

多発性骨髄腫および免疫増殖性疾患

Multiple Myeloma (MM) and Monoclonal Gammopathy

[要旨] ICD-10 の多発性骨髄腫や免疫増殖性新生物のいずれにも共通する所見は、monoclonal gammopathy すなわち M 蛋白血症を示すことである。多発性骨髄腫の臨床症状は骨痛、貧血、腎障害、易感染性などであり、これらの症状を手がかりに他の M 蛋白血症を示す病態と鑑別しながら検査を進める。M 蛋白血症検査の基本は血清・尿の蛋白分画による M 蛋白の検出、免疫固定法または免疫電気泳動による M 蛋白の種類・同定、血清免疫グロブリン定量であり、必要に応じ骨髄穿刺、骨 X 線撮影などを加える。原発性マクログロブリン血症や重鎖病のような稀な疾患を除くと M 蛋白血症の多くはそれ自体、無症状で検診や日常診療のスクリーニング検査で偶然発見されることが多い。しかし M 蛋白量が少ない無症状の場合も多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症へ進展することがあり、長期間の経過観察が必要である。

[キーワード] monoclonal gammopathy, M 蛋白血症, 骨髄腫, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

はじめに

多発性骨髄腫および免疫増殖性疾患は、現在、疾病分類として用いられている International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), WHO, 1992 の日本語版、厚生省編「疾病、傷害および死因統計分類提要 ICD-10 準拠」¹⁾によると、C90 多発性骨髄腫および悪性形質細胞腫瘍には多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、形質細胞腫、髄外性が含まれ、C88 悪性免疫増殖性疾患にワルデンストレーム <Waldenström> マクログロブリン血症(原発性マクログロブリン血症)、アルファ H <重> 鎖病、ガンマ H <重> 鎖病、免疫増殖性小腸疾患(地中海病)、その他の悪性免疫増殖性疾患および、悪性免疫増殖性疾患、詳細不明が含まれている。さらに D47 リンパ組織、造血組織および関連組織の性状不詳または不明のその他の新生物の中に単クローン性異常免疫グロブリン血症 <monoclonal gammopathy> が分類されている。一方、病理分類やがん登録に利用されている International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, WHO, 2000 の日本語版²⁾では、形質

細胞性腫瘍に ICD-10, C90 の各疾患が含まれ、免疫増殖性疾患に ICD-10, C88 の各疾患および量的に有意性のない単クローン性異常免疫グロブリン血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance)が含まれている。

以上いずれの疾病にも共通する所見は、血清または尿中に単クローン性の免疫グロブリンまたはその一部が出現する monoclonal gammopathy(M 蛋白血症)を示すことである。従ってここでは M 蛋白血症の分類、骨髄腫を中心にした臨床症状、M 蛋白血症の診断基準、日常診療における検査の進め方についてまとめる。

M 蛋白血症の分類

M 蛋白血症は異常に増殖した単クローンの形質細胞あるいは B 細胞から単クローンの免疫グロブリンまたはその構成成分が産生分泌され、血液中に増加した状態であり、一部は尿中にも排泄される。産生分泌される M 蛋白の種類には全分子の IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, 重鎖の γ 鎖, α 鎖, μ 鎖, δ 鎖, ε 鎖, 軽鎖の κ 鎖, λ 鎖, および半分子の免疫グロブリンがある。ときに 2 ない

表1 M 蛋白血症の分類¹⁾

骨髄腫 多発性骨髄腫 くすぶり型骨髄腫 無症候性骨髄腫 孤立性形質細胞腫 骨髄性 髄外性 POEMS 症候群 (Crow-Fukase 症候群, 高月病) 形質細胞性白血病 Waldenström マクログロブリン血症 (原発性マクログロブリン血症) 重鎖病 (H 鎖病, γ 鎖病, α 鎖病, μ 鎖病) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (M 蛋白血症に多発性ニューロパチー, 肝脾腫, 女性化乳房, 下肢の浮腫, 骨変化, 剛毛, 全身の色素沈着を伴う)

表2 多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症の主な症状と検査所見

	多発性骨髄腫	原発性マクログロブリン血症
臨床症状	脊椎骨, 肋骨などの骨痛 全身倦怠, 易疲労感 食欲不振, 悪心 易感染性 出血傾向	肝・脾・リンパ節腫大 全身倦怠, 易疲労感 レイノー症状 知覚麻痺 意識障害
検査所見	血清総蛋白増加または減少 貧血 高カルシウム血症 腎機能障害 (蛋白尿, 尿素窒素・クレアチニン上昇) M 蛋白 (IgG, IgA, IgD, IgE, κ 鎖, λ 鎖) 赤沈亢進 (Bence-Jones 型以外)	血清総蛋白増加 貧血, 止血機能異常 血液粘度上昇 クリオグロブリン, パイログロブリン M 蛋白 (IgM) 赤沈亢進

し 3 つの複数の M 蛋白が証明されることもある。

臨床的には, 骨髄腫, Waldenström マクログロブリン血症, 重鎖病, Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に大別することができる (表1)³⁾。なお, M 蛋白の一部が臓器に沈着したアミロイドーシスを M 蛋白血症の臨床的分類に含める場合もある。

臨床症状

多発性骨髄腫の主な初発症状は, 骨痛, 貧血, 腎障害, 高カルシウム血症, 易感染性, 神経症状である^{4) - 6) 8)}。このうち最も代表的な症状は腰部

を主とし背部, 胸部, 四肢などの持続する原因不明の骨痛であり, X 線上, 骨折や骨粗鬆症などの溶骨性変化が初診患者の約 80% にみられる⁴⁾。脊椎骨の圧迫骨折による身長低下や神経圧迫症状を伴うこともある。貧血症状は 20 ~ 30% の症例にみられる⁵⁾。貧血に白血球減少, 正常免疫グロブリンの減少が加われば, 細菌感染症を起こしやすくなる。また血小板減少を伴えば出血傾向を示す。腎障害は浮腫, 蛋白尿を示すが, とくに Bence-Jones 型骨髄腫では Bence-Jones 蛋白が腎に沈着するため腎障害を起こしやすい。高カルシウム血症に特異的な症状はないが, 全身脱力感, 悪心,

嘔吐，便秘，口渴，多飲，多尿などがみられることがある。

原発性マクログロブリン血症の主な症状は分子量の大きいIgM M蛋白の増加に伴う過粘度症候群と肝・脾・リンパ節腫大である(表2)³⁾。

Monoclonal gammopathy of undetermined significance はそれ自体に特有な症状はない。

M蛋白血症・骨髄腫の診断基準

M蛋白の量，臨床症状の有無，経過と予後，治療の適否などから，多くの診断基準が提唱されているが，M蛋白血症の病態そのものが多様であり，国内外で合意を得た確定的な診断基準はなかった。最近，新たな診断基準^{6)~8)}が相次いで発表され，このうちInternational Myeloma Working Groupによる「M蛋白血症，多発性骨髄腫および関連疾患」の診断基準⁶⁾(表3)が今後，汎用されるであろう⁵⁾。

なお，M蛋白が検出されたとしても，臨床症状や他の検査所見の異常を伴わなければその大部分は直ちに治療する必要がなく，抗腫瘍療法を行うとかえって予後を悪くする^{4)6)~9)}。多発性骨髄腫とそれ以外の関連病態を診断基準にあてはめ鑑別することが大切であるとともに，後述する経過観察が肝要である⁹⁾。

初期診断から確定診断に要する検査

日本臨床検査医学会が提示した基本的検査(2)に加え，まず血清を用い，セルロースアセテート(セア)膜電気泳動による蛋白分画を行い，M蛋白成分による泳動膜上のM-bandまたはデンシトメトリー上のM-peakを確認する。次に免疫グロブリン定量と抗ヒト全血清と特異抗血清を用いた免疫固定法(immunofixation electrophoresis, IFE)または免疫電気泳動(immunoelectrophoresis, IEP)によりM蛋白の種類を同定する。尿中にBence-Jones蛋白(M蛋白としての免疫グロブリン軽鎖)やその他のフラグメントが排泄されている可能性があるときは尿の蛋白定量，蛋白分画，免疫固定法または免疫電気泳動で確認する。さらに，病態に応じその他の必要な検査を加える(図1，

2)。

なお，また欧米および国際的なガイドラインではM蛋白の検出にはセルロースアセテート膜電気泳動よりもアガロース・ゲル電気泳動，同定には免疫電気泳動よりも免疫固定法を標準法としている^{6)~8)}。

検査所見解釈のポイント

1)血清総蛋白：Bence-Jones蛋白を伴うときはBence-Jones蛋白の分子量が小さいため尿中に漏出し，血清総蛋白は減少する。

2)セア膜電気泳動(蛋白分画)：分画値のみではM蛋白の存在を推定することはできない。必ず泳動像を観察する。このとき，M-peakが本来の α_2 , β , γ と重なっているとき，Bence-Jones型骨髄腫や重鎖病などで γ 分画が低値のときは見落とさないように注意する。また，染色に用いる色素は一般にアルブミンに比べ免疫グロブリンとの親和性が低いいため，分画値から推定されるM蛋白値は免疫グロブリン定量値より一般に10~30%低くなる。

3)免疫グロブリン定量：ラテックス凝集免疫法，免疫比濁法，酵素免疫測定法などで測定するが，用いる抗体の種類により，蛋白分画から推定されるM蛋白量と乖離する場合がある。

4)免疫電気泳動と免疫固定法：上述の通り免疫固定法が国際的には標準法とされているが，わが国では現在のところ，免疫電気泳動の実施頻度が高い。免疫電気泳動は判定に経験を要するが，M蛋白量が少ないときには判定が困難であり，IgM型の場合は軽鎖の同定が困難なことが多い。このような場合は免疫固定法が有用である。免疫固定法は短時間で結果が得られ，M蛋白の検出感度が高いが，ときに偽陽性反応が起こることがある。

5)尿蛋白定量：色素法のピロガロール・レッド・モリブデン錯体法が広く用いられているが，Bence-Jones蛋白に対する感度は必ずしも十分ではない。なお，Bence-Jones蛋白は蛋白誤差現象を利用した尿蛋白定性試験にはほとんど反応しない。定性試験と定量検査の結果が乖離するときはBence-Jones蛋白の可能性が高い。

表3 International Myeloma Working Groupによる
M 蛋白血症，多発性骨髄腫および関連疾患の分類・診断基準表⁶⁾

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance(MGUS)

血清 M 蛋白 < 30g/l (3.0g/dl)
骨髄中の単クローン性形質細胞 < 10%，および生検 (実施した場合) での形質細胞浸潤が軽度
他の B 細胞増殖性疾患が存在しない
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない (骨病変を含む終末器官障害がない) *
*: 例えば免疫グロブリン L 鎖アミロイドや IgM の M 蛋白の沈着に関連した神経症候群などが無いことを指す

無症候性骨髄腫 Asymptomatic myeloma (くすぶり型骨髄腫 Smouldering myeloma)

血清 M 蛋白 ≥ 30g/l (3.0g/dl)
および/または
骨髄中の単クローン性形質細胞 ≥ 10%
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない (骨病変を含む終末器官障害がない)

症候性多発性骨髄腫 Symptomatic multiple myeloma

血清および/または尿中に M 蛋白を検出する
骨髄中の単クローン性形質細胞 * または形質細胞腫
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がある ** (骨病変を含む終末器官障害がある)
*: フローサイトメトリーを行った場合は大部分 (90%以上) の形質細胞が腫瘍性の表現型を示す。
**: 患者によっては症状を伴わないこともあるが関連臓器または組織障害はある。

非分泌型骨髄腫 Non-secretory myeloma

免疫固定法で血清および/または尿中に M 蛋白を検出しない
骨髄中の単クローン性形質細胞症 ≥ 10% または形質細胞腫
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がある (骨病変を含む終末器官障害がある)

孤立性骨形質細胞腫 Solitary plasmacytoma of bone

血清および/または尿中に M 蛋白を検出しない*
単クローン性形質細胞による 1ヶ所だけの骨破壊
骨髄は多発性骨髄腫に相当しない
全身骨 X 線検査正常および脊椎と骨盤の MRI を行っても正常
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない (孤立性骨病変以外の終末器官障害がない)
*: 少量の M 成分がときに存在することもある。

髄外性形質細胞腫 Extramedullary plasmacytoma

血清および/または尿中に M 蛋白を検出しない*
単クローン性形質細胞から成る髄外性腫瘍
骨髄正常
全身骨 X 線検査正常
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない (骨病変を含む終末器官障害がない)
*: 少量の M 成分がときに存在することもある。

多発性孤立性形質細胞腫 (再発・非再発性) Multiple solitary plasmacytoma (± recurrent)

血清および/または尿中に M 蛋白を検出しない*
骨破壊または再発することもある単クローン性の形質細胞性髄外腫瘍が限局したところが 1ヶ所以上存在する
骨髄正常
全身骨 X 線検査正常および脊椎と骨盤の MRI を行っても正常
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない (限局性骨病変以外の終末器官障害がない)
*: 少量の M 成分がときに存在することもある。

形質細胞性白血病 Plasma cell leukemia

末梢血液中の形質細胞絶対数 $2.0 \times 10^9 / l (2,000 / \mu l)$ 以上
 末梢血液白血球分類中の形質細胞 20% 以上

形質細胞増殖による骨髄腫関連の臓器・組織障害(終末臓器障害)

カルシウム値の増加: 血清カルシウムが基準値上限より $0.25 \text{mmol/l} (1 \text{mg/dl})$ 増加または $2.75 \text{mmol/l} (11 \text{mg/dl})$ 以上
 腎不全: クレアチニン $> 173 \text{mmol/l} (2 \text{mg/dl})$
 貧血: 基準値下限よりヘモグロビンが 2g/dl 低いかヘモグロビン $< 10 \text{g/dl}$
 骨病変: 骨溶解病変または圧迫骨折を伴う骨粗鬆症 (MRI または CT で確認)
 その他: 過粘稠度症候群, アミロイドーシス, 1 年間に 2 回以上繰り返す細菌感染症
 注: calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesion の頭文字をとれば CRAB

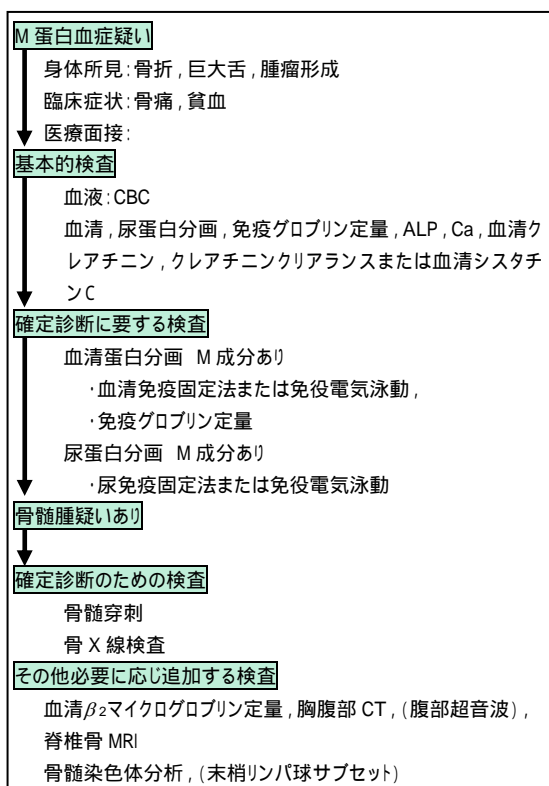


図1 M蛋白血症診断の検査のフローチャート

6) 尿の蛋白分画・免疫固定法・免疫電気泳動: M蛋白の同定を目的とする場合は, 蛋白の変性が少なく, 濃縮した新鮮な起床第一尿が適している。尿蛋白量に応じ, 25~50 倍に濃縮し検査する。Bence-Jones 蛋白の排泄量の推移を観察するときは 24 時間蓄尿を適当な間隔で行う。なお,

古典的な加熱法による Bence-Jones 蛋白証明法は感度, 特異度とも低く, 実用的でない。必ず尿の蛋白分画と免疫固定法または免疫電気泳動法で確認する。

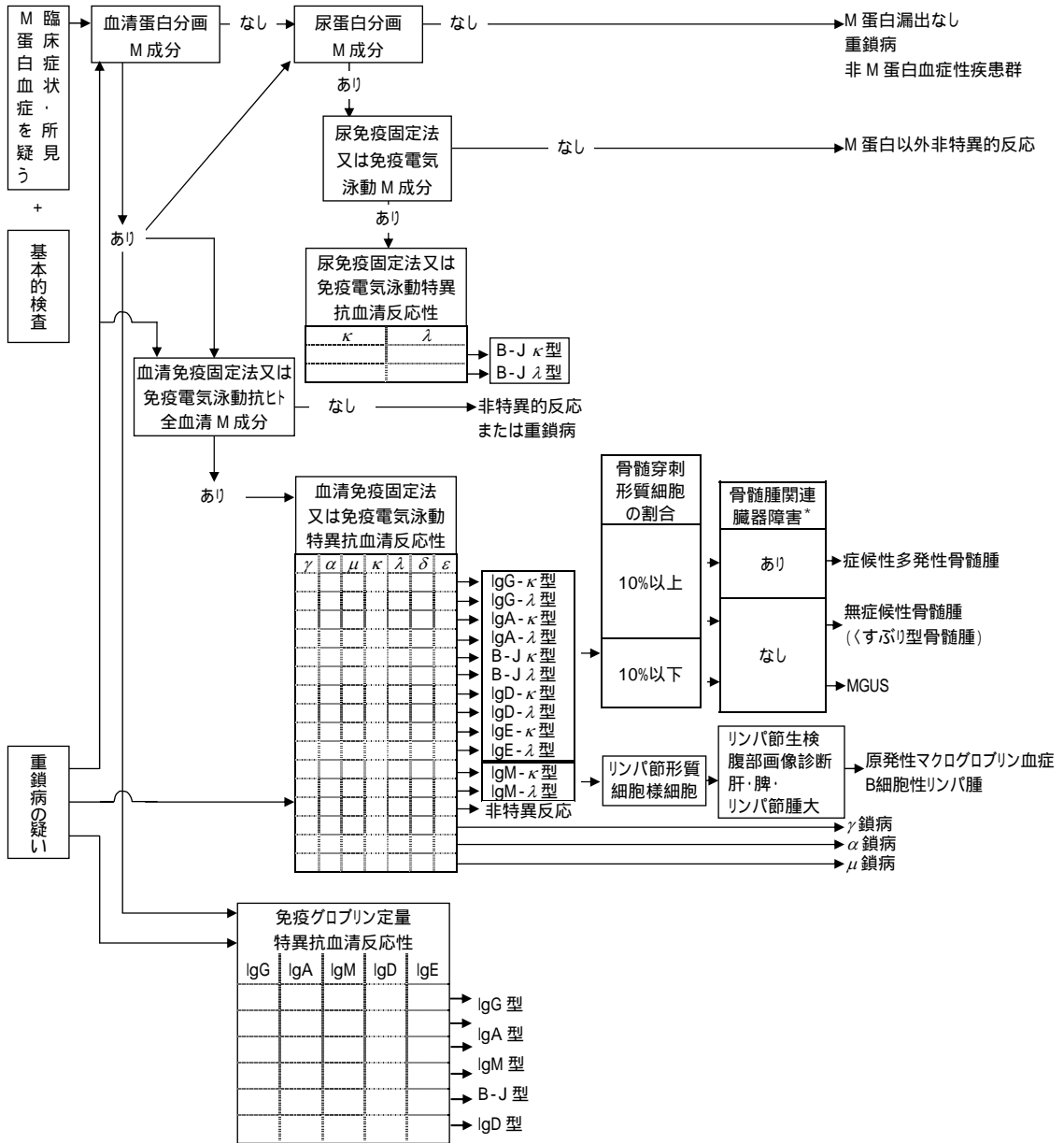
検査に要する日数

検査に要する日数の目安は, 血清・尿蛋白分画, 免疫グロブリン定量, 免疫固定法がいずれも 1 日以内, 血清・尿免疫電気泳動が 2~5 日である。また骨髄腫を疑うときの骨 X 線撮影および骨髄穿刺は判読を含め 1~3 日, 原発性マクログロブリン血症を疑うときのリンパ節生検・病理診断は 3~7 日である。

外来治療か入院治療かの判断

多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症の急性期および多発性骨髄腫の外来経過観察中, M蛋白量の急激な増加や骨痛, 貧血, 腎不全, 感染症を合併し全身状態が悪化したときは原則として入院加療する。

多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症の急性期, 急性増悪期を除けば, M蛋白血症自体は外来診療が可能である。その際, 病態に応じ, 経過観察のための検査(表4)で経過を観察する。なお, MGUS 症例は 1 年間にその約 1% が多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症へ進展するとされているので, とくに長期間の経過観察が必要である⁹⁾。M蛋白血症患者の外来診療録は 10 年以上, 保存しておいた方がよい。



* 高カルシウム血症、腎不全、貧血、X線での骨融解像・骨粗しょう症のうち1つ以上

注1) B-J: Bence-Jones

注2) 重鎖病(γ鎖病, α鎖病, μ鎖病)では明瞭なM成分の形成がみられない。

注3) 特異抗血清を用いた免疫固定法又は免疫電気泳動ではまず、抗γ, 抗α, 抗μ, 抗κ, 抗λの5種類を用い、抗κあるいは抗λとのみ反応した場合にIgD, IgEの定量を行い、いずれかが著明に増加していれば、抗δ, 抗ε血清を用いた免疫電気泳動でIgD型またはIgE型のM蛋白かどうかを確認する。IgD型はまれ、IgE型はきわめてまれ。

注4) 特異抗血清反応性の M成分に反応して特有のMバンド又は突出した沈降線(M-bowまたはM-arc)の形成を示す。

注5) 免疫グロブリン定量の 増加, は正常または減少, は減少を示す。

注6) MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

図2 M蛋白血症の確定診断に要する検査と進め方

表4 M蛋白血症経過観察のための検査

	多発性骨髄腫		無症候性 骨髄腫	くすぶり型 骨髄腫	MGUS*	原発性マクロ グロブリン血症	
	急性期	慢性期				急性期	慢性期
基本的検査	1週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1週	1ヵ月
尿蛋白定量	1週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1週	1ヵ月
血清蛋白分画	1週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1週	1ヵ月
血清免疫固定法または 免疫電気泳動	初診時及び 治療効果 精密判定時	2~3ヶ月	1年	1年	1年	初診時及び 治療効果 精密判定時	1年
血清免疫グロブリン定量	2週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	2週	2ヵ月
尿蛋白分画	2週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1ヵ月**	3ヵ月**
尿免疫電気泳動	初診時及び 治療効果 精密判定時	4ヵ月	1年	1年	1年	初診時及び 治療効果 精密判定時	1年**
血清 β_2 -マイクログロブリン 定量	2週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヶ月	初診時	M蛋白 増加時
骨髄穿刺	1ヵ月	6ヵ月	M蛋白 増加時	M蛋白 増加時	M蛋白 増加時	初診時	M蛋白 増加時
骨X線検査・MRI	2ヵ月	6ヶ月~ 1年	1年	1年	1年	-	-

注:週・月・年はそれぞれの検査間隔の目安を示すが病態・治療に応じ適宜調整する。

*MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

**Bence-Jones蛋白を伴っていないときは不要。

治療後の経過観察に必要な標準的検査

日本臨床検査医学会が提示した基本的検査(2)に含まれる尿一般検査, 血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査と血清 β_2 -マイクログロブリンに加え, 血清蛋白分画, 免疫固定法または免疫電気泳動, 免疫グロブリン定量, 尿蛋白定量はいずれの病態の経過観察にも必要である。病態に応じ以上の検査の頻度を調節する(表4)。なお, 尿の免疫固定法または免疫電気泳動は尿蛋白が増加したとき, 追加する。また, 経過観察のために免疫固定法または免疫電気泳動を実施する場合, 蛋白分画パターンや免疫グロブリン定量値に変化がみられなければ毎回, 特異抗血清を用いた検索を行わなくてもよい。

治療による副作用チェックのための検査

わが国における骨髄腫の治療法とその成績, 副

作用については日本骨髄腫研究会編集の診療指針に詳しく記載されている⁴⁾⁷⁾⁸⁾。また公的機関の一般向けホームページも参考になる^{10)~13)}。

副作用チェックのための必須検査は赤血球数, 白血球数, 白血球分類, 血小板数である。その他, 必要に応じ日本臨床検査医学会で示した基本的検査(2)を適当な間隔で実施する。心毒性のある薬剤の場合は心電図や心エコー等の心機能検査, 血栓症を合併する可能性がある場合はD-ダイマー, フィブリン・モノマー, 可溶性フィブリンのいずれかを選択し経過観察する。

専門医にコンサルテーションするポイント

血液検査値異常を伴わない少量のM蛋白の場合には外来経過観察とするが, M蛋白が増加し, 骨痛, 貧血, 腎不全症状, 感染症, 汎血球減少, 高カルシウム血症を伴う場合は, 骨髄穿刺, 全身骨X線検査他, 特殊検査が必要なため, 直ちに

専門医にコンサルテーションする。

参考文献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編：疾病，傷害および死因統計分類提要ICD準拠．厚生統計協会，1993
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：国際疾病分類 - 腫瘍学 第3版．厚生統計協会，2003
- 3) Alexanian R, Weber D, Liu F : Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 123 : 108 ~ 113, 1999
- 4) 日本骨髄腫研究会編．多発性骨髄腫の診療指針 (第1版)．文光堂，2004
- 5) 村上博和：形質細胞腫瘍．新WHO分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態(木崎昌弘，押味和夫編)，東京：中外医学社，2004．p.131～157
- 6) The International Myeloma Working Group : Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Brit J Haematol 121 : 749 ~ 757, 2003
- 7) Durie GM, et al : Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 4 : 379 ~ 398, 2003
- 8) UK Myeloma Fourum and the Nordic Myeloma Study Group: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. International Myeloma Foundation(UK) Homepage. http://www.bcshguidelines.com/pdf/UKNordic_070705.pdf
- 9) Kyle RA, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 346 : 564 ~ 569, 2002
- 10) 国立がんセンター・ホームページ：多発性骨髄腫：形質細胞性腫瘍。
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pub/cancer/010216.html>
- 11) American Cancer Society Homepage:Learn about multiple myeloma.
http://www.cancer.org/docroot/lrn/lrn_0.asp
- 12) International Myeloma Foundation Homepage.
<http://www.myeloma.org/>
- 13) 日本骨髄腫患者の会・国際骨髄腫財団日本支部ホームページ
<http://www.myeloma.gr.jp/>