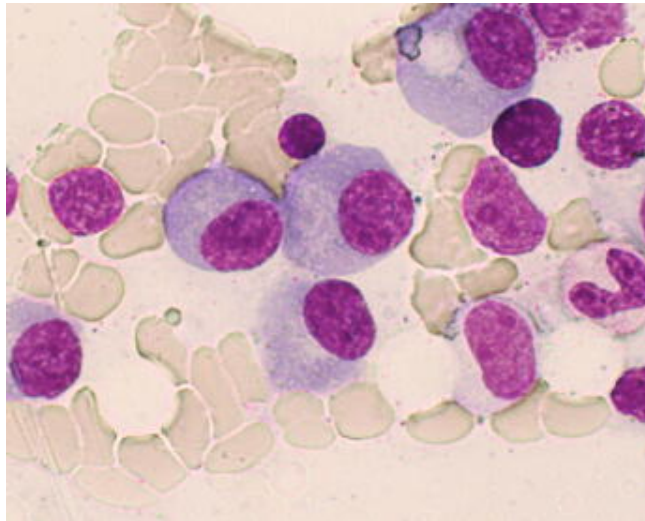


clinical question 2015年6月22日
J Hospitalist Network

多発性骨髄腫の診断



作成者：明石医療センター 筒泉 貴彦
監修：Mount Sinai Beth Israel 山田 悠史

分野：血液
テーマ：診断

症例

68歳日本人女性。1ヶ月前より緩徐に進行する倦怠感および食欲不振を認めていた。発熱、悪寒、喀痰、咳嗽、排尿時痛なし。右肩甲骨部位に疼痛を認めていたため鎮痛薬で様子を見ていた。体重減少も出現したため前医受診し、採血施行したところ貧血および腎機能障害を認めたため精査加療目的にて当院紹介受診となる。

検査：WBC 6800/ μ L 分画正常, Hb 10g/dl, MCV 92 fl, Plt 10万/L, 電解質正常, BUN 40mg/dl, Cre 2.8mg/dl, TP 8.2mg/dl, Alb 2.8mg/dl, Ca 7.0 mg/dl
尿定性：WBC陰性, 亜硝酸塩陰性, 蛋白陰性, 潜血陰性

Clinical Question

- 多発骨髄腫はどのような時に疑うか？
- 多発性骨髄腫の診断はどのようにしてなされるか？

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma

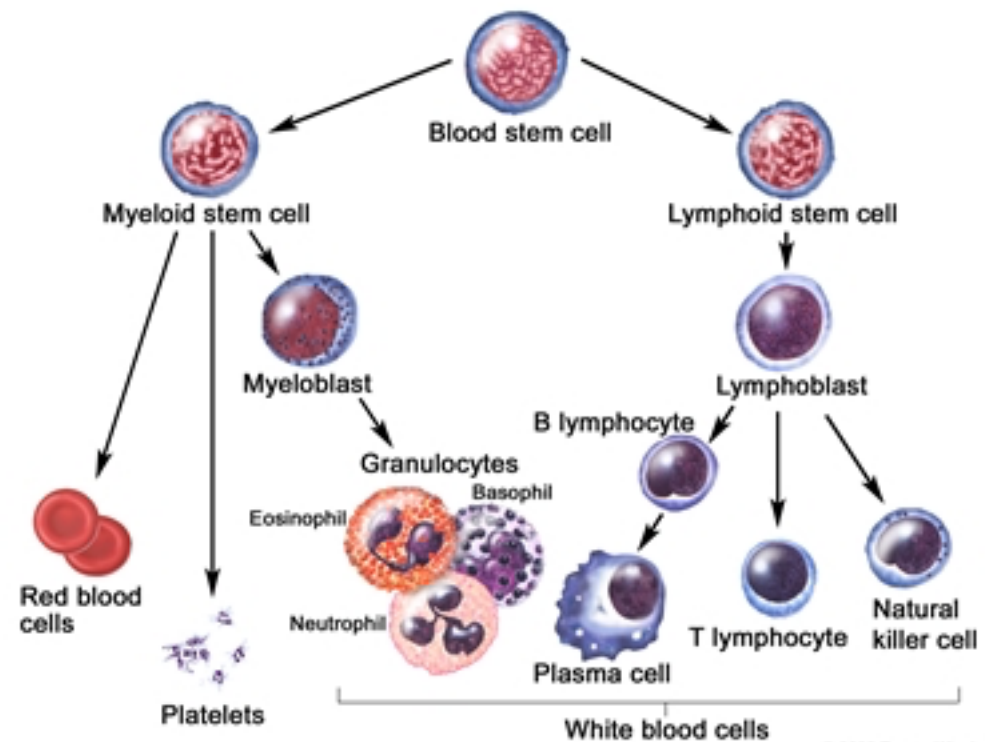
- 悪性形質細胞のクローン増殖性疾患
- 悪性疾患の1%、血液悪性疾患の13%を占める
- 自家幹細胞移植、抗癌剤の発達により予後の改善は認めているが依然として非常に不良

Smoldering myeloma, MGUS

- 形質細胞のクローン性増殖をみとめているものの症状がない(Smoldering myeloma)、クローン性増殖が顕著でない(MGUS)病態がある。
- 将来的に多発性骨髄腫に移行する可能性が高いためモニタリングが必要だがその時点での治療適応はない。

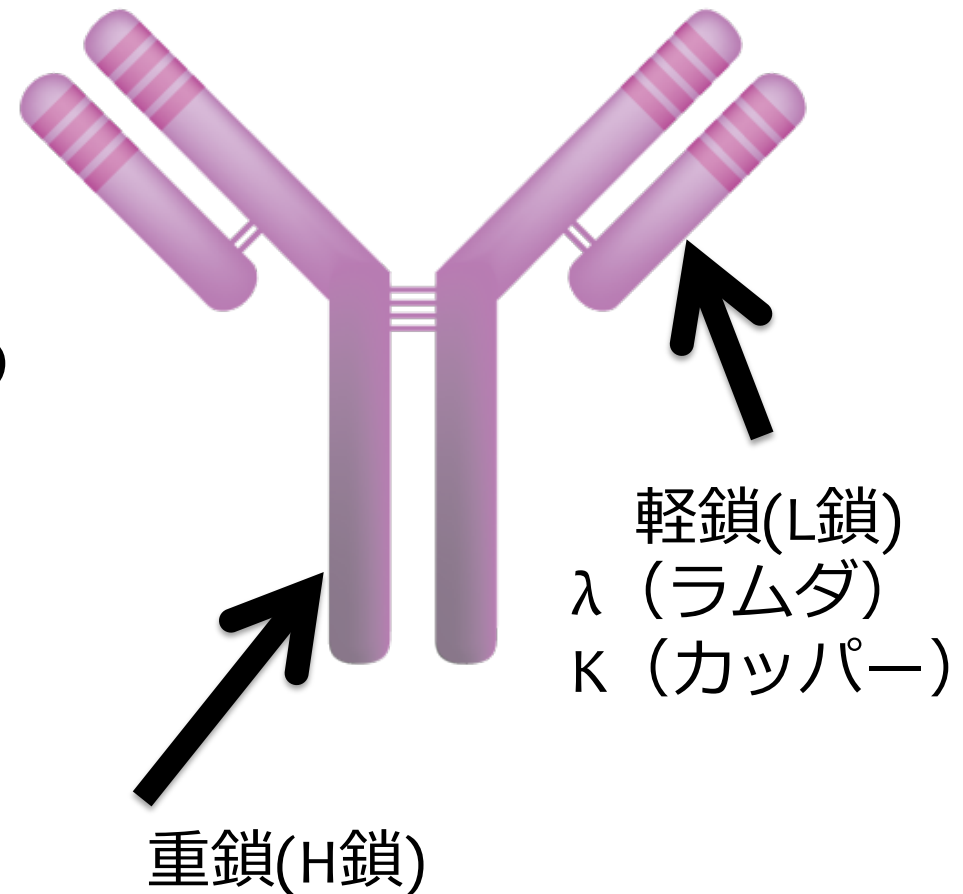
形質細胞

- B細胞が分化した細胞
- 免疫グロブリンの合成と分泌を行う



免疫グロブリン

- 1種類の重鎖、1種類の軽鎖で成り立つ
- IgM, IgA, IgG, IgE, IgD
- 1つの形質細胞は1種類の免疫グロブリンを産生する



γ (ガンマ : IgG), α (アルファ : IgA), μ (ミュー : IgM)
 δ (デルタ : IgD), ϵ (エプシロン : IgE)

多発性骨髄腫の診断

- 形質細胞の単クローン性増殖により特定の免疫グロブリンの増加が認められることが多い。
- 1つの免疫グロブリンが増殖するため1種類の重鎖および1種類の軽鎖が増殖する。
- 軽鎖のみ検出されることもある(Light chain myeloma)。
- 免疫グロブリンを分泌しない多発性骨髄腫も存在するため常に免疫グロブリンの増殖をきたすわけではない。

多発性骨髄腫の診断基準

- 骨髄もしくは髄外形質細胞腫より生検で10%以上のクローン性骨髄形質細胞を証明



下記を1つ以上満たす

- 形質細胞増殖異常に伴う臓器障害および症状
- 悪性を示唆するバイオマーカーの存在

形質細胞増殖異常に伴う臓器障害？



症状：CRAB



- Calcium 高カルシウム血症

Ca > 11mg/dl もしくは 正常上限より 1mg/dl 高い値

- Renal insufficiency 腎機能障害

CCr < 40ml/min または Cre > 2mg/dl

- Anemia 貧血

Hb < 10g/dl または 正常より 2g/dl 以上の低下

- Bone lesions 骨病変

骨XP, CT, PET-CTで指摘された1つ以上の骨融解像

診断時の症状で多いもの

- 貧血 73%
- 骨痛 58%
- クレアチニン上昇 48%
- 倦怠感、衰弱 32%
- 高カルシウム血症 28%
- 体重減少 24%

悪性を示唆するバイオマーカー

- クローン性骨髄形質細胞の比率 $\geq 60\%$
- 遊離軽鎖比 ($\kappa : \lambda$ もしくは $\lambda : \kappa$) ≥ 100
- MRIで2つ以上の局所病変の証明

これらの病態があれば短期間内に過去の診断基準でMMに移行しやすいことから症状が無くてもMMと診断し、加療することが推奨される。

Nat rev Clin Oncol 2012; 9: 494
NEJM 2011; 365: 474

多発性骨髄腫の分類

- 分泌型

各種検査において免疫グロブリンの単クローン性増殖を認める。

- 非分泌型

免疫グロブリンの増殖を証明できないが生検にて多発性骨髄腫に矛盾ない所見が得られている。

くすぶり型骨髄腫 Smoldering MM

診断基準

- 単クローン性蛋白(IgA, IgG) $\geq 30\text{g/L}$ もしくは尿中単クローン性蛋白 $\geq 500\text{mg/24時間}$
- 骨髄腫由来の症状やアミロイドーシスがない



- 骨髄内のクローン性形質細胞が10-60%

意味未確定の単クローン性高ガンマグロブリン血症

Monoclonal gammopathy of undetermined clinical significance (MGUS)

診断基準

- 血中単クローン性蛋白<30g/L



- 骨髄形質細胞<10%



- 骨髄腫由来の症状やアミロイドーシスがない

単クローン性グロブリン増殖の評価

- 総蛋白値とアルブミン値の乖離
- 免疫グロブリン
- 血清、尿中蛋白電気泳動 (SPEP, UPEP)
- 免疫固定 Immunofixation
- 遊離軽鎖分析 Free light chain assay

総蛋白値とアルブミン値の乖離

- 総蛋白(TP)=アルブミン(Alb)+グロブリン(Glb)
- 総蛋白の値と比較してアルブミンが低い場合はグロブリンが増殖する疾患の可能性を示唆する。
- ただし、特異的な検査ではなく乖離がなくても多発性骨髄腫は否定できない。
- 乖離があっても慢性炎症性疾患に伴うポリクローナルなグロブリンの増殖によることがある。

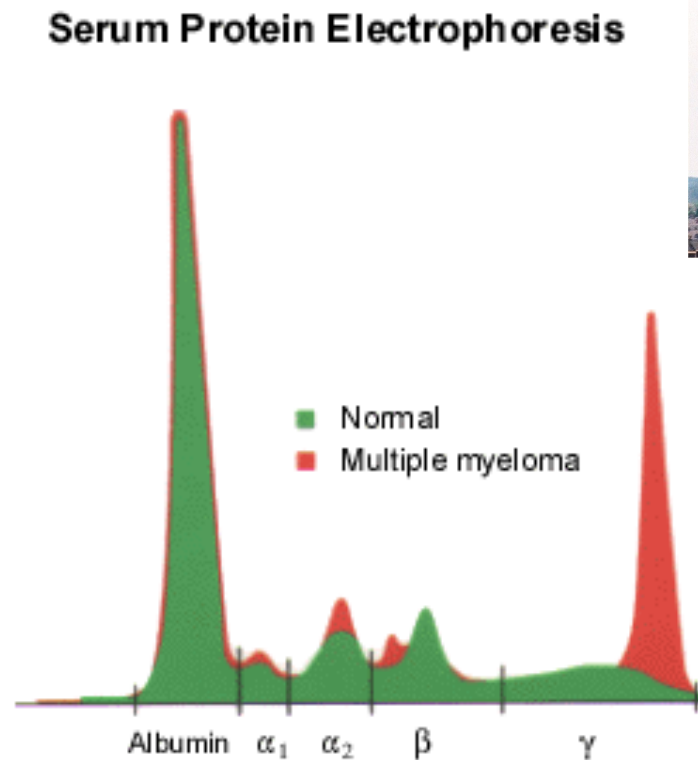
免疫グロブリン

- IgG, IgA, IgM, IgD, IgEの定量を測定できる。
- 各免疫グロブリンにはサブタイプが存在するため感染や炎症などで増殖するポリクローナルの免疫グロブリンとMMのモノクローナルの免疫グロブリンを鑑別することはできない。
- 安価で結果が迅速にしやすい。

血清蛋白電気泳動

Serum protein electrophoresis(SPEP)

- 電気泳動により蛋白をアルブミン, α_1 , α_2 , β , γ に分類する
- 主に γ に幅の短いスパイク(church spire: 尖塔様)が認められた際はモノクローナル蛋白(M蛋白)の存在を示唆する。 γ 以外の分画からM蛋白が検出されることもある。
- 幅の広いスパイクが認められた際はポリクローナル蛋白の可能性が高い。
- M蛋白の存在およびそのサイズを評価するための検査である。



尿中蛋白電気泳動

Urine protein electrophoresis(UPEP)

- 基本的にはSPEPと同等の検査だがベンス
ジョーンズ蛋白が尿中にてより検出されや
すい点、尿中蛋白を定量(24時間蓄尿)できる
点がSPEPと異なる。

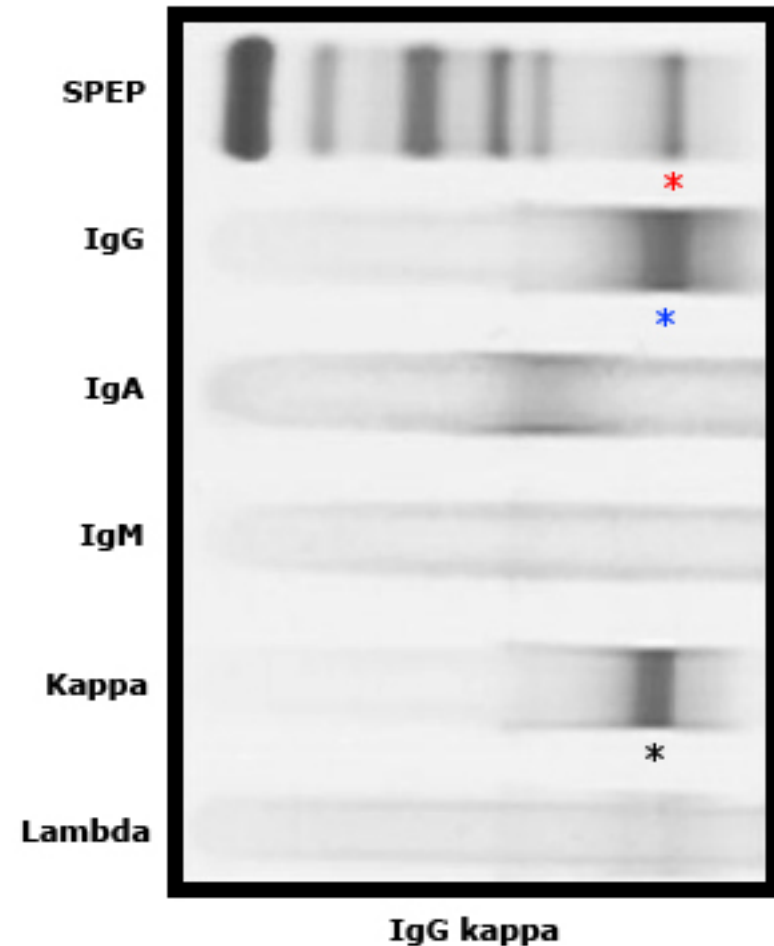
SPEP, UPEPの限界

- IgD, IgE産生MMはそのグロブリン量が少ないためSPEP, UPEPの両者においてピークをつくらないことがある。
- ポリクローナル蛋白も検出してしまう。
- モノクローナル蛋白の種類までは同定できない。

➡そのため免疫固定も一緒に提出する必要がある。

免疫固定 Immunofixation

- SPEP, UPEPで指摘したM蛋白がどの免疫グロブリン（正確には軽鎖、重鎖）の増殖に由来するかを検出する。
- 通常は1種類の重鎖, 1種類の軽鎖の増殖が検出される。
- サイズはわからない。



例：IgG-κ 型MM

免疫固定によるMMの分布

- IgG – 52 %
- IgA – 21 %
- 軽鎖のみ – 16%
- IgD – 2%
- 二峰性 – 2%
- IgM – 0.5%
- 未検出 – 6.5%

免疫グロブリンと免疫固定の違い

- 免疫グロブリンはそれぞれの定量を確認できるがモノクローナルかポリクローナルの鑑別はできない。そのため確定診断には使用できない。
- 確定診断後の治療効果判定として免疫グロブリンの絶対数を腫瘍マーカーのように使用することが推奨されている。

遊離軽鎖検査 Free light chain assay

- 血中の重鎖と結合していない軽鎖(κ , λ)を計測する。
- κ/λ 比(Free Light Chain ratio: FLC ratio)の正常値は 0.26-1.65 でありこの範囲外である場合は、いずれかの軽鎖が増殖していることを示唆する。
- 免疫固定より感度が通常高いが腎機能が悪い際は偽陽性をきたす事がある。
- FLC比が100以上の場合は2年以内に臓器症状を伴うことが高率に認められるので新基準ではMMと診断される。

単クローン性グロブリン(M蛋白)の評価 まとめ

- 総蛋白値とアルブミン値の乖離

あくまでスクリーニング程度。乖離がないこともある。

- 免疫グロブリン

各グロブリンの定量は測定できるが単クローン性は証明できない。治療効果判定には使用できる。

- 血清、尿中蛋白電気泳動 (SPEP, UPEP)

M蛋白の同定に利用できる。単独ではどの蛋白が上昇しているかわからない。MMでも上昇しないことがあることに注意。

- 免疫固定 Immunofixation

どのM蛋白が上昇しているかわかる。

- 遊離軽鎖分析 Free light chain assay

免疫固定でもわからない軽鎖の上昇を確認できる

どの検査単独でも完全にMMの除外は困難。検査前確率が高ければ全部行い、かつ骨髓検査も考慮する。

骨髓検査(骨髓穿刺・生検)

- コア生検で骨髓内形質細胞比をだす。
- 骨髓内病変がまばらであるためMMの診断基準を満たしていない場合は、別部位での再検査を検討する。
- 無症状でも形質細胞比が60%以上の場合は、2年以内の臓器障害をきたす可能性が高いため新しい診断基準上、MMと診断される。

診断的評価

- 詳細な病歴聴取、身体所見
- ルーチン：WBC, Hb, Hct, Plt, Na, K, Cl, BUN, Cre, Ca, SPEP/UPEP with immunofixation, quantification of serum/urine monoclonal protein, Free light chains
- 骨髄穿刺・生検：形態、細胞遺伝学的分析 (cytogenetic analysis)、染色体検査 (FISH)
- 画像：骨検索 XP必要に応じてMRI
- 予後評価：血清アルブミン、 β_2 マイクログロブリン、LDH

知って得するMMのあるある

- 定性尿検査ではベンスジョーンズ蛋白は検出されないので尿蛋白が陰性となることがある。MMによるネフローゼ症候群の時は蛋白陽性となる。
- MMにCaやIgGが増加している病態ではそれぞれが計測できない陽イオンとして存在するためアニオンギャップが低い(8~12以下)。

Take Home Message

- 多発性骨髄腫は診断が困難な症例も多く、疑うことが重要である。
- CRAB症状を見逃さない。
- 各種検査のメリット、デメリットを理解し診断につながるように使用する。

参考文献

- Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma: UPTODATE
- International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma Lancet Oncol 2014; 15: e538
- Diagnosis of smoldering multiple myeloma NEJM 2011; 365: 474
- Redefining myeloma Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 494
- Monoclonal gammopathy of Undetermined Significance NEJM 2006; 355: 2765
- Multiple myeloma NEJM 2011; 364: 1046
- Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma Mayo Clin Proc 2003; 78: 21