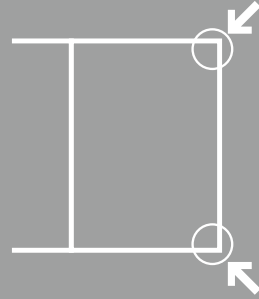
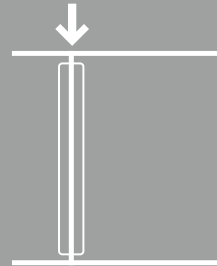


四隅 クリックでページ移動(全8ページ)



中央 クリックで全画面表示(再クリックで標準モードに復帰)



\* OS・ブラウザのバージョン等により機能が制限される場合があります。

# やさしい 血液疾患

第5版

NEW HORIZONS IN HEMATOLOGY

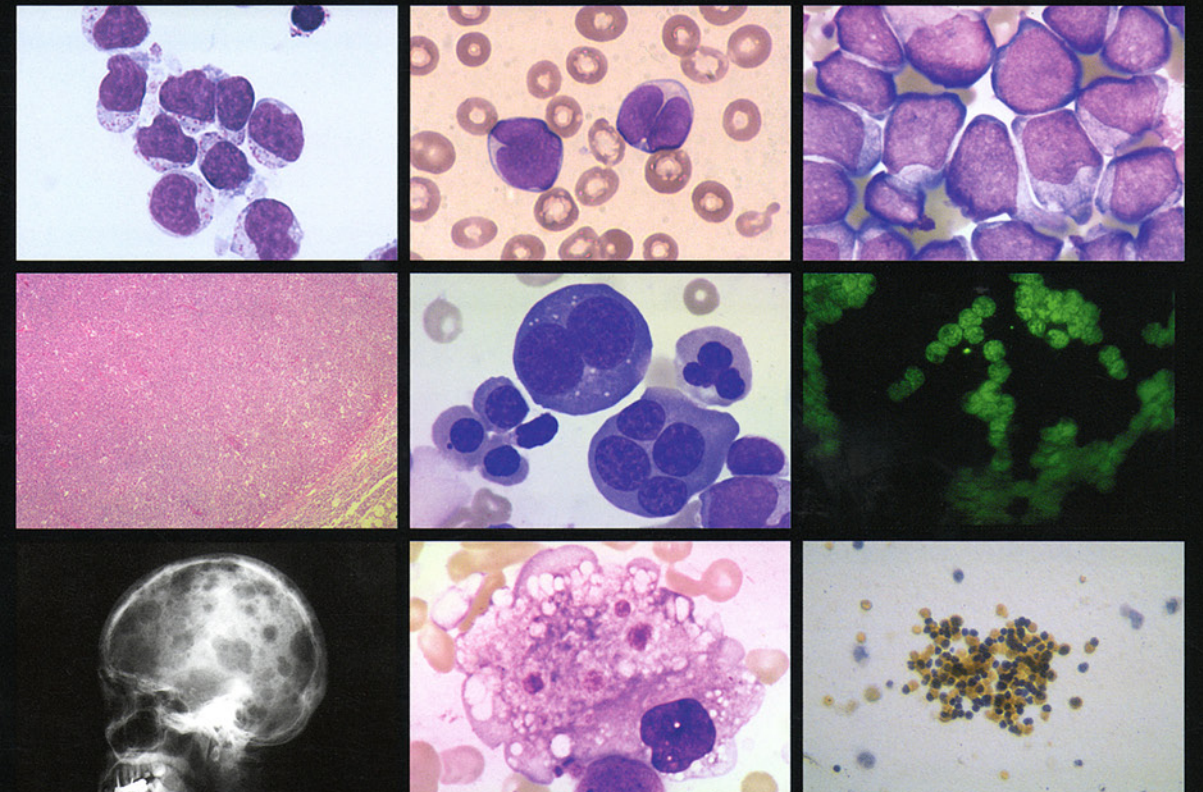


押味和夫  
Oshimi Kazuo

元順天堂大学血液内科教授/元東京女子医科大学血液内科教授

エーザイ・ボストン研究所顧問

Eisai Research Institute of Boston, Medical Research Advisor





▶ 免疫グロブリンにはIgG, IgA, IgM, IgD, IgEの5種類がある。

## 1 免疫グロブリンの異常をきたす疾患

免疫グロブリン〔ガンマ(γ)グロブリン〕にはIgG, IgA, IgM, IgD, IgEの5種類がある。血清中ではIgGが最も多く、IgEが最も少ない。5種類全部を合わせた量は血清中で0.7~1.7g/dLで、この値より多くても少なくとも異常である。単一の免疫グロブリンが異常の場合と、多種類の免疫グロブリンが異常の場合がある。

免疫グロブリンの異常は表35に示すように分類される。原発性の免疫グロブリンの低下は原発性免疫不全症でみられる。続発性の低下はネフローゼ症候群や副腎皮質ステロイドの長期大量投与、蛋白漏出性胃腸症などでみられる。

血清免疫グロブリン値の上昇は多クローン性と単クローン性に分けられる。1個の形質細胞は1種類の免疫グロブリンを産生する。もし単一の形質細胞が何回も分裂して増加すると、産生される免疫グロブリンも同一の免疫グロブリンで、これを単クローン性ガンマグロブリンまたはM蛋白と呼ぶ。このようなガンマグロブリンが増えた状態を単クローン性高ガンマグロブリン血症と呼ぶ。

単クローン性高ガンマグロブリン血症は悪性と良性に分けられる。悪性・良性とは免疫グロブリンを産生している細胞が悪性または良性の性状を示すという意味で、悪性の増加は多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症でみられる。良性または本態性の単クローン性高ガンマグロブリン血症は加齢や様々な疾患に伴ってみられる。

多クローン性高ガンマグロブリン血症は肝硬変、膠原病、慢性感染症、AIDS、

表 35 免疫グロブリン異常の分類

低下	原発性	原発性免疫不全症
	続発性	ネフローゼ症候群, 副腎皮質ステロイド投与, 蛋白漏出性胃腸症
増加	多クローン性	肝硬変, 膠原病, 慢性感染症, AIDS, 悪性腫瘍
	単クローン性	良性(本態性)
		悪性

▶ 増加している単クローン性のガンマグロブリンが骨髄腫細胞により産生されているのか、良性の形質細胞により産生されているのかの鑑別は重要である。

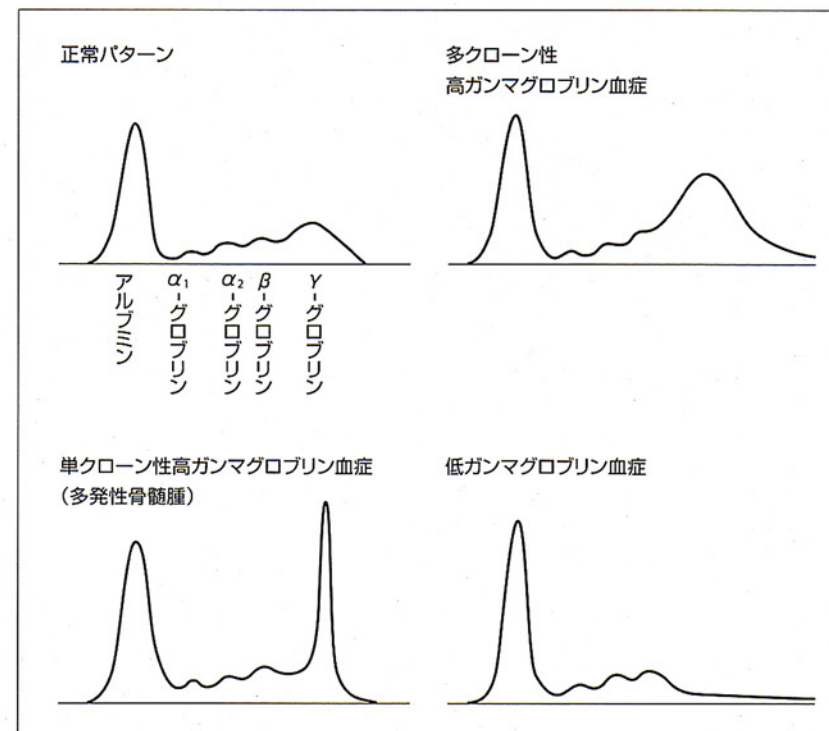


図 57 血清蛋白分画のパターン

悪性腫瘍などでみられる。代表的な血清蛋白分画パターンの異常を図57に示す。

増加している単クローン性のガンマグロブリンが骨髄腫細胞により産生されているのか、良性の形質細胞により産生されているのかの鑑別は重要である。もし悪性とすれば、時間の経過とともにM蛋白は増加し続けるが、良性の場合は増加しない。この点が最も大切な鑑別のポイントであるが、実際には経過を追う前に鑑別を求められることが多い。このような場合は表36に示すような点が鑑別の要点となる。

しかし実際には、経過をみないと良性か悪性かわからないM蛋白血症も多く、このようなときには、MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) という名称を用いている。



▶多発性骨髄腫は形質細胞の悪性腫瘍である。骨髄中の1個の形質細胞が無制限に増殖した結果、正常組織を破壊し、大量の単クローン性ガンマグロブリン(M蛋白)を分泌して正常組織に悪影響を及ぼしている状態である。

▶発症の初期には疲れやすい、だるい、体重が減る、感染を繰り返すなどの症状がみられ、続いて骨病変による骨痛(腰痛、肋骨痛など)が起こり、末期になると慢性腎不全の症状が出てくる。

表 36 骨髄腫と本態性単クローン性高ガンマグロブリン血症との鑑別

	多発性骨髄腫	本態性単クローン性高ガンマグロブリン血症
血清M蛋白	>2g/dL	<1g/dL
骨髄形質細胞	>10%, 非定型性	<5%, 成熟
骨破壊	+	-
貧血	+ <10g/dL	-
他の免疫グロブリン	↓↓	→~↑
Bence Jones蛋白	+~-	-

表 37 骨髄腫の分類

① 孤立性骨髄腫
② 多発性骨髄腫
③ びまん性骨髄腫
④ 形質細胞性白血病
⑤ 髄外性形質細胞腫

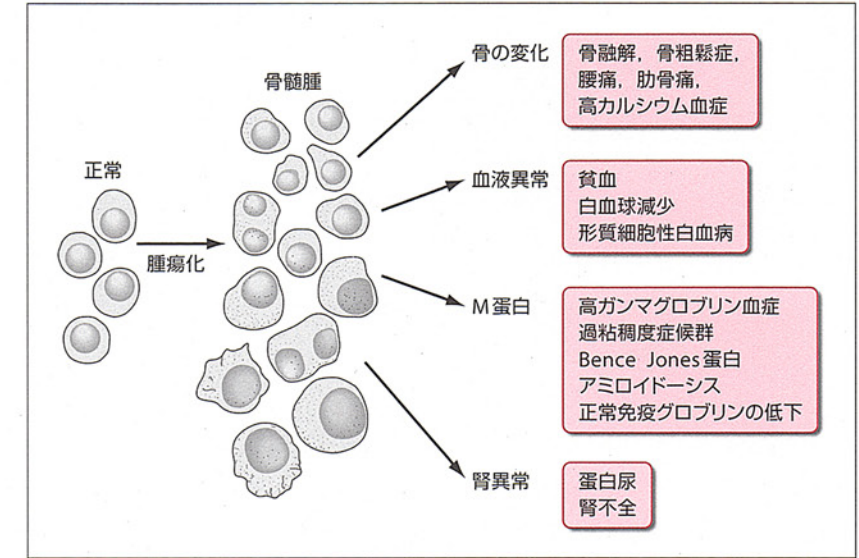


図 58 骨髄腫の病態

## 2 多発性骨髄腫

### ① 多発性骨髄腫とは

多発性骨髄腫は形質細胞の悪性腫瘍である。骨髄中の1個の形質細胞が無制限に増殖した結果、正常組織を破壊し、大量の単クローン性ガンマグロブリン(M蛋白)を分泌して正常組織に悪影響を及ぼしている状態である。

表37に示すように5種類の骨髄腫があるが、この中で多発性骨髄腫の頻度が圧倒的に高く、したがって多発性骨髄腫が全体を代表する病名として用いられることが多い。

わが国では人口10万人当たり0.88人の死亡率で、欧米諸国の1~3人に比べるとやや低い。40歳以後に多くなり、60歳代後半に最も多い。男が女よりもやや多い。米国黒人の罹患率は、10万人当たり12人と異常に高い。

### ② 病態

#### 1) 臨床症状

発症の初期には疲れやすい、だるい、体重が減る、感染を繰り返すなどの症状がみられ、続いて骨病変による骨痛(腰痛、肋骨痛など)が起こり、末期になると慢性腎不全の症状が出てくる。

このような病態は増殖する骨髄腫細胞の浸潤による症状と、骨髄腫細胞が産生するM蛋白による症状に分けて整理すると理解しやすい(図58)。骨髄腫細胞が骨髄中で増殖すると骨はもろくなり骨痛が起こり、融解してしまう(口絵17-写真60)。骨の融解病変は実際には骨髄腫細胞の直接浸潤によるのではなく、骨髄腫細胞が出すRANKL, TNF, リンフォトキシンなどが破骨細胞を活性化し、骨を再吸収するために起こる。骨髄腫細胞から出るDkk-1, IL-3, HGFなどが造骨細胞の働きを抑制することで骨破壊を助長している。

腫瘍細胞の増殖により正常造血能は抑制される。したがって感染が起きやすくなる。正常ガンマグロブリンがつくられにくくなることも感染を起こしやすくしている。M蛋白が著しく増加すると血清の粘稠度が増し、過粘稠度症候群が起こる。これは特にIgMの増加(原発性マクログロブリン血症)で起こり



▶ 残念ながら Bence Jones 型骨髄腫を知らない医師が多い。

やすい。免疫グロブリンのL鎖のほうがH鎖よりも多く産生されるため、L鎖の単体または二量体は腎の糸球体を通過し、尿中に排泄される。これがBence Jones (ベンスジョンズ) 蛋白である。Bence Jones 蛋白が腎の尿細管に沈着すると腎障害を起こす。

腎障害は、M蛋白による粘稠度増加をもたらす血流障害、尿酸やカルシウムの沈着、アミロイドーシスでも起こる。抗菌薬や鎮痛剤などの過剰投与は、腎障害を悪化させる要因となる。骨髄腫に合併するアミロイドーシスは、免疫グロブリンのL鎖が変性したアミロイドから成る。

## 2) 検査所見

骨髄の形質細胞は増加している(口絵17-写真61)。正常の形質細胞と異なり、幼若な形態のものや2核の細胞などをみる。血算では、貧血、白血球減少、血小板減少をみる。骨髄腫細胞が末梢血液中で増加していることもある。血中のガンマグロブリンはM蛋白のために増加している。しかしL鎖だけを産生する骨髄腫(Bence Jones型)では血中ガンマグロブリンは低下している。

残念ながら Bence Jones 型骨髄腫を知らない医師が多い。Bence Jones 型骨髄腫では、他の骨髄腫と違って血液中にM蛋白が見出されずガンマグロブリン量も減少している。尿の免疫電気泳動を行わないと骨髄腫が発見されず、専門医に紹介される頃には病期が進んでいることが多い。血清ガンマグロブリン値が低下している高齢者をみたら、Bence Jones 型骨髄腫を積極的に疑う必要がある。低ガンマグロブリン血症に貧血と腰痛を合併していれば、多発性骨髄腫の疑いはなお強くなる。Bence Jones 型の骨髄腫ではなく他の骨髄腫でも、尿に Bence Jones 蛋白を認めることが多い。

Bence Jones 蛋白は50~60℃の加熱で白濁し、煮沸によって再溶解するという特徴を持つ。1845年イギリスで最初に記載された骨髄腫患者の尿を調べた医師・病理化学者の Henry Bence Jones (進化論を発表したダーウィンの主治医) が特異な蛋白として発表したことに因んでいる。

余談になるが、Bence はミドルネームだろうか、ファミリーネームだろうか。Bence と Jones の間にハイフンはない。最初、患者の尿に異常を発見した医師は William Macintyre で、この患者の尿を Bence Jones に送ったときの手紙には、Dear Doctor Jones と書いてある。しかしいろんな資料から判断する

▶ 1万人以上の患者データを基にした最近の調査で、予後を左右する重要な因子が血清の $\beta_2$ ミクログロブリン値とアルブミン値であることがわかった。

と、ファミリーネームのようだ。今もロンドンの南 Tooting にあるセント・ジョージ病院には Bence Jones 病棟が残っているという。

## 3 原因

最初の遺伝子異常は、リンパ節で起こるらしい。半数近い患者で14番目の染色体の免疫グロブリンの重鎖IgHと他の染色体との相互転座がみられる。相手方の遺伝子は、11q13染色体の *CYCLIN D1*、6p21染色体の *CYCLIN D3*、4p16染色体の *FGFR3* などである。これらの遺伝子との融合の結果、細胞周期に影響が及ぶとかの異常が起こる。しかし残りの半分以上の患者では奇数番号の染色体3、5、7、9、15、19、21のいずれかの数が3本になっていることが多い。このトリソミーを示す患者は予後がいいが、でもトリソミーが何を意味するのかははっきりしない。

第2段階の遺伝子異常は、形質細胞が骨髄内に入った後で起きるようだ。この異常も様々で、がん抑制遺伝子 *TP53* の欠失とか、*C-MYC* の異常発現とかがある。このような2段階の遺伝子変化を経て発症するらしい。NF- $\kappa$ Bの上流にある蛋白の遺伝子突然変異で転写因子NF- $\kappa$ Bが活性化されているという指摘もある。NF- $\kappa$ Bは、細胞の増殖やアポトーシス抑制に重要である。*IRF4* (*MUM1*) という形質細胞への分化に重要な転写因子が異常発現していて、この転写因子活性を抑えると骨髄腫細胞の増殖が止まるという実験結果も発表されている。

さらに、骨髄腫細胞の増殖には、骨髄の微小環境、つまり骨髄内の骨髄腫細胞と周囲の細胞との相互関係も重要である。周囲の細胞が出すIL-6などの物質が骨髄腫細胞を刺激し、増殖させる。一方、骨髄腫細胞は周囲の細胞を刺激してさらに自分自身の増殖を促進させるような働きをする。周囲の血管からの栄養補給も重要である。このような悪循環を断ち切るのも治療法として考えられる。

## 4 予後

1万人以上の患者データを基にした最近の調査で、予後を左右する重要な因子が血清の $\beta_2$ ミクログロブリン値とアルブミン値であることがわかった。血清 $\beta_2$ ミクログロブリン値が高くアルブミン値が低いと予後が悪い。これを基に国際病期分類がつくられた。具体的な数値と生存期間を表38に示す。65歳未満とそれ以上では予後が異なる(図59)。 $\beta_2$ ミクログロブリンは、腫瘍細胞



▶血清アルブミン値が低いと予後が悪いのは、おそらく骨髄で産生されるIL-6が肝臓のアルブミン産生を抑えるためであろう。でも理由ははっきりしない。

表 38 血清 $\beta_2$ ミクログロブリン値とアルブミン値による国際病期分類

病期	$\beta_2$ ミクログロブリン	アルブミン	平均生存期間
I期	< 3.5mg/L	かつ $\geq 3.5g/L$	62カ月
II期	第I病期と第III病期以外		44カ月
III期	$\geq 5.5mg/L$	—	29カ月

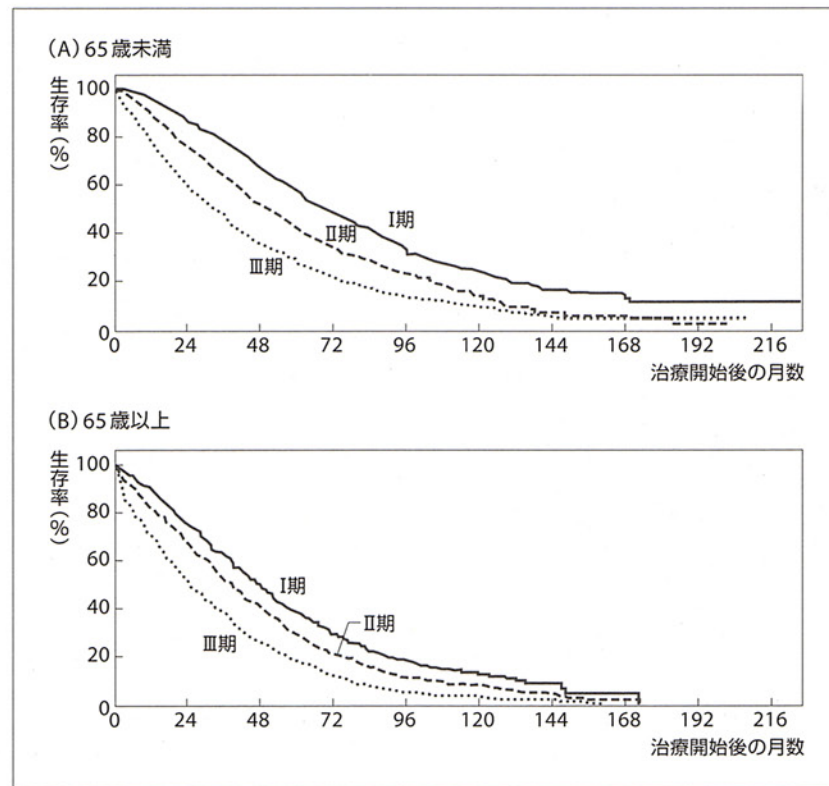


図 59 国際病期分類による年齢別予後

から流れ出るし、腎機能が悪くなると排泄されなくなる。他に未知の機序があるかもしれないが、この値が高いと予後が悪いのはわかる。血清アルブミン値が低いと予後が悪いのは、おそらく骨髄で産生されるIL-6が肝臓のアルブミン産生を抑えるためであろう。でも理由ははっきりしない。

▶最近マスコミでも話題になったが、サリドマイドが有望である。

## 5 治療

- ① 骨髄腫細胞の根絶
- ② 合併症の治療, 予防

治療は①と②よりなる。骨髄腫細胞の根絶をめざして、化学療法を行う。以前から、アルキル化剤のひとつであるメルファランと副腎皮質ステロイドの大量間欠療法が行われてきたが、治療成績が芳しくなく、最近では他のアルキル化剤やビンクリスチン、ドキソルビシン、大量ステロイドなどを併用するような治療法が広く行われている。インターフェロンも一部の患者に有効である。

治療で1/3~1/2の患者は良くなるが、完全寛解に入るのは少ない。部分寛解または完全寛解の期間は数月から数年で、その後徐々に悪化する。中には、急激に悪化して、白血病のような病態になることもある。治療に反応する患者のほうが予後が良い。

低悪性度の悪性リンパ腫や慢性の白血病も同じだが、ゆっくりと増殖するような腫瘍とか細胞が死なないで蓄積していくような腫瘍を、通常の化学療法で根絶するのは難しい。

最近マスコミでも話題になったが、サリドマイドが有望である。単剤での奏効率は30%前後で、進行が防げた症例を入れると70~80%になる。しかし、サリドマイドはアザラシ肢症などの重篤な胎児成長障害を引き起こすために、妊婦の使用は厳禁される。さらに、妊娠可能な女性とそのパートナーが服用するときは確実な避妊が必要である。

近年使われるようになったボルテゾミブは、プロテアソームを阻害する。NF- $\kappa$ BにI $\kappa$ Bが結合するとNF- $\kappa$ Bの作用は抑えられる。I $\kappa$ Bはプロテアソームで分解される。そこで、ボルテゾミブでプロテアソームの働きを抑えてI $\kappa$ Bの分解を防ぎI $\kappa$ BをNF- $\kappa$ Bに結合させたままにしておくとNF- $\kappa$ Bは機能しない、というのがボルテゾミブの作用機序である。単剤では20%前後の奏効率、デキサメサゾンと併用すると40数%の奏効率が得られる。

日本ではまだ認可されていないが、サリドマイドの副作用を減らす目的でつくられたサリドマイド誘導体、レナリドマイドも効果がある。デキサメサゾンまたはメルファラン+プレドニゾンとの併用で80%前後の奏効率が得られる。