

多発性骨髄腫に合併した角膜クリスタリン様沈着 (図17)

脇田 まり子 ・ 金井 淳 ・ 中島 章¹⁾ 1) 順天堂大学眼科学教室
2) 同 第二病理学教室
3) 同 臨床病理学教室
白井 俊一²⁾ ・ 西園寺 克³⁾

要 約

角膜混濁を伴った稀な多発性骨髄腫 2 例を報告した。いずれも視力低下を主訴に眼科受診し、手術に先立つ全身検査において、骨髄腫が発見され、IgG κ 鎖型と IgG λ 鎖型骨髄腫と確定された。1 例 2 眼の角膜表層移植術の際得られた角膜片に対し、免疫組織学および電子顕微鏡学的に検討した。この症例は IgG κ 鎖であった。細隙灯顕微鏡で観察される角膜混濁は、実質前層に存在し、免疫蛍光法では、IgG κ 鎖が陽性であった。透過型電顕の弱拡大下では角膜混濁部の沈着物は、密度の高い無構造様物質として観察され、強拡大下では周期 12nm の縞状を呈し、その断面ははちの巣状構造として観察された。(日眼会誌 93: 665—675, 1989)

キーワード：多発性骨髄腫，角膜クリスタリン沈着，ベンス・ジョーンズ蛋白体，電子顕微鏡，角膜表層移植術

Corneal Crystalline Deposits in Multiple Myeloma

Mariko Wakita, Atushi Kanai, Akira Nakajima¹⁾,
Toshikazu Shirai²⁾ and Katsu Saionji³⁾

1) Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

2) Department of Ophthalmology, Juntendo University School of pathology (2)

3) Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Clinical Pathology

Abstract

Two cases of multiple myeloma with corneal opacity were reported. Their chief complaint was blurred vision, and general check-up performed prior to cataract operation revealed that one case had multiple myeloma of IgG- κ and another, of IgG- λ type. Two corneal buttons obtained at the time of lamellar keratoplasty operations in the IgG- κ case were studied immunohistopathologically as well as electron microscopically. Corneal opacity observed with a slit lamp was localized at the anterior stroma of both corneas. Immunohistological studies revealed that the deposit was IgG- κ chain. Transmission electron microscopy disclosed electron-dense extracellular deposits that exhibited a honeycomb appearance and parallel linear structures with a periodicity of 12nm. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 665—675, 1989)

Key words: Multiple myeloma, Corneal Crystalline Dystrophy, Bence Jones protein, Electron microscope, Lamellar keratoplasty

別刷請求先：113 東京都文京区本郷 3—1—3 順天堂大学医学部眼科学教室 脇田まり子

(昭和63年12月5日受付，平成元年5月11日改訂受理)

Reprint requests to: Mariko Wakita, M.D. Dept. of Ophthalmol., Juntendo Univ. School of Med.

3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received December 5, 1988 and accepted in revised form May 11, 1989)

I 緒 言

骨髄腫は、骨髄に形質細胞が腫瘍性に増殖する病態で、免疫グロブリン異常、骨変化などを特徴とする悪性疾患であり、眼所見も多彩である。すなわち、腫瘍浸潤による眼球突出や眼球・涙腺への転移、さらに頭蓋内圧上昇によるうっ血乳頭、アミロイド沈着による神経根症状や末梢神経症状による視力障害や眼球運動障害、paraproteinemiaによるhyperviscosity syndromeとしての網膜静脈の拡張や蛇行、網膜出血、軟性浸出斑、網膜静脈閉塞症、さらに、角膜混濁、毛様体cystなどに加え、全身的に起こる貧血や出血傾向、高カルシウム血症、免疫不全に伴い種々の眼所見を呈しうる。

今回著者らは、視力低下を主訴に来院し、白内障手術に先立つ全身検査において骨髄腫と診断された2例を経験した。精査により一例はIgG κ 鎖型、他はIgG λ 鎖型の骨髄腫と確定した。IgG κ 鎖型の1例に対し、角膜表層移植術および白内障囊外摘出術を行い、この際得られた角膜片に対し、免疫組織学的および電子顕微鏡学的に検索し、角膜内へのIgG κ 鎖の蓄積を認めたのでここに報告する。

II 症 例

症例1 67歳、女性

初診：1985年1月30日

主訴：両視力低下

現病歴：1975年、視力低下にて左白内障と診断され、1980年某市立病院にて左顔面・背面の帯状ヘルペス治療中、眼科にて左角膜変性を指摘された。1985年1月21日、視力低下にて某総合病院を受診し、両白内障・角膜変性と診断され、同年1月30日紹介により当科初診となった。

既往歴：1952年気管支喘息、1953年虫垂炎手術、1980年帯状ヘルペス、寒冷蕁麻疹、ピリン系薬剤・卵・牛乳などのアレルギーの既往がある。

家族歴：弟が腎疾患にて血液透析中以外特記すべきことはない。

初診時所見：視力は右0.1 (n.c.)、左0.1 (n.c.)、前眼部では、角膜輪部より約2mmの透明層を残し、実質の前層から中層にかけて大小様々な円形の白く濃い混濁が輪状に存在し、瞳孔領内では細かく淡い混濁を認めた(図1)。強拡大下での観察では、細かい混濁はさざ波状および星芒状を呈していた(図2)。更にスベキュラマイクロスコープのコーンレンズをはずして観察すると細かい針状の結晶とやや太く長い針状の結晶の2種類の結晶を認めた(図3)。内皮細胞面積の計測では $345.4 \pm 106.4 \mu\text{m}^2$ でありほぼ正常であった。眼圧は右10mmHg、左12mmHgであった。

初診時検査成績では、血液学的異常として血色素11.5g/dlで正球性正色素性貧血を認め、白血球・血小板数は正常であった。末梢血塗抹標本では赤血球連鎖形成がみられた。蛋白質異常として血清総蛋白9.8g/dlと上昇し、尿蛋白148mg/dlと強陽性を示していた。骨

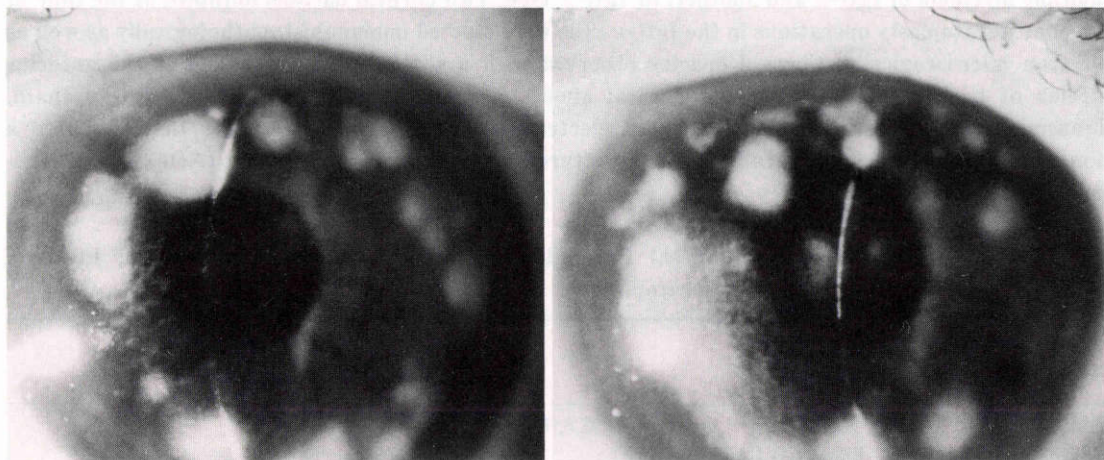


図1 症例1の前眼部(1985年1月30日)。角膜の輪部より約2mmの透明層を残し、実質の前層から中層において大小様々な円形の白く濃い混濁が輪状に存在し、瞳孔領内では細かく淡い混濁を認める。

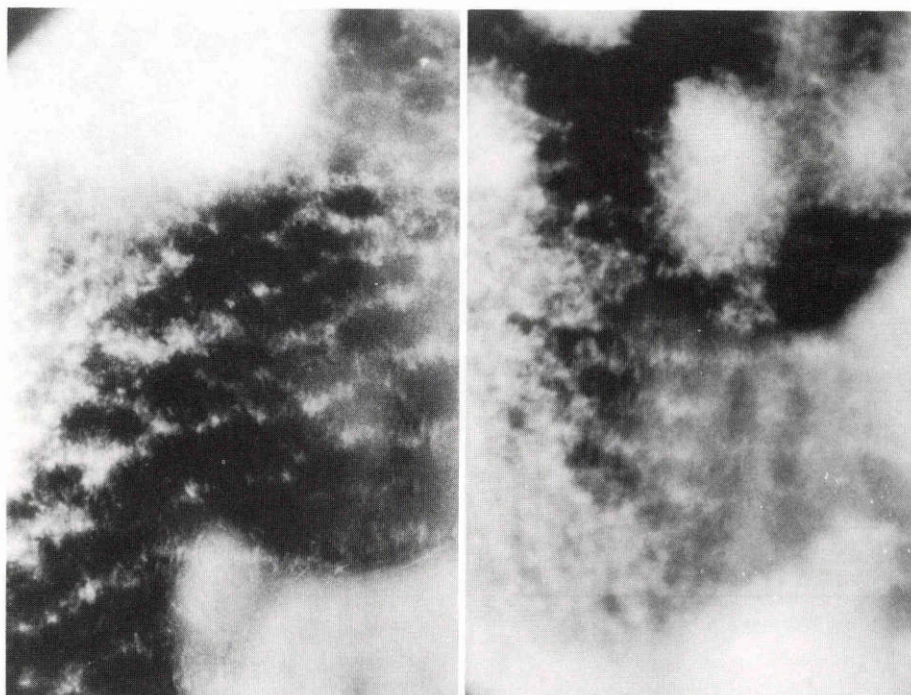


図2 症例1の角膜強拡大(1985年1月30日). 細かい混濁はさざ波状および星芒状を呈している.

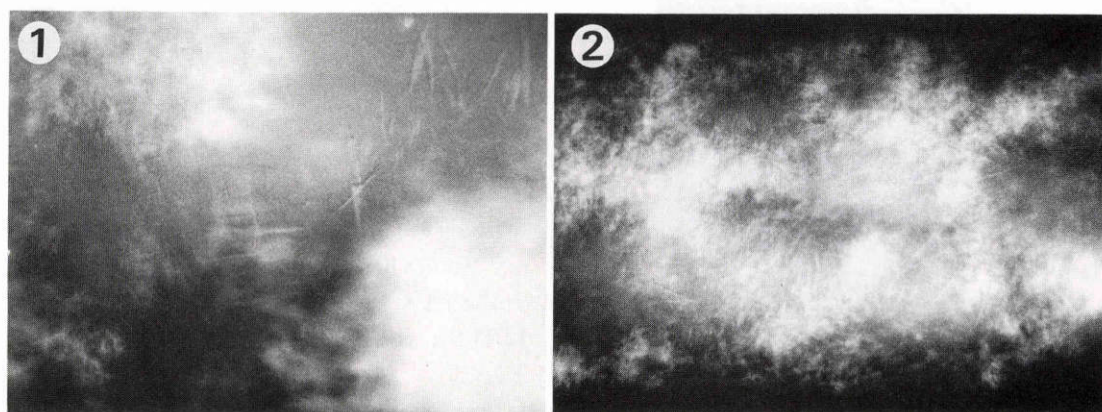


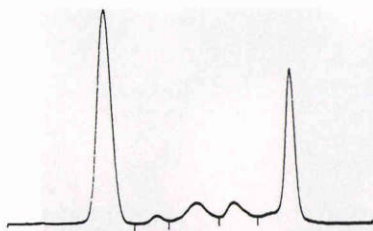
図3 症例1の角膜強拡大右眼(1985年1月30日). スペキュラマイクロスコープのコーンレンズをはずして撮影, 直接倍率30倍.

① 大きな結晶を認める, ② 小さな結晶を認める.

には異常を認めなかった. 血沈は1時間値84mm, 2時間値123mmと亢進し, 血清のカルシウムおよび無機リンは正常範囲内であった. 血清総コレステロールは247mg/dlとやや上昇し, 中性脂肪も112mg/dlと上昇していた.

経過: 更に精査により, 尿中に Bence Jones 蛋白体

を認めた. 血清の電気泳動(図4)で, アルブミン53.6%と減少, γ グロブリン27.3%と上昇し, M蛋白が疑われた. 免疫グロブリン定量では IgG 2,665mg/dlと上昇, IgA 64mg/dlと低下し, IgMも77mg/dlと正常下限であった. 更に血清の免疫電気泳動(図5)では, IgG κ 鎖型を示した.



検査年月日	1984・2・7					
名称	正常値	分画値	%	↑↓	蛋白値	g/dl
Alb	57.6~72.7	53.6	%	↓	4.87	g/dl
α_1 -G	1.1~3.5	2.7	%		0.24	g/dl
α_2 -G	5.5~11.9	9.1	%		0.82	g/dl
β -G	5.3~11.0	7.3	%		0.66	g/dl
γ -G	9.9~21.4	27.3	%	↑	2.48	g/dl
Total		100.0	%			
T. P	6.5~8.2		g/dl	↑	9.1	g/dl
A/G		1.16		↓		

図4 症例1の血清電気泳動。M蛋白を認める。

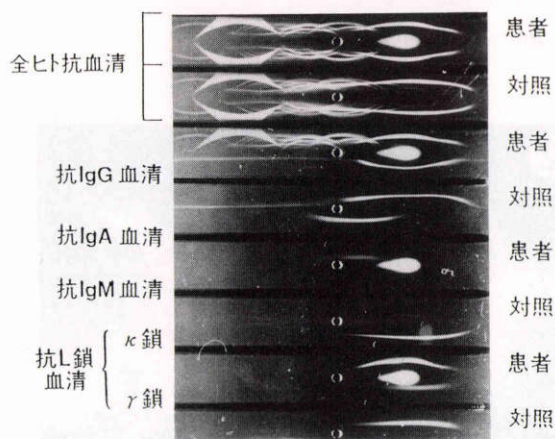


図5 症例1の血清免疫電気泳動。抗IgG血清、抗 κ 鎖血清に陽性所見を示す。

1985年2月18日当科入院し、検査所見より骨髄腫を疑い、2月21日骨髄穿刺施行、形質細胞の著明増加を認め、異型性が強く、2~3核のものもみられ(図6)、多発性骨髄腫と診断された。更に、24時間クレアチニン・クリアランスは、同年2月21日39.7ml/min、27日97.4ml/と上昇し、myeloma Kidneyを示唆し、尿中 β_2 -ミクログロブリンも4,000 μ g/l以上と増加し、尿管の障害を示した。

1985年2月26日、左水晶体囊外摘出術および後房レ

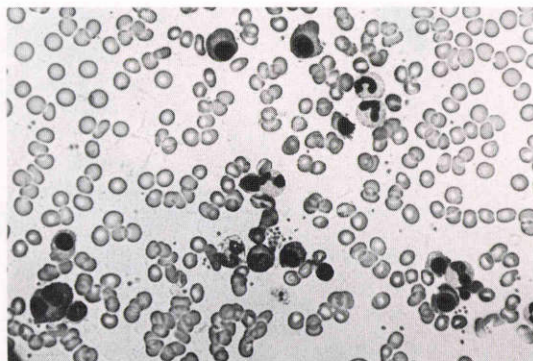


図6 症例1の骨髄穿刺像。形質細胞が著増し、異型性が強く、2~3核のものもみられる。

ンズ挿入術施行、2月28日よりサイクロホスファミド50mgより化学療法を開始、左矯正視力0.6となり、3月10日退院となった。術中に得た前房水では、コレステロールは検出されず、中性脂肪は151mg/dlであり、免疫電気泳動では蛋白濃度は微量であり、アルブミンを検出したのみであった。

サイクロホスファミド50mgに加え、1985年3月30日から6月19日までプレドニン30mg/日から漸減し、総量1,275mgとなり、投与期間中尿蛋白はほとんどなくなった。プレドニン中止後再度出現し、同年9月19日尿蛋白は510mg/dl、ベンスジョーンズ蛋白陽性となった。

1985年9月11日の角膜所見では、混濁が減少している(図7)。

1985年9月30日、第二回入院、入院時視力右0.01(n.c.)、左0.5 $\times$ IOL(0.6 $\times$ IOL $\odot$ +1.00D)と、右眼の視力が低下したので、10月5日、右表層角膜移植術施行、12月13日、右角膜抜糸し、移植片は、透明であった(図8)。

1986年12月12日、第三回入院、入院時視力右0.04(better $\times$ cyl.+1.50D A180 $^\circ$)、左0.1 $\times$ IOL(0.2 $\times$ IOL $\odot$ +2.50D)、右角膜層間に淡い針状混濁を認めた。12月16日、左表層角膜移植術を施行。12月23日、右水晶体囊外摘出術および後房レンズ挿入術施行、12月26日、視力右(0.1 $\times$ IOL $\odot$ -1.50D)、左(0.4 $\times$ IOL $\odot$ -2.00D $\odot$ cyl.-1.25D A180 $^\circ$)。

1987年6月10日、視力右0.03 $\times$ IOL(n.c.)、左0.1 $\times$ IOL(0.4p $\times$ IOL $\odot$ +1.00 $\odot$ cyl.-2.00D A170 $^\circ$)、両角膜層間にうすい混濁および後発白内障を認めた(図9)。

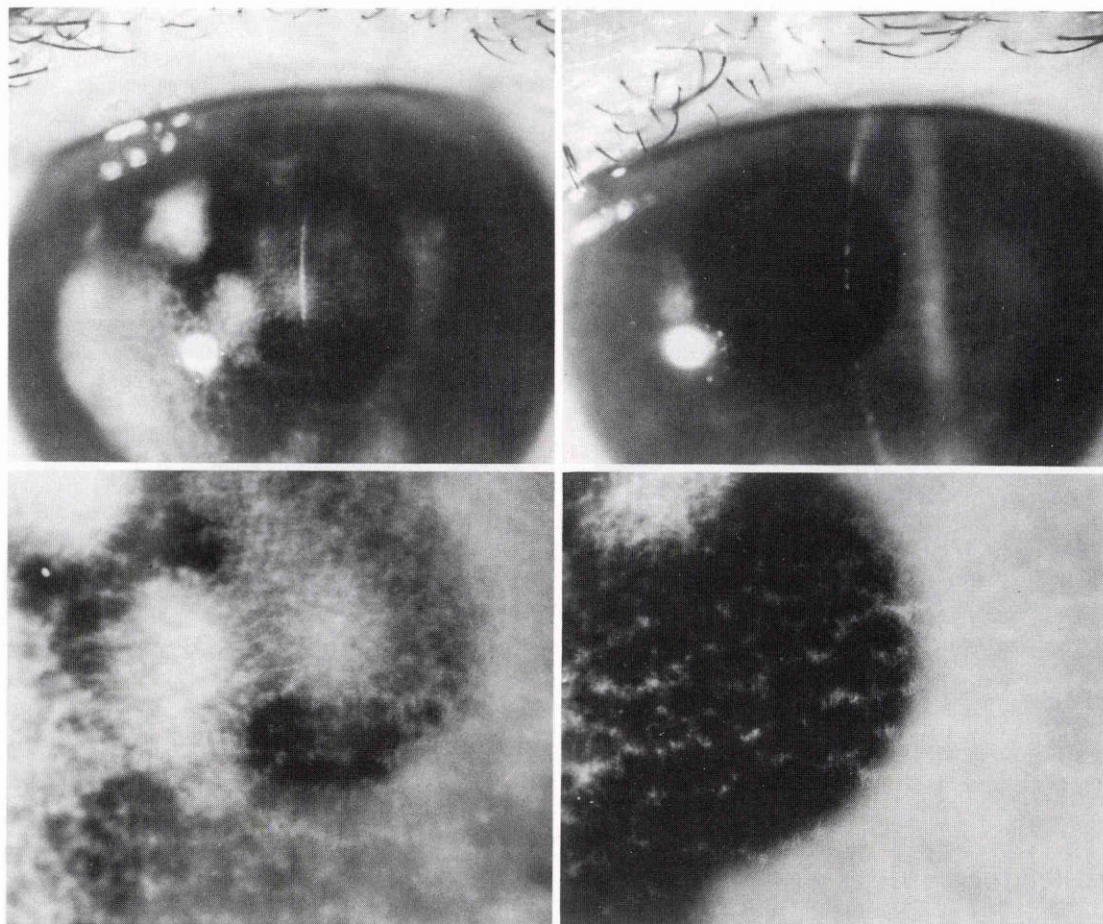


図7 症例1の前眼部(1985年9月11日). 角膜混濁はやや減少している.

1987年11月4日には角膜混濁は更に濃くなり, 特に宿主に残った濃い混濁に接した移植角膜に, 拡散したような混濁を認めた(図10).

病理組織学的所見: 光顕では, ヘマトキシリン-エオジン染色により角膜実質の沈着部に一致し, 層状空胞を認め(図11), エオジンにて濃染, Azanにて赤色, Congo Redでは染色されず, Luxol fast blueでは淡青色に染まった. 更に免疫蛍光法では, 角膜実質前層にIgG(図12-①), κ 鎖(図12-②)に陽性の所見を認めた. 透過型電顕にて弱拡大下では, 電子密度の高い無構造様物質として観察されたが(図13), 強拡大下では12nmの縞状構造で, その断面は格子状構造として観察された(図14).

元素分析にて金属など特異な元素は認められなかった.

症例2 85歳, 男性

初診: 1987年12月14日

主訴: 両視力低下

現病歴: 視力低下を自覚し, 1987年11月10日近医受診し, 白内障の診断を受け同年12月14日, 手術希望のため紹介により当科初診となった.

既往歴: 特記すべきことはなし.

家族歴: 特記すべきことはなし.

初診時所見: 視力は右0.1 ($0.4 \times +3.25D \bigcirc \text{cyl.} -1.50D \text{ A}100^\circ$), 左0.1 ($0.5 \times +3.25D \bigcirc \text{cyl.} -1.50D \text{ A}80^\circ$). 前眼部では, 細隙灯顕微鏡検査にて両眼角膜上方輪部付近から2~3mmの実質中~深層にかけて黄白色調のびまん性の混濁を認めている. しかし症例1のような微細な結晶状の混濁は認められていない. またデスメ膜付近にうすい混濁が認められている(図15). 眼圧は右18mmHg, 左18mmHgであった. ERGにてb波の減弱を認めた.

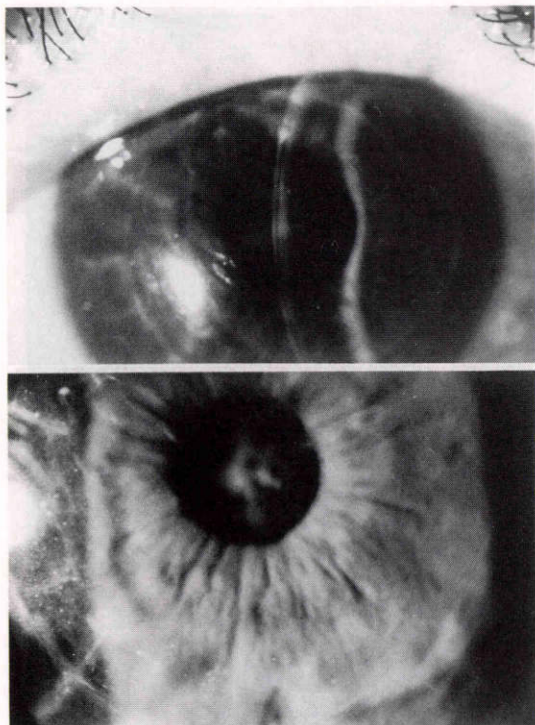


図8 症例1の右前眼部(1985年12月13日). 右表層角膜移植術後で, 移植片は透明である.

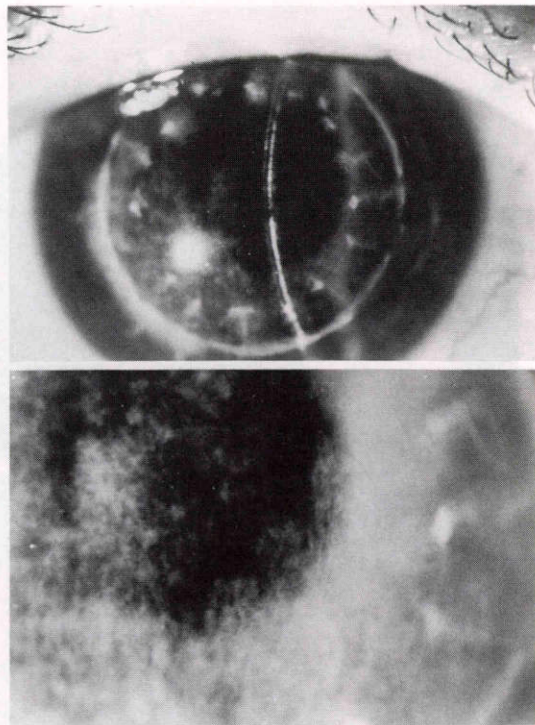


図9 症例1の右前眼部(1987年6月10日). 角膜層間にうすい混濁および後発白内障を認める.

初診時検査成績では, 血液学的異常として血色素12.2g/dlでHct 36.4%, MCV $105.7\mu\text{m}^3$ と軽度貧血を認め, 白血球・血小板は正常であった. 蛋白質異常として血清総蛋白9.0g/dlと軽度上昇し, 尿蛋白31mg/dlと陽性を示していた. 骨変化は認めなかった. その他, 血沈は1時間値72mm, 2時間値102mmと亢進し, 血清のカルシウムは4.3mEq/lとやや減少し, 無機リンは正常範囲内であった. 血清総コレステロールは197mg/dl, 中性脂肪は110mg/dlといずれも正常範囲内であった.

経過: 1988年1月5日, 血液内科入院となった. 精査により, 尿中にBence Jones蛋白体を認めた. 血清の電気泳動(図16)で, アルブミン46.0%と減少し, γ グロブリン38.1%と上昇し, M蛋白が疑われた. 免疫グロブリン定量では, IgG 4326mg/dlと著明に増加し, IgA 65mg/dlと低下し, IgM 33mg/dlと低下していた. 更に血清の免疫電気泳動(図17)では, IgG λ 鎖型を示した.

1988年2月5日骨髓穿刺施行, 形質細胞が31.5%と著明増加しており, 異型性が強く2核のものもみられ,

多発性骨髓腫と診断され, 内科にて治療中である.

III 考 按

症例1は初診時, その角膜所見が輪部に透明層を残し, 実質の前層から中層にかけて針状結晶を含む混濁を認めたため, Schnyder角膜変性症と診断された. しかし, 全身検査により, 蛋白尿・赤血球連鎖形成・血清総蛋白の増加などの異常値が見つかり, 精査の上, 多発性骨髓腫と診断された.

Schnyder角膜変性症は1924年Van Wentら¹⁾によって報告されて以来, 諸外国においては数々の報告がある^{2)~13)}. 我国での報告¹⁴⁾は数編のみで著者らは, その病理組織学的所見を報告している¹⁵⁾. 細隙灯顕微鏡的観察では, 実質内に針状結晶がみられるなど極めて骨髓腫の角膜病変と類似の所見が示されている. しかし, 組織学的には明確に区別される. 即ち, Schnyder角膜変性では, Congo redなど, 脂肪染色に陽性を示し, 透過型電顕では実質膠原線維間に, 種々の電子密度の低い桿状構造物が存在する. 多発性骨髓腫でみられる角膜変化は, 症例2でみられるごとく輪部付近の

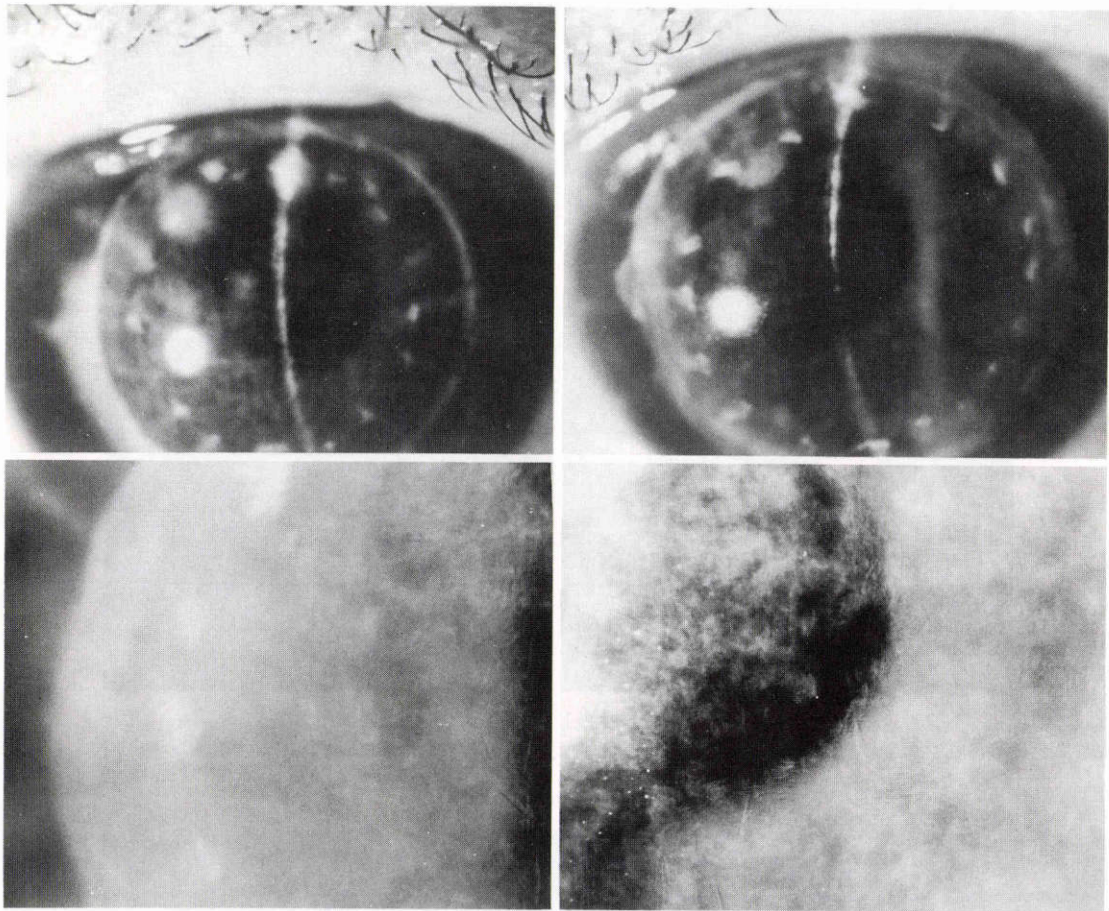


図10 症例1の前眼部(1987年11月4日). 移植角膜の混濁は更に濃くなり、特に宿主に残った濃い混濁に接した部に拡散したような混濁を認める。

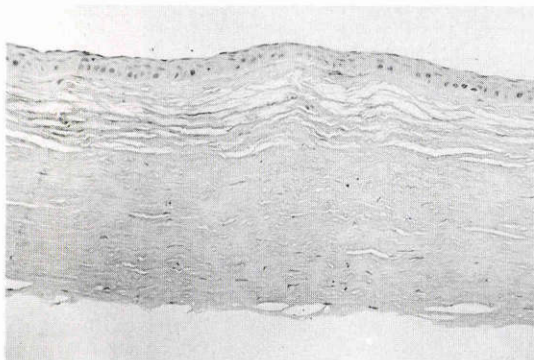


図11 症例1の光顕像. HE染色, 200倍. 角膜実質の沈着部に一致し層状の空胞を認める。

実質組織への黄白色調のビマン性混濁の出現が本症の初期像と思われる。症例1はその進行例でビマン性の

混濁内に針状結晶が形成されている。1958年 Burki¹⁶⁾によって角膜実質前層の結晶状の沈着が最初に報告されている。以来数々の報告^{17)~19)}があるが、角膜の結晶状の沈着の本態について今だ明確にされていない。1959年 Aronson ら¹⁷⁾は、結膜に同様の沈着物をコレステロールの沈着としている。1978年 Klintworth¹⁸⁾は、角膜上皮内に免疫グロブリンの沈着を認めている。我国では IgG κ 鎖型骨髄腫に角膜実質全域にわたり全層のビマン性混濁を来した報告²⁰⁾があるが、病理組織学的報告は著者らの報告が最初で、症例 I では、免疫蛍光法において血清免疫電気泳動法と同様に角膜組織でも IgG および κ 鎖の所見を示し、電顕的観察で実質中に12nmの網状構造を有した沈着物を認めた。伊藤ら²¹⁾によると、Bence Jones 蛋白型骨髄腫細胞内の結晶性封入体と腎内の結晶性封入体の結晶構造が同じで

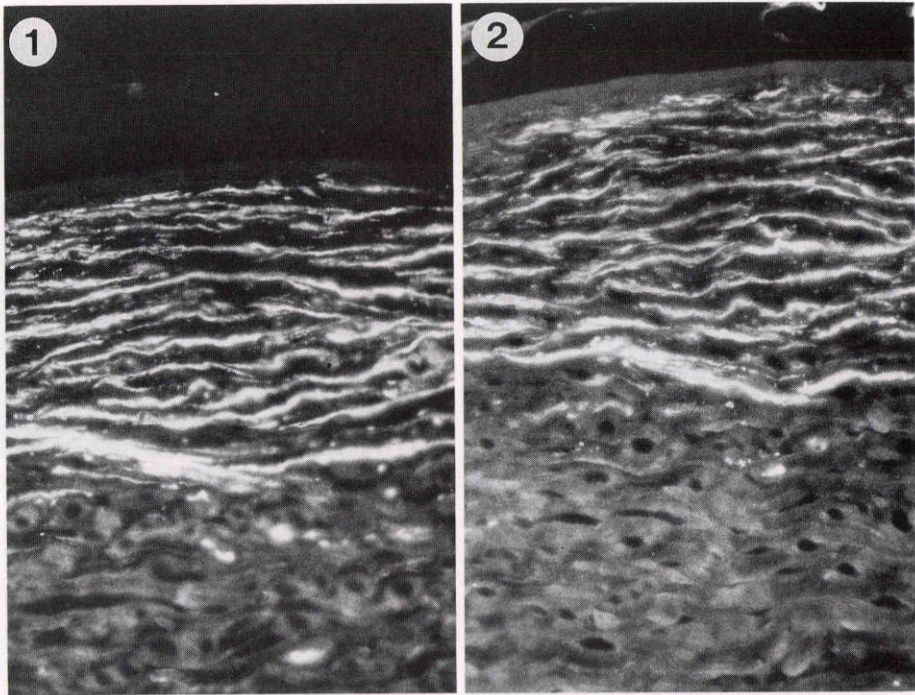


図12 症例1の免疫蛍光法

① 角膜実質前層にIgG陽性所見を認める. ② 角膜実質前層に κ 鎖陽性所見を認める.

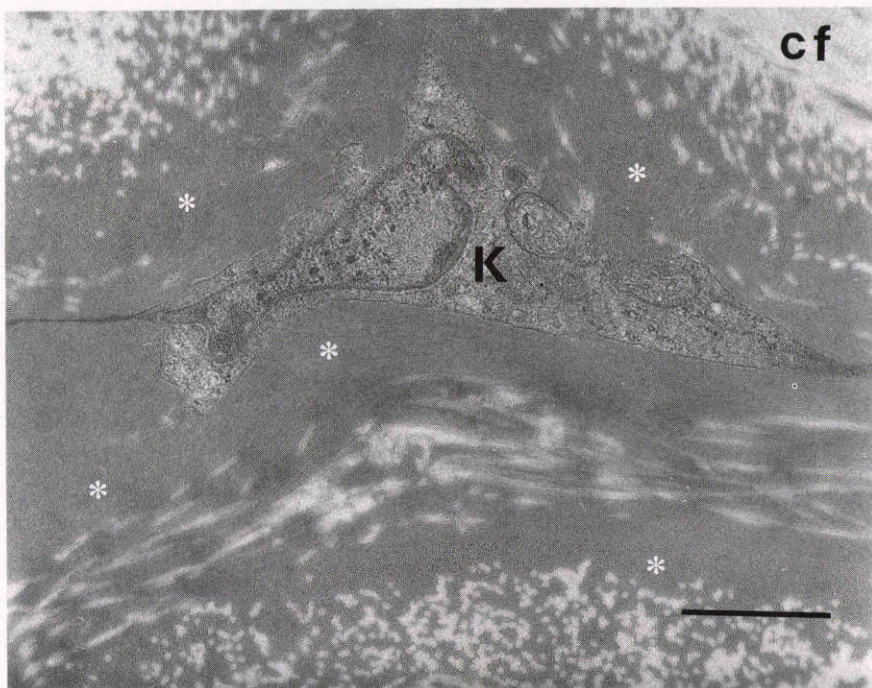


図13 症例1の電顕像. 実質細胞(K)の周囲に電子密度の高い沈着物(*)を認める. 膠原線維(cf)

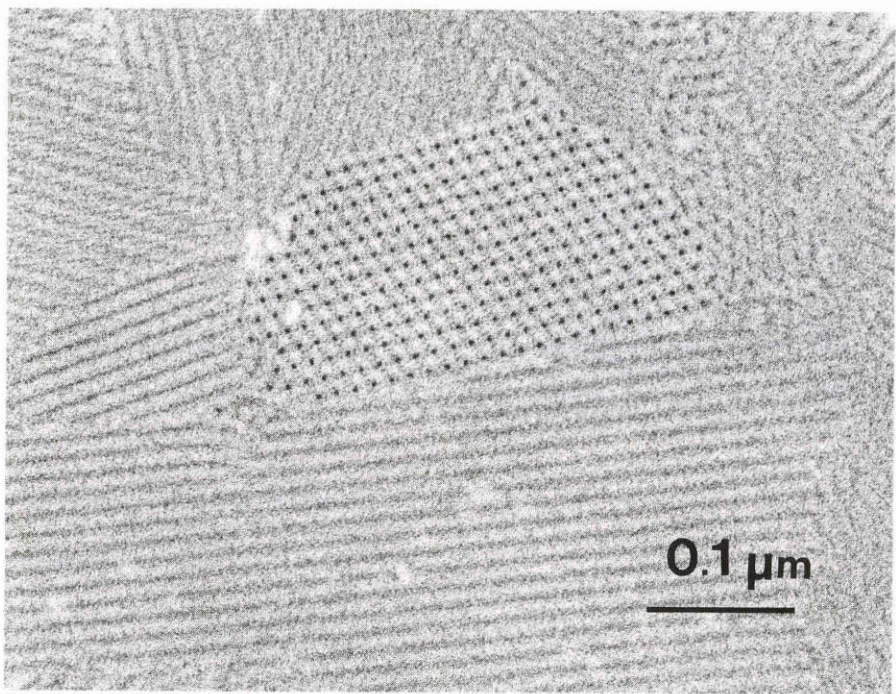
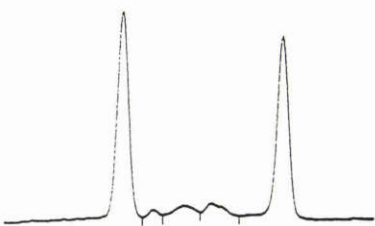
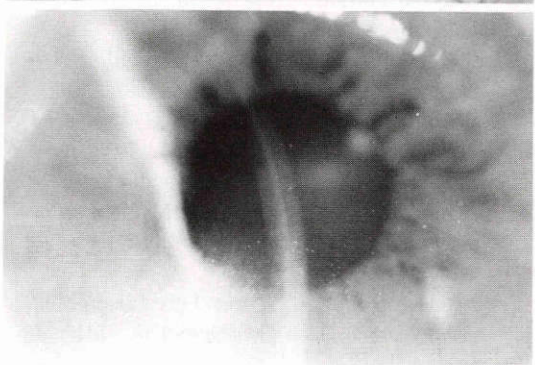
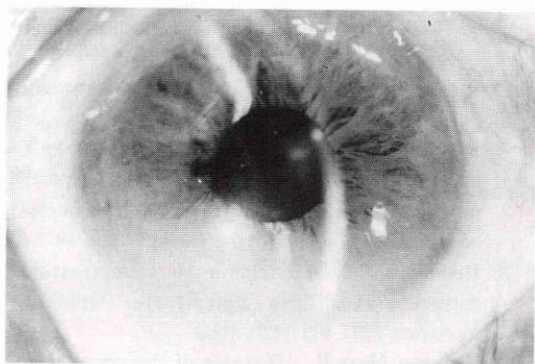


図14 症例 1 の電顕像。約12nm の縞状構造と格子構造を認める。



検査年月日	1987・1・6					
名称	正常値	分画値	%	↓↑	蛋白値	g/dℓ
Alb	57.6~72.7	46.0	%	↓	4.23	g/dℓ
α ₁ -G	1.1~3.5	2.6	%		0.23	g/dℓ
α ₂ -G	5.5~11.9	6.7	%		0.61	g/dℓ
β-G	5.3~11.0	6.6	%		0.60	g/dℓ
γ-G	9.9~21.4	38.1	%	↑	3.50	g/dℓ
Total		100.0	%			g
T. P	6.5~ 8.2		g/dℓ	↑	9.2	g/dℓ
A/G		0.86		↓		

図16 症例 2 の血清電気泳動。M 蛋白を認める。

図15 症例 2 の前眼部(1988年 1 月23日)。角膜上方輪部付近から 2 ~3mm の実質中層~深層にかけて黄白色調のびまん性の混濁を認め、更にデスメ膜付近にうすい混濁を認める。

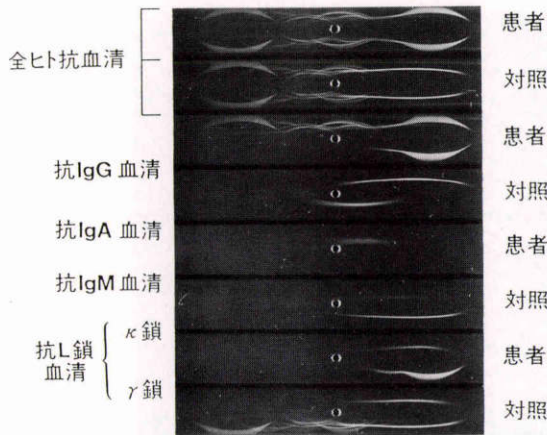


図17 症例2の血清免疫電気泳動。抗IgG血清・抗 λ 鎖血清に陽性所見を示す。

あることから、両者が Bence Jones 蛋白から構成されることが推察されている。すなわち、骨髓腫細胞内の封入体は六角柱状の結晶体で内部には三方向の周期性線構造が存在し、三方向の交叉角は60度または120度、各々の dense line の中心から中心までは60 Å~90 Å、平均75 Åであり、腎内の封入体は多彩な形態を示すが、内部は同様の三方向の周期性線構造を認める。外形上の相違は生成機転の相違としている。症例Iの角膜実質に存在した結晶構造物の三方向の交叉角は60°であり、同じく Bence Jones 蛋白から構成されている可能性が考えられる。

多発性骨髓腫の治療による血清 M 蛋白の減少とともに、角膜病変の改善した報告¹⁸⁾があるが、本症例においても一時的であるがサイクロホスファミドとブレドニンとの投与により角膜混濁がわずかに減少していた。

全身状態(血清 γ グロブリン量、尿中ベンスジョーンズ蛋白体)と角膜混濁の程度との関連、移植角膜の混濁の発生の状況、初期像と進行像との比較などの問題は、発症機転・治療法などと共に今後の研究課題であり、疾患の早期発見という意味において臨床的意義も少くないと思われる。

なお、この論文の要旨は、第90回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Van Went J, Wibant F: Een zeldzame erfelijke hoornvliesaandoening. Ned Tijdschr Geneesk 68: 2996, 1924.

- 2) Schnyder WF: Mitteilung über einen neuen Typus von familiärer Hornhauterkrankung. Schweiz Med Wschr 59: 559—571, 1929.
- 3) Schnyder WF: Scheibenförmige Kristallablagerungen in der Hornhautmitte als Erbkrankheit. Klin Mbl Augenheilk 103: 494—502, 1939.
- 4) Gillespie FD, Covelli B: Crystalline corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 56: 465—467, 1963.
- 5) Luxenberg M: Hereditary crystalline dystrophy of the cornea. Am J Ophthalmol 63: 507—511, 1967.
- 6) Bron AJ, Williams HP, Carruthers ME: Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder I. Clinical features of a family with hyperlipoproteinaemia. Br J Ophthalmol 56: 383—400, 1972.
- 7) Kadan R, Feurle G: Schnydersche Hornhautdystrophie und Hyperlipidämie. Albrecht v Graefes Arch Klin exp Ophthalmol 198: 129—138, 1976.
- 8) Thiel HJ, Voigh GJ, Parwaresch MR: Kristalline Hornhautdystrophie (Schnyder) bei familiärer Typ II a-Hyperlipoproteinämie. Klin Mbl Augenheilk 171: 678—684, 1977.
- 9) Eiferman RA, Rodrigues MM, Laibson PR, et al: Schnyder's crystalline dystrophy associated with amyloid deposition. Metab Pediat Ophthalmol 3: 15—20, 1979.
- 10) Weller RO, Rodger FC: Crystalline stromal dystrophy: Histochemistry and ultrastructure of the cornea. Br J Ophthalmol 64: 46—52, 1980.
- 11) Ghosh M, McCulloch C: Crystalline dystrophy of the cornea. A light and electron microscopic study. Can J Ophthalmol 12: 321, 1977.
- 12) Delleman JW, Winkelman JE: Degeneratio corneae cristallinea hereditaria. Ophthalmologica 155: 409—426, 1968.
- 13) Grayson Merrill: Diseases of the cornea. St. Lois, Mosby, 225—227, 1979.
- 14) 矢野真知子, 谷島輝雄: 角膜の Crystalline Dystrophy. 臨眼 36(2): 163—165, 1982.
- 15) 脇田まり子, 金井 淳, 中島 章: シュナイダー角膜変性症. 日眼 93(6): 676—681, 1989.
- 16) Burki E: Über Hornhautveränderungen bei einem Fall von multiplem Myelom (Plasmocytom). Ophthalmologica 135: 565—572, 1958.
- 17) Aronson SB, et al: Corneal crystals in Multiple myeloma. Arch Ophthalmol 61: 541—546, 1959.
- 18) Klintworth GK, et al: Analysis of corneal crystalline deposits in multiple myeloma. Am J

- Ophthalmol 86: 303—313, 1978.
- 19) **Narieman A Nik**, et al: Corneal crystalline deposits and drusenosis associated with IgA-kappa chain monoclonal gammopathy. *Annals of Ophthalmology* 17(5): 303—310, 1985.
- 20) 中瀬佳子他: 特異な角膜病変を伴った多発性骨髄腫の 1 例. *臨眼* 38(3): 298—299, 1984.
- 21) 伊藤鉄一他: K-Bence Jones 蛋白型骨髄腫細胞内及び腎内に認められた結晶性封入体の電子顕微鏡的研究. *日血会誌* 33: 598—617, 1970.
-