

39. 多発性骨髄腫および免疫増殖性新生物

桑 島 実

1992年に改定された International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) に準拠した「疾病、傷害および死因統計分類提要」(平成5年版)では多発性骨髄腫および免疫増殖性新生物は大きく2つに分類され、「多発性骨髄腫および悪性形質細胞腫瘍」に多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、形質細胞腫、髄外性、「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、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。

以上いずれの疾患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単クローン性免疫グロブリン異常症(monoclonal gammopathy, M蛋白血症)を示すことである。従ってここでは上記の各種疾患すべてを含む病態であるM蛋白血症の分類、診断基準、検査についてまとめる。

■M蛋白血症の分類

M蛋白血症は異常に増殖した1つのクローンの形質細胞あるいはB細胞から均一な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ないし3つの複数のクローン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)あるいは本態性M蛋白血症に大別することができる(表1)¹⁾。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。

■M蛋白血症の診断基準

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い。ここでは参考書等に比較的よく引用されている診断基準をまとめて示す(表2)^{2)~4)}。なお, M蛋白が検出されたとしても, 臨床症状や検査所見の異常(表3)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⁵⁾。後述する経過観察が肝要である。

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
髄内性
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)
または本態性M蛋白血症

*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 M蛋白血症の診断基準^{2)~4)}

I. 多発性骨髄腫	
大基準	
1. 組織生検で形質細胞腫	
2. 骨髄中の形質細胞>30%	
3. 血清電気泳動上のM蛋白 : IgG型>3.5g/dl, IgA型>2.0g/dl または尿電気泳動上のBence-Jones蛋白>1g/24時間 (アミロイドーシスを伴っていないこと)	
小基準	
1. 骨髄中の形質細胞10~30%	
2. M蛋白は存在するが大基準3の値以下	
3. 骨融解病変	
4. 正常免疫グロブリン量 : IgM<50mg/dl, IgA<100mg/dl またはIgG<600mg/dl	
骨髄腫の診断	
大基準1項目+小基準1項目(ただし大基準1+小基準1以外)以上, または小基準1+2を含む3項目以上	
II. 無症候性骨髄腫	
骨髄腫と診断できるが, 次の項目すべてを満たすもの	
1. 骨病変がないか, あっても限局性(3ヵ所以下)。圧迫骨折なし	
2. M蛋白量 : IgG型<7g/dl, IgA型<5g/dl	
3. 無症状で関連病変なし	
Karnofskyのperformance status>70%	
ヘモグロビン量>10g/dl	
血清カルシウム値正常	
血清クレアチニン値<3.0mg/dl	
感染なし	
III. くすぶり型骨髄腫	
無症候性骨髄腫と診断できるが, 次の2項目を満たすもの	
1. 骨病変がない	
2. 骨髄中の形質細胞 : 10~30%	
IV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	
または本態性M蛋白血症	
M蛋白血症を認めるが, 以下のすべての項目を満たすもの	
1. M蛋白量 : IgG型≤3.5g/dl, IgA型≤2.0g/dl, 尿Bence-Jones蛋白≤1g/24時間	
2. 骨髄中の形質細胞<10%	
3. 骨病変なし	
4. 無症状	

表3 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 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

■確定診断に要する検査とその進め方

基本的検査に加え基本的には、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またはデンストメトリー上の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電気泳動により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、免疫電気泳動を行う。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、米国ではM蛋白の検出と同定にセルロースアセテート膜電気泳動よりもアガロース・ゲルによる高分解能電気泳動、免疫電気泳動よりも免疫固定法(immunofixation)や毛細管電気泳動(capillary electrophoresis)による immunosubtraction が推奨されている⁶⁾。

注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。

注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。

注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。

注4) 免疫電気泳動 : M蛋白量が少ないときはM蛋白の種類判定が困難である。また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。

注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。

注6) 尿の蛋白分画・免疫電気泳動 : 蛋白の変性が少なく、濃縮した新鮮な起床第一尿が望ましい。尿蛋白量に応じ、25~50倍に濃縮し検査する。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・免疫電気泳動で確認する。

■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、毛細管電気泳動がいずれも1日以内、血清・尿免疫電気泳動が2~7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。

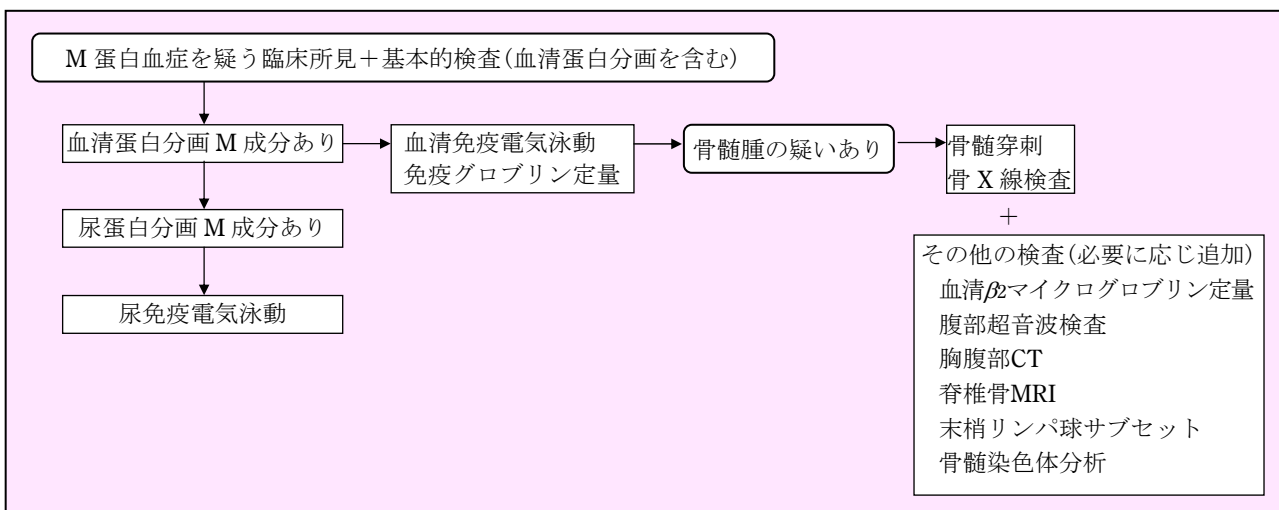


図1 M蛋白血症検査の進め方, 概要

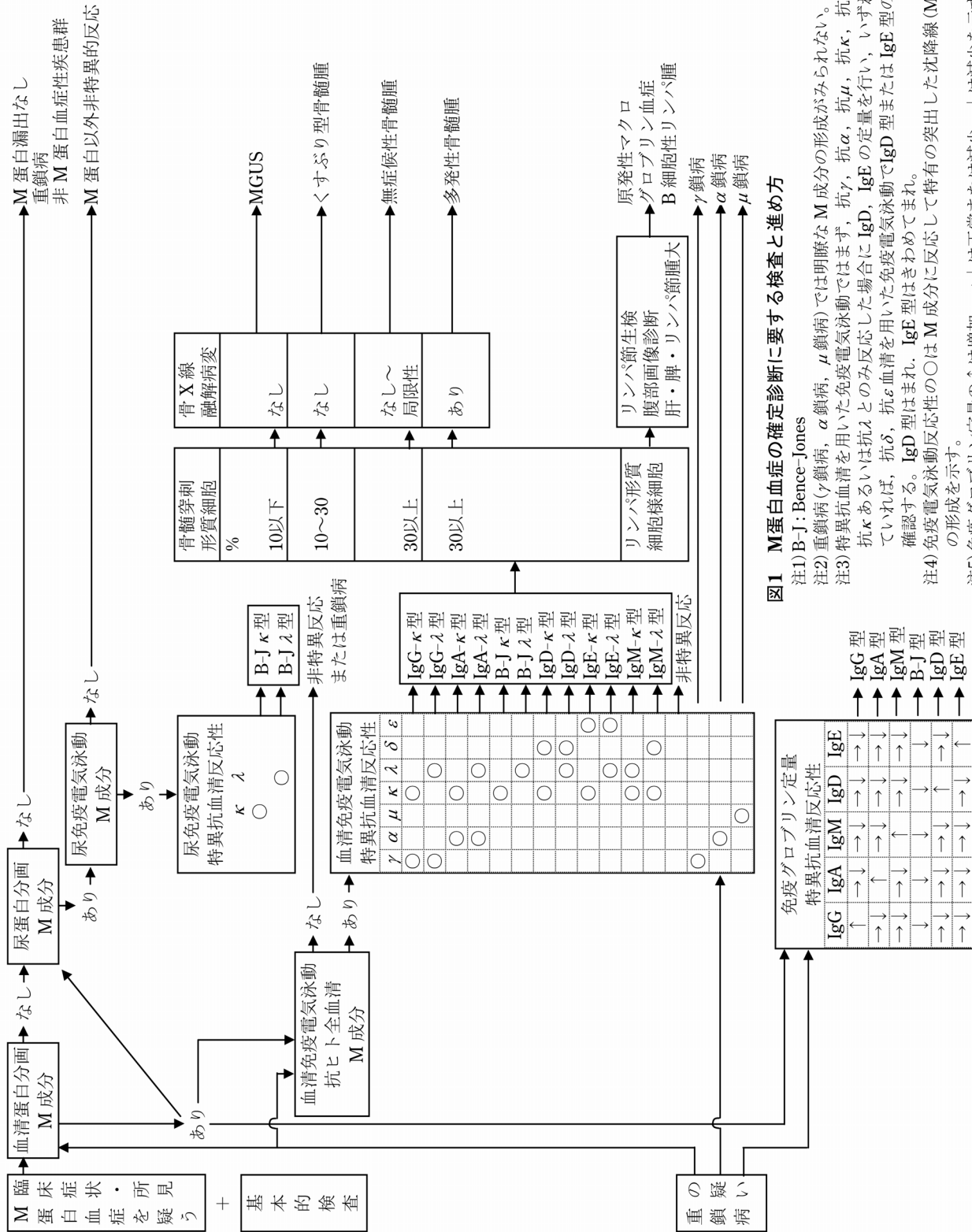


表4 M 蛋白血症経過観察のための検査

	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	2ヵ月	2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ヵ月	3ヵ月
血清蛋白分画	1週	1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1週	1ヵ月
血清免疫電気泳動	2週	2ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1年	2週	2ヵ月
血清免疫グロブリン定量	2週	2ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	1年	2週	2ヵ月
尿蛋白分画	2週	2ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	1年	1ヵ月**	3ヵ月**
尿免疫電気泳動	1ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	1年	2ヵ月**	6ヵ月**
血清β ₂ -ミクログロブリン定量	初診時	6ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	M蛋白増加時	初診時	M蛋白増加時
骨髄穿刺	1ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	M蛋白増加時	初診時	M蛋白増加時
骨放射線検査・MRI	2ヵ月	1年	1年	急性移行時	M蛋白増加時	—	—

注1) 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。

注2) *MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance, または本態性 M 蛋白血症

**Bence-Jones蛋白を伴っていないときは不要。

■経過観察のための検査・退院までに施行すべき検査

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, 血清β₂-ミクログロブリンに加え, 血清蛋白分画, 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, 経過観察のための免疫電気泳動については, 抗ヒト全血清を用いた沈降線に変化が見られなければ毎回, 高価な特異抗血清を用いる必要はない。

■入院適応のポイント

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, 多発性骨髄腫では骨痛などのため全身状態が低下したときには原則として入院加療する。

■外来診療への対応

多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症の急性期を除けば, 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 または本態性 M 蛋白血症症例は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⁷⁾。M 蛋白血症患者の診療録は10年以上, 保存しておいた方がよい。

■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 蛋白の場合は外

来経過観察とするが, 貧血, 血小板減少あるいは腎機能検査異常を伴い, M 蛋白血症の診断基準(表2)にあてはめ, M 蛋白量が多い場合, 骨髄穿刺など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) Alexanian R, Weber D, Liu F : Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 123 : 108~113, 1999
- 2) Foerster J, Paraskevas F : Multiple myeloma. Wintrobe's Clinical Hematology (Lee GR et al ed.), 10th ed. Williams & Wilkins, 1999. p2631~2680
- 3) Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein : Plasma cell myeloma. Williams Hema-tology (Beutler E et al ed.), 6th ed. McGraw-Hill, 2001. p1279~1304
- 4) 高橋 徹, 今井浩三 : IgG 型, IgA 型, B₂ 型骨髄腫. 別冊 日本臨床 領域別症候群 22 血液症候群 III : 403~407, 1998
- 5) UK Myeloma Forum ホームページ : Guideline on the diagnosis and management of multiple myeloma (<http://www.uk.mf.org.uk/guidelines/diagnosis.shtml>)
- 6) Kyle RA : Sequence of testing for monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 123 : 114~118, 1999
- 7) Kyle RA, et al : A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 346 : 564-569, 2002

(平成 15 年 7 月脱稿)