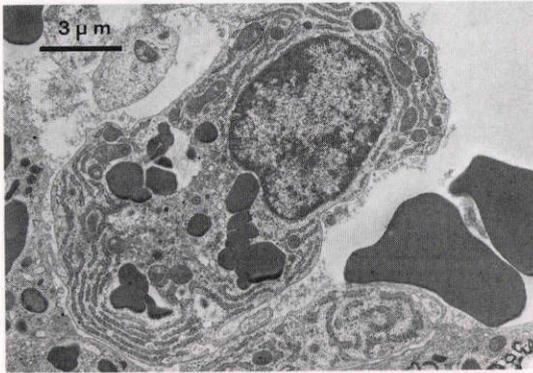


図8 骨髄の myeloma cell と思われる細胞：未熟性を有する核と細胞質に豊富な粗面小胞体を持ち、細胞質内に結晶様沈着物を多数認める。

この細胞は食細胞と考えられた(図7)。

骨髄：胞体中に粗大顆粒を含む myeloma cell とと思われる未分化細胞を認めた。細胞質には粗面小胞体が豊富に存在し、蛋白合成を盛んに行っていると考えられた(図8)。この顆粒は電顕にて周期性をもつ平行線構造を示す部分と、六角形の蜂巢様構造を示す部分が認められた。平行線構造の周期性は7.5nmと計算された。また蜂巢様構造は画像解析(工学院大学金谷研究室)により中心に芯状構造をもつ六角形をしていることが示された。六角形の一辺は6.5nmと計算された(図9)。

剖検で腎尿細管上皮細胞及び糸球体上皮細胞、脳脈絡叢上皮細胞内にも結晶沈着物を認めた。これら組織

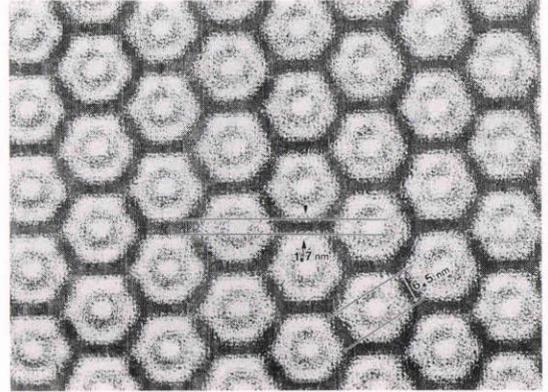


図9 骨髄内沈着物の画像解析：蜂巢様構造と中心部に芯状構造を認める。(工学院大学金谷研究室)

における結晶は好酸性であった。

### III 考 按

多発性骨髄腫に伴った角膜病変の報告は少なく、本邦においては脇田ら<sup>13)</sup>の1例をみるのみである。角膜病変はすべて結晶形態をとり、その沈着部位は角膜上皮から角膜全層まで様々であるが、角膜実質に沈着するとの報告が多い(表1)。結晶の沈着が細胞内か細胞外かは記載が少なく明瞭でない。角膜に結晶沈着を起こした多発性骨髄腫は自験例を含めすべてIgG( $\kappa$ )型である。自験例では結晶は角膜上皮、実質、内皮の各細胞内に認められ、角膜実質膠原線維間の細胞外には微細な綿状沈着物が認められたにすぎない。角膜上皮、実質、内皮各細胞内沈着物はHE不染色でMasson trichrome染色では赤染した。また酵素抗体法で抗IgG抗体、抗 $\kappa$ 抗体に陽性に染色された。これらのことから自験例の結晶構成物は骨髄腫蛋白と考えられる。電顕的に自験例の細胞質内結晶は8~9nmの周期性を有する平行線構造をとっており、これはKlintonworthら<sup>9)</sup>、Rodriguesら<sup>10)</sup>、Barrら<sup>11)</sup>の10nmの報告にほぼ一致する。また切断面によっては一辺6~7nmの六角形の蜂巢様構造を示すが、骨髄穿刺により得られた myeloma cell とと思われる細胞内にも平行線構造と蜂巢状構造をとる結晶様沈着物を認め、角膜の細胞内結晶と同一の物質と考えられた。Bowman膜内にみられた沈着物は平行線構造や蜂巢様構造を示さなかった。

マクログロブリン血症の中には血清銅が高く角膜内に銅の沈着をみたとの報告<sup>15)16)</sup>があるが、自験例では血清銅は正常でありBowman膜内沈着物については

表 1

報告者	角膜病変形態	部位	病理学的所見		多発性骨髄腫		骨髄
			細胞内	細胞外	型	BJP	
Palazon 1933	結晶	全層					
Blobner 1933	結晶						
Palm 1947	結晶	角膜表層					
Bürki 1958	結晶	実質				(-)	
Aronson 1959	結晶	前部実質				(-)	結晶
Handley 1967	結晶				IgG (κ)	(-)	
François 1967	結晶	後部実質				(-)	
	結晶	実質, デスメ膜				(-)	
	結晶	上皮, 前部実質				(+)	結晶
	結晶	実質					
Pinkerton 1969	結晶	実質	(+)				結晶
Klintworth 1969	結晶	前部実質			IgG (κ)	(-)	(-)
	結晶	上皮, Bowman膜	(+)	(+)	IgG (κ)	(-)	
Rodrigues 1979	結晶	後部実質			IgG (κ)	(-)	
Barr 1980	結晶	実質	(+)	(-)	IgG (κ)	(-)	結晶
	結晶	実質			IgG (κ)	(-)	
Donaldson 1980	結晶	実質(主に前部)					結晶
脇田 1986	結晶	実質			IgG (κ)		
Ruprecht 1987	結晶	全層	(+)	(-)			
	結晶				IgG (κ)		
自験例	結晶	上皮, Bowman膜 実質, 内皮	(+)	(+)	IgG (κ)	(+)	結晶

電顕的元素分析で銅は証明されなかった。

角膜内に免疫グロブリンが沈着する機序であるが、Klintworthら<sup>9)</sup>は結晶を有する形質細胞が結膜炎、虹彩炎等の炎症により角膜内に浸潤するか、角膜に浸透した免疫グロブリンの結晶化により角膜内に沈着すると推察している。自験例では角膜全層の細胞内に結晶の沈着物が認められ、角膜実質膠原線維間には微細な沈着物しか認められなかったことから、形質細胞の浸潤による結晶沈着よりも、異常免疫グロブリンの角膜内への浸透があり、それに伴って角膜上皮、実質、内皮各細胞内で結晶化が起こったと考えることが妥当と思われる。自験例では角膜輪部付近で実質深層の混濁が増強していることから異常免疫グロブリンの由来は輪部の血管にあると考えられる。また自験例では尿細管上皮細胞、脳内脈絡叢上皮細胞内等にも結晶沈着が認められ、異常免疫グロブリン自体の性質がその易結晶化に関与している可能性も考えられる。

多発性骨髄腫による角膜結晶沈着と鑑別すべき疾患としては、central crystalline corneal dystrophy of Schnyder, Bietti's marginal dystrophy, cystinosis, 痛風, lipid keratopathy があげられる<sup>17)</sup>。この中で特

に問題となるのは central crystalline corneal dystrophy of Schnyder (Schnyder's dystrophy) であるが、Schnyder's dystrophy は常染色体優性遺伝形式をとり、20~30歳代で中心部の角膜混濁が生じこの混濁は針状結晶からなり円盤状や中心部が透明なリング状となる。この結晶はコレステロールで正常のコラーゲン細線維の間に存在する<sup>18)</sup>。多発性骨髄腫の角膜結晶は骨髄腫蛋白であること、細胞内に沈着が認められることが多いことから鑑別される。

多発性骨髄腫の71歳男性に角膜結晶沈着を認めた1例を経験したので報告した。本患者に全層角膜移植を施行し、それにより得られた角膜標本の光顕学的検索、免疫学的検索、電顕学的検索を行い、沈着物は免疫グロブリンと推定した。骨髄の myeloma cell と思われる細胞の細胞内沈着物と角膜の細胞内沈着物は同一のものと考えられた。角膜内に免疫グロブリンと考えられる物質が沈着する機序につき考察を加えた。

本論文の要旨は、第51回日本中部眼科学会で発表した。なお本症例は臨床眼科38巻3号に結膜生検所見につき発表したものと同一例である。本論文ではその後に行われた全層角膜移植の際に得られた標本の角膜組織所見につき述べた。

## 文 献

- 1) **Naumann GOH, Apple DJ**: Pathology of the Eye. New York, Springer-Verlag, 924, 1980.
- 2) **Blobner F**: Kristallinische Degeneration der Bindehaut und Hornhaut. Klin Mbl Augenheilk 100: 588—593, 1938.
- 3) **Palm E**: A case of crystal deposits in the cornea. Precipitation of spontaneous crystallizing plasma globulin. Acta Ophthalmol 25: 165—174, 1947.
- 4) **Bürki E**: Über Hornhautveränderungen bei einem Fall von multiplem Myelom (Plasmocytom). Ophthalmologica 135: 569—572, 1958.
- 5) **Aronson SB, Shaw R**: Corneal dystrophy in paraproteinemia. Am J Ophthalmol 61: 541—546, 1959.
- 6) **Handley CG, Arney CG**: Plasma cell myeloma and associated amino acid disorder. Case with crystalline deposition in the cornea and lens. Arch Int Med 120: 353—355, 1967.
- 7) **François J**: Paraproteinaemic thesaurismosis of the cornea in Kahler's multiple myelomatosis. The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly 46: 857—867, 1967.
- 8) **Pinkerton RMH, Robertson DM**: Corneal and conjunctival changes in dysproteinemia. Invest Ophthalmol 8: 357—364, 1969.
- 9) **Klintworth GK, Bredehoeft SJ, Reed JW**: Analysis of corneal crystalline deposits in multiple myeloma. Am J Ophthalmol 86: 303—313, 1978.
- 10) **Rodrigues MM, Krachmer JH, Miller SD, Newsome DA**: Posterior corneal crystalline deposits in benign monoclonal gammopathy. Arch Ophthalmol 97: 124—128, 1979.
- 11) **Barr CC, Gelender H, Font RL**: Corneal crystalline deposits associated with dysproteinemia. Arch Ophthalmol 98: 884—889, 1980.
- 12) **Donaldson DD**: Atlas of External disease of the eye. Vol III, Cornea and Sclera, St Louis, Mosby, 76—77, 1980.
- 13) **脇田まり子, 金井 淳, 島田正孝他**: 多発性骨髄腫に発症した角膜混濁の免疫及び病理組織学的研究. 第90回日眼総会抄録集, 254, 1986.
- 14) **Ruprecht KW**: Kristalline Keratopathie bei Monoklonaler Gammopathie. Klin Mbl Augenheilk 190: 220, 1987.
- 15) **Lewis RA, Falls HF, Troyer DO**: Ocular manifestations of hypercupremia associated with multiple myeloma. Arch Ophthalmol 93: 1050—1053, 1975.
- 16) **Martin NF, Kincaid MC, Stark WJ, et al**: Ocular copper deposition associated with pulmonary carcinoma, IgG monoclonal gammopathy and hypercupremia. Ophthalmology 90: 110—116, 1983.
- 17) **Naumann GOH, Apple DJ**: Pathology of the Eye. New York, Springer-Verlag, 349, 1980.
- 18) **Leibowitz HM**: Corneal Disorders: clinical diagnosis and management. Philadelphia, WB Saunders, 70—71, 1984.