

令和4年2月3日with トコロん



骨髄腫の検査の読み解き方 ~症例を交えて~



なんてんクリニック
院長 堀内俊克



自己紹介

堀内 俊克(ほりうち としかつ)

日本血液学会認定血液専門医、日本輸血・細胞治療学会認定医、
日本内科学会認定総合内科専門医、産業医

出身:大阪府堺市

平成22年3月 防衛医科大学校 卒

平成22年5月 防衛医科大学校病院と自衛隊中央病院

～24年5月 で主に研修医

平成24年6月 防衛医大血液内科と自衛隊の仕事を兼務

～29年8月

平成29年9月 入間川病院内科常勤医師

兼 防衛医大血液内科非常勤務医(毎週金曜外来担当)

平成31年4月 入間川病院血液内科部長に就任

兼 防衛医大血液内科非常勤務医 (毎週金曜外来担当)

平成31年4月 入間川病院血液内科部長に就任

兼 防衛医大血液内科非常勤務医 (毎週金曜外来担当)

令和3年11月 なんてんクリニック開院、院長に就任

兼 入間川病院非常勤務医、防衛医大血液内科非常勤務医



なんてんクリニックの多発性骨髄腫の症例

防衛医大病院、入間川病院と連携しながら
多発性骨髄腫を61症例くらいを治療していきます。
weekly Bd療法8例、BLd lite療法11例、サリドマイド療法1例、
レナリドミド単剤療法2例、LD療法5例、PomD療法6例、IxaLd療法3例、
ELd療法6例、EPomD療法7例、DLd療法7例、weekly Kd療法2例、
IsaPomD療法3例などを行っています。



なんてんクリニック

2021年11月1日に開院

埼玉県狭山市

狭山市駅から徒歩9分

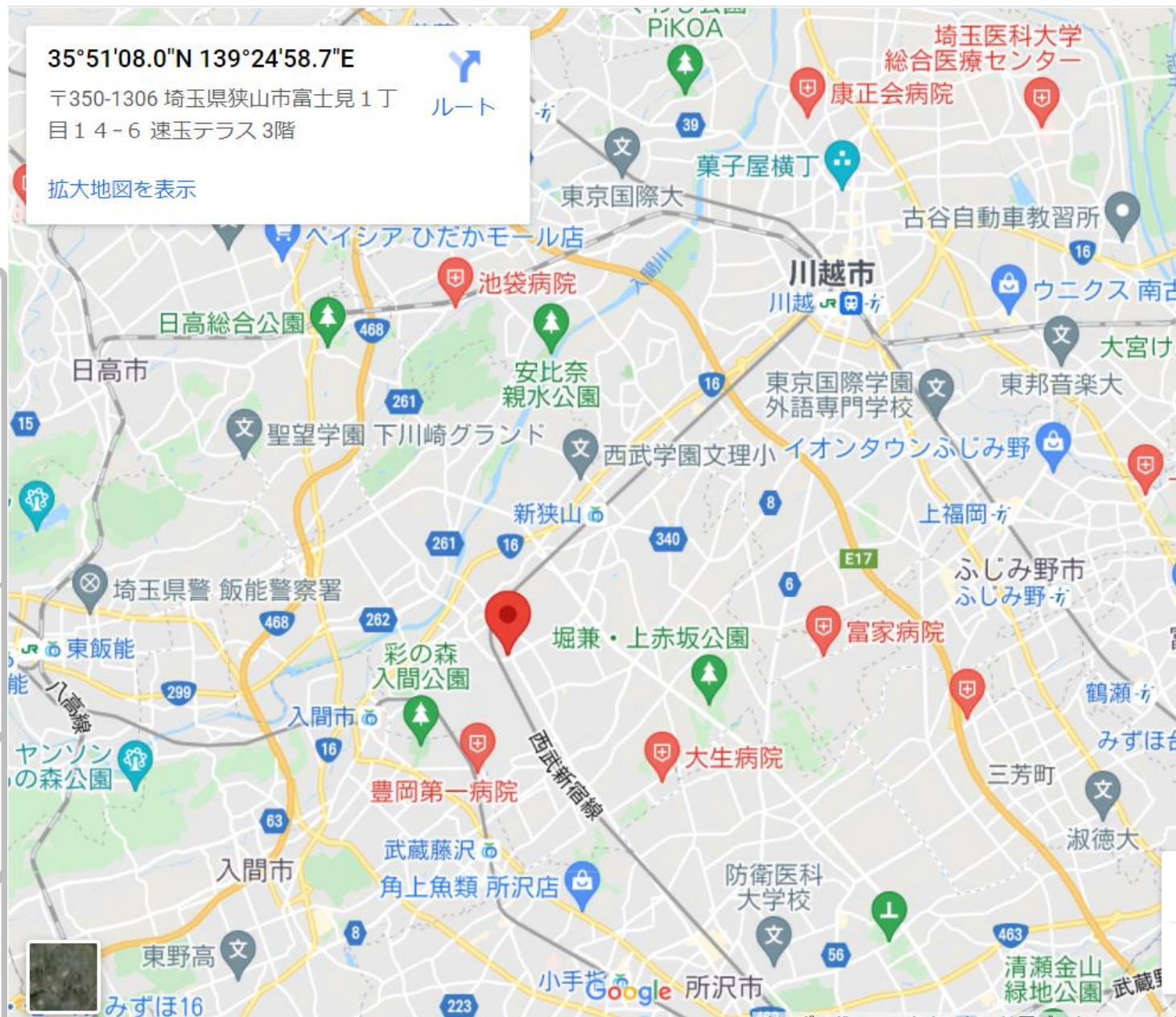
バス停(狭山郵便局)徒歩1分

共有無料駐車場16台

3階ワンフロア



アクセス





なんてん
クリニック

多機能し
候館室



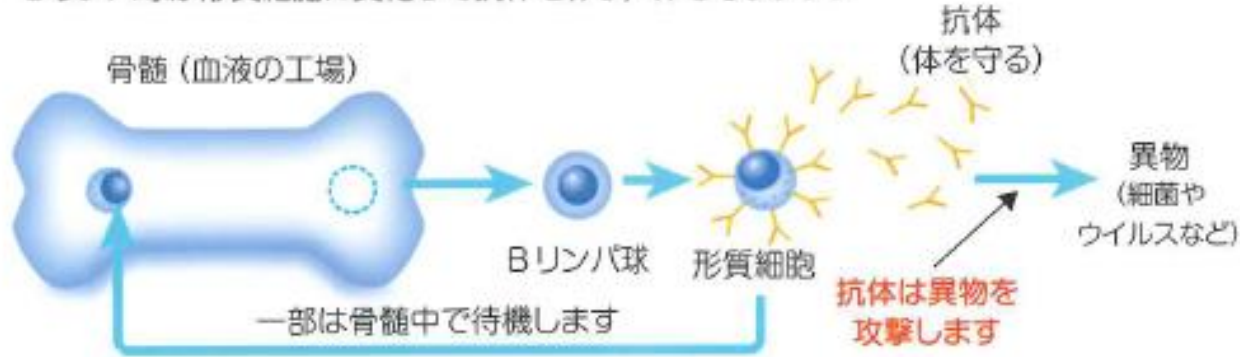


- 原因
- 症状
- 検査
- 重症度
- 治療の流れ
- 個人的治療スキーム
- IgGの推移の解釈
- 蛋白分画には注意が必要
- 遊離κλ比は万能か？

原因

正常な形質細胞の働き

Bリンパ球が形質細胞に変化して抗体を作り、体を守ります。



多発性骨髄腫の場合

Bリンパ球が骨髄腫細胞に変化してM蛋白を作り、さまざまな症状を引き起こします。



骨髓中の形質細胞は通常1%程度
多発性骨髄腫は10~50%にもなる。
多発性骨髄腫は形質細胞が「がん」
になった状態。

2つの核になったり、通常と大きさが
違ったりする。

役立たずの抗体(M蛋白; IgG, IgA)あ
るいは軽鎖のベンス・ジョーンズ蛋白
を大量につくってしまう。

抗体には標識(κ: カッパ、λ: ラムダ)
があり、通常同じくらいの割合(1:1)
だけど

ひとつの細胞が「がん」になってつく
るので偏りがでてくる。

骨髓腫診断事象 (MDE; Myeloma-defining events)

形質細胞腫瘍に起因する下記の臓器障害 (end organ damage)

1. **C**alcium elevation 高カルシウム血症
血清Ca > 11mg/dLまたは正常上限値よりも1mg/dLを超えて増加
2. **R**enal dysfunction 腎不全
CrCl < 40mL/minまたは血清Cr > 2.0mg/dL
3. **A**nemia 貧血
ヘモグロビン値 < 10g/dLまたは正常下限値よりも2g/dLを超えて低下
4. **B**one disease 骨病変
1つ以上の病変を骨X線, CTまたはPET-CT検査で認める

症状 血液に関連した障害

骨髄において骨髄腫細胞が増えて、正常造血をする部分が減り、赤血球、血小板、白血球が減少する。

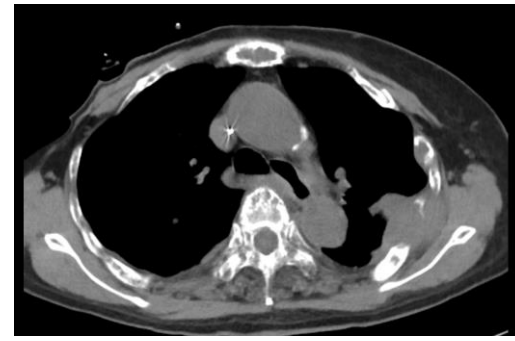
貧血:めまい、倦怠感、息切れ

血小板減少:皮下出血、鼻出血、口腔内出血

白血球減少:正常な抗体が減少することも影響する。

肺炎といった感染症、特に風邪症候群が多い。

症状 骨の障害



破骨細胞が活性化し、造骨細胞が抑制される。

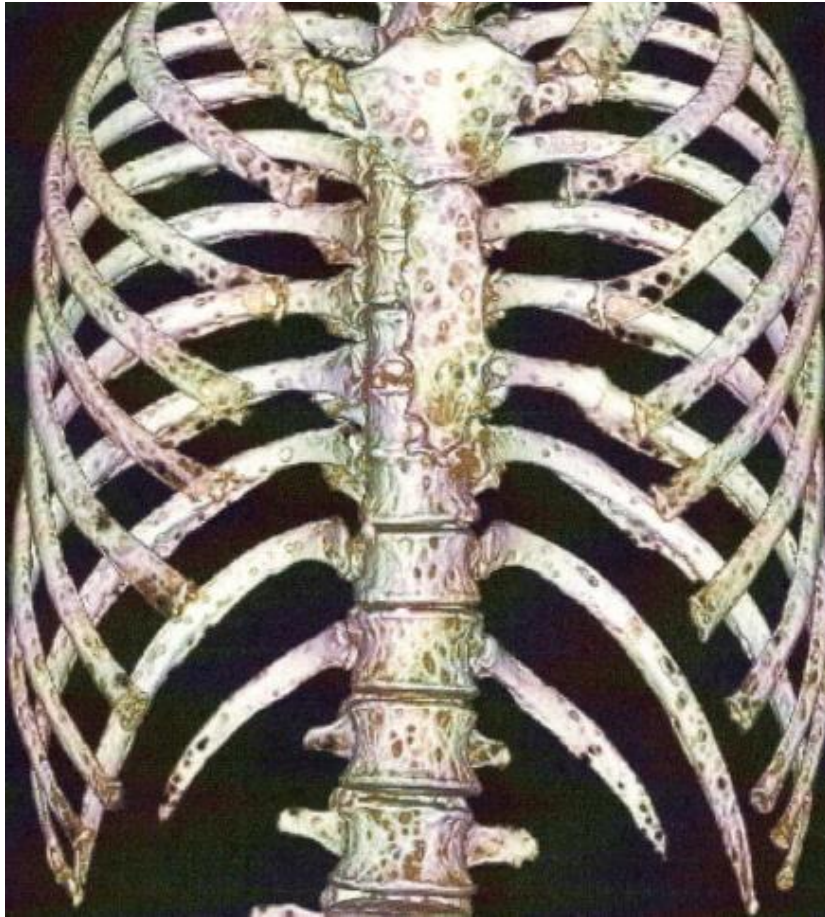
骨が溶けて、もろくなる。

骨折（腰椎圧迫骨折が多い）

骨が溶けて、Caが血中に流れ込む

高Ca血症（口が渇く、ぼーとする）





骨打ち抜き像
punched out lesion

症状 M蛋白による障害

腎臓にM蛋白が沈着し、腎機能低下し、浮腫む

血液粘度があがり、過粘稠度症候群を起こし、頭痛や目が見えにくくなる。

心臓や神経や消化管にも沈着して障害を起こす。

アミロイドーシス（不整脈、手足の痺れ、下痢）

多発性骨髄腫の初発時の血液検査

TP(総蛋白)	6.5 ~ 8.2	10.3	H
ALB(アルブミン)	3.7 ~ 5.5	3.4	L
A/G	1.30~2.00	0.49	L
Ig-G	820 ~ 1740	4712	H
Ig-A	90 ~ 400	27	L
Ig-M	31 ~ 200	12	L
β 2MG-血清	0.9~2.0	2.7	H
WBC(白血球数)	35 ~ 97	66	
RBC(赤血球数)	438 ~ 577	295	L
Hb(ヘモグロビン)	13.6 ~ 18.3	10.0	L \oplus
PLT(血小板)	14.0 ~ 37.9	27.5	
Ca(カルシウム)	8.6 ~ 10.2	10.5	H
κ/λ 比	0.26~1.65	40.36	H
遊離L鎖 κ	3.3~19.4	88.8	H
遊離L鎖 λ	5.7~26.3	2.2	L

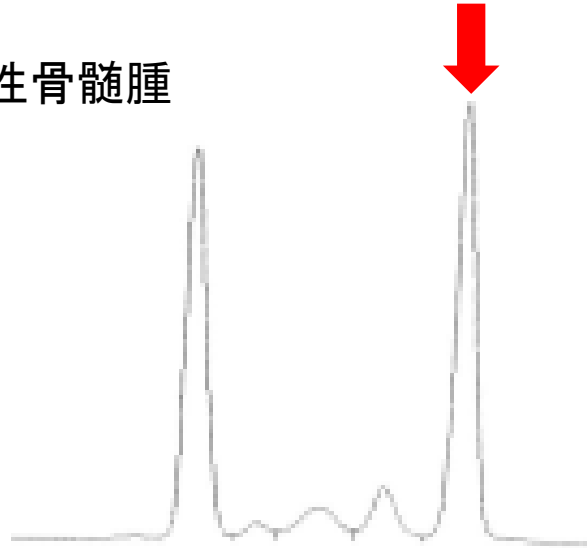
検査する代表的な項目

項目	検査から分かること	多発性骨髄腫では
アルブミン	血液中のタンパクの量	低くなる
ヘモグロビン	貧血状態	低くなる
血清クレアチン	腎障害の程度	高くなる
血清カルシウム	骨から溶け出しているカルシウムの量	高くなる
ベータ2ミクログロブリン	骨髄腫細胞の活動	高くなる

血液像で連鎖形成を認める

蛋白分画

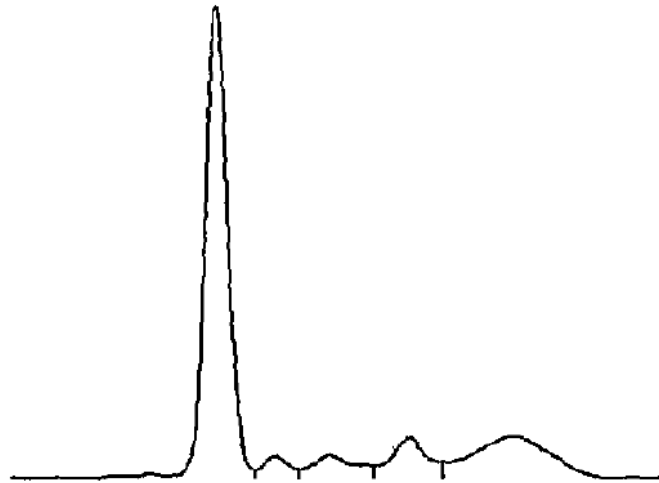
多発性骨髄腫



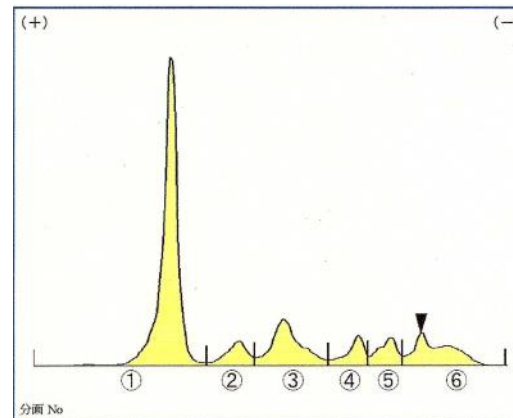
β から γ 領域にM蛋白としてピークを認める

通常BJP型のみは検出されないが、量が多いと下のよう
に検出されることもある

正常

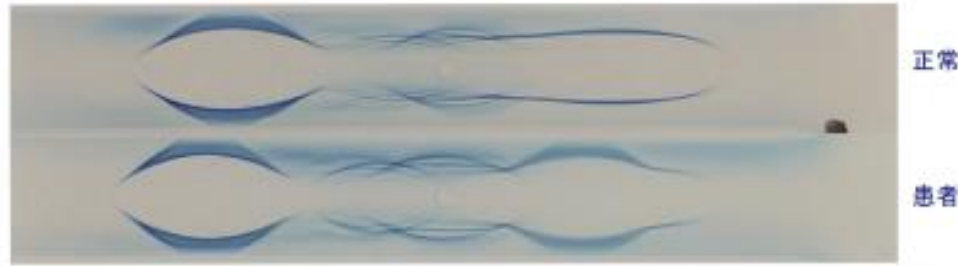


多発性骨髄腫 BJP型(まれな症例)



免疫電気泳動

抗ヒト全血清



蛋白増減表

	減少	正常	増加
ProAlbumin	++++		
Albumin	++++		
α_1 -Antitrypsin	++++		
α_2 -Macroglobulin	++++		
Geruloplasmin	++++		
Haptoglobin	++++		
Hemopexin	++++		
Transferrin	++++		
C3	++++		
IgG			*****
IgA			
IgM			

抗特異血清



この泳動パターンから以下のような病態が考えられます

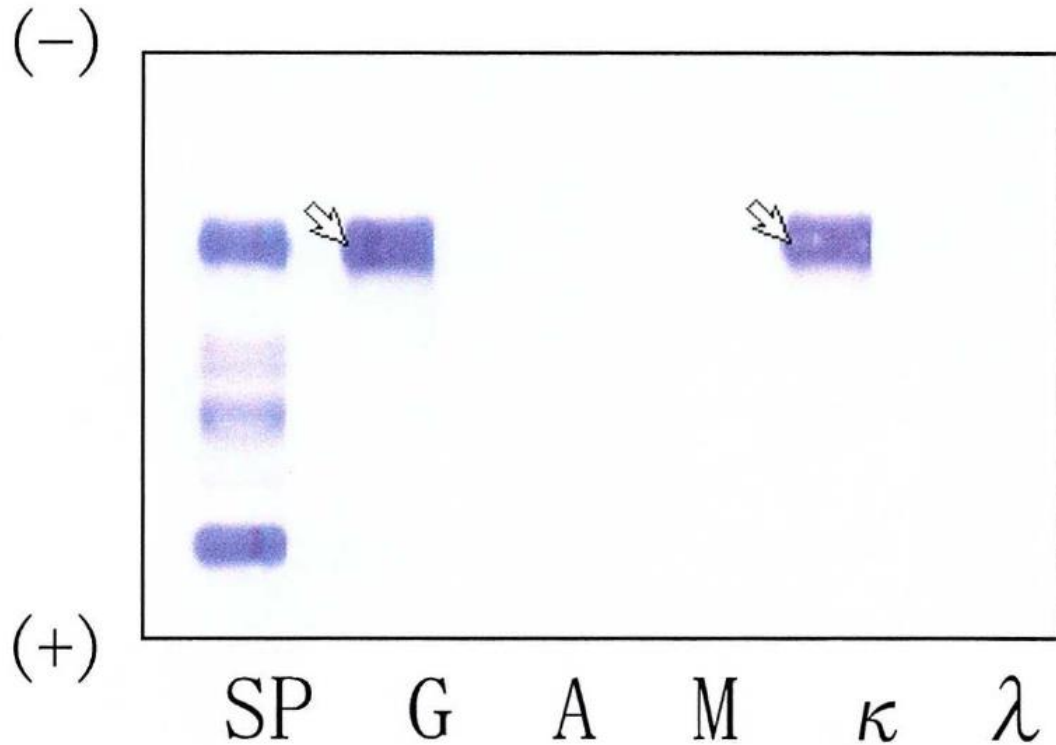
- ・M蛋白血症 IgG- κ 型
- ・非定型的变化

判定医からのコメント

特異抗血清による検索を追加実施し、上記のM蛋白を同定しました。正常免疫グロブリンは著減しており、本検査上はmyelomaが疑われず。

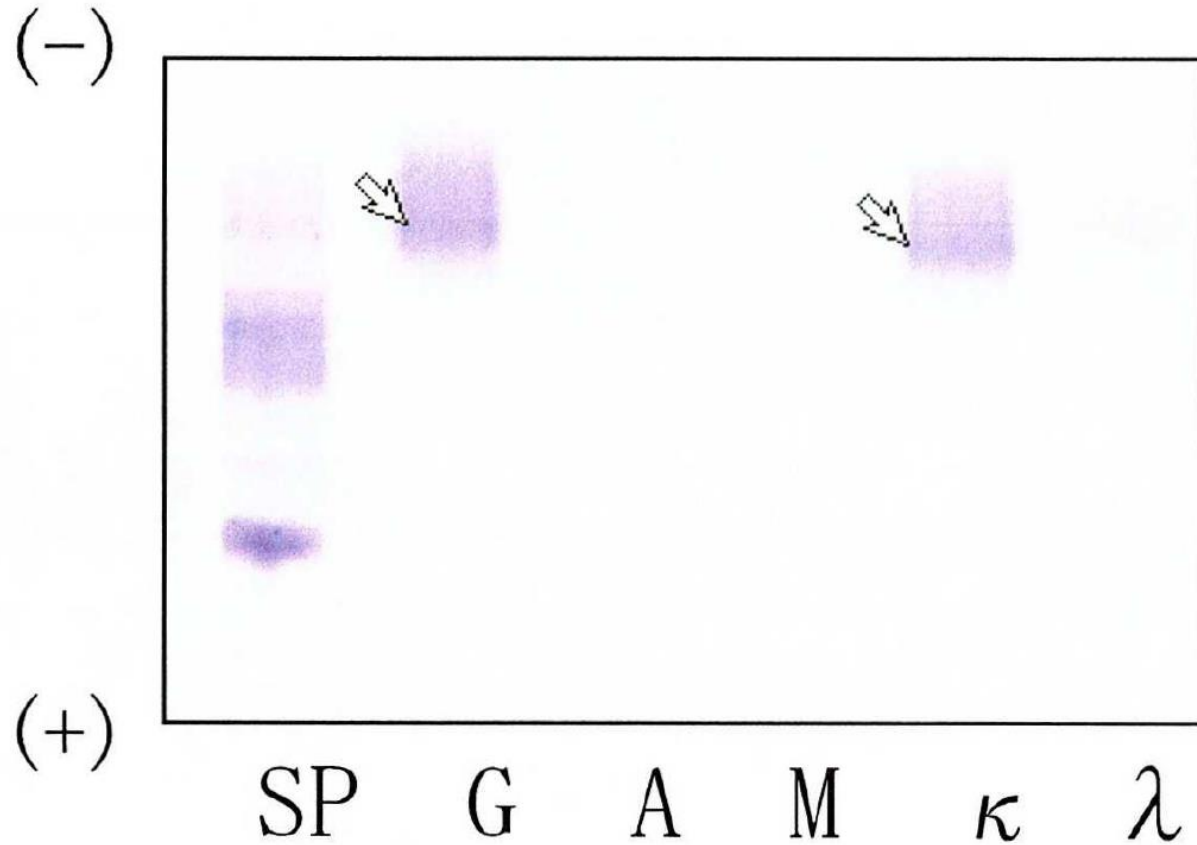
多発性骨髄腫の診断として有名な検査
M蛋白がどのタイプか判定するのに有用だが、
慣れている人がみてもわかりにくい結果で返ってくることもある。

免疫固定法



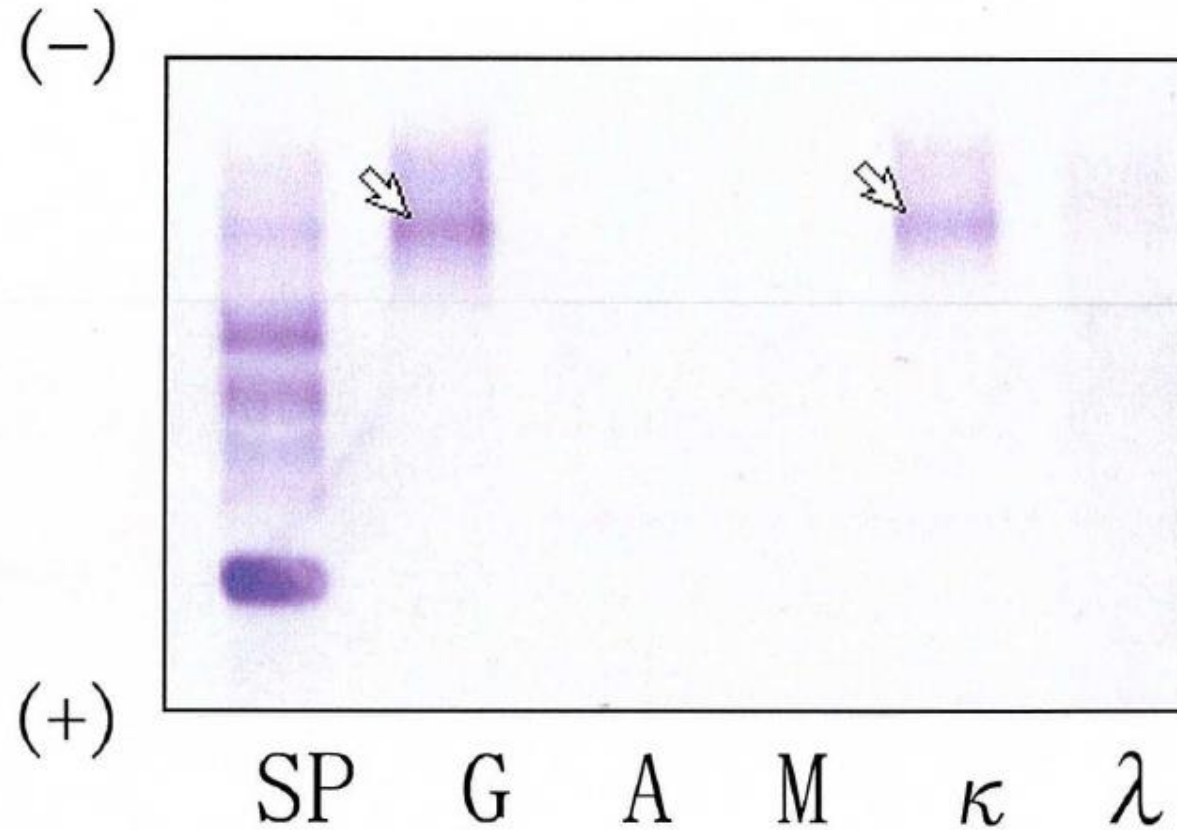
こちらの検査のほうがわかりやすい。
感度もよい。
治療効果判定でも免疫電気泳動で
はなく、免疫固定法をつかう。

エロツズマブで治療中の免疫固定法



IgG-κ型M蛋白が認められたが、
MM IgA-λ型の症例の為、エロツズマブ
が検出されている可能性あり。
遊離κ/λ比も正常を維持しており、この
症例はsCRと判断。

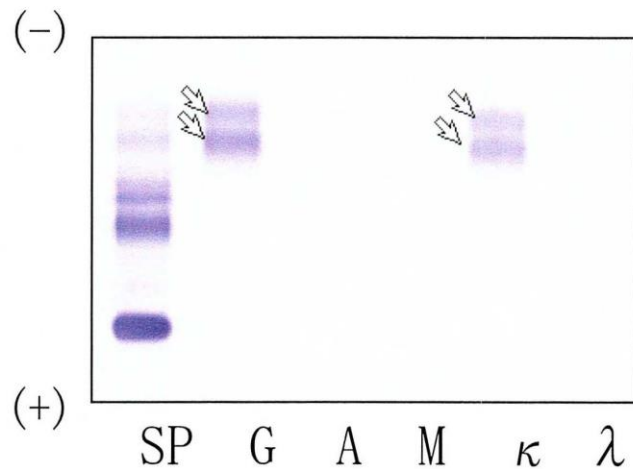
免疫固定法(IFE)



BJP-κ型の症例
イサツキシマブ投与後に新たに
IgG-κ型のバンドが出現

IgG-κ型の症例の治療効果判定に必要なダラツムマブ特異的免疫固定反射測定 (Daratumumab-Specific Immunofixation Reflex Assay, 以下、DIRA)

検査項目 免疫電気泳動 / I F E



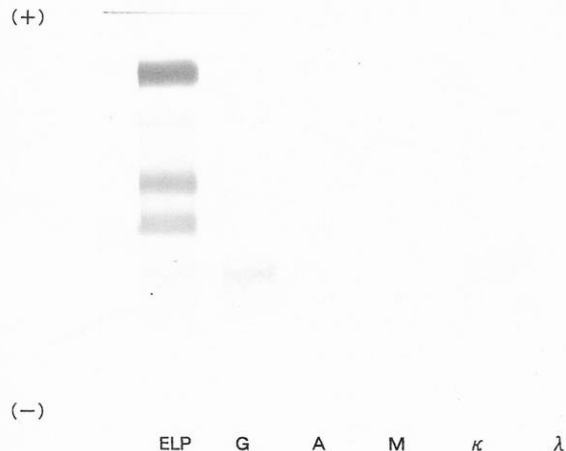
結果

IgG-κ型M蛋白が認められました。
IgG-κ型M蛋白が認められました。

平素より当ラボラトリーをご利用いただき、誠にありがとうございます。
ご依頼頂きました上記検体の検査結果を下記にご報告いたします。

検査項目: 免疫固定法(DIRA)PRP[IEPD]

・IgG-κ型M蛋白が認められました。



ELP : 蛋白分画 G: 抗IgG抗体 A: 抗IgA抗体 M: 抗IgM抗体 κ: 抗κ抗体 λ: 抗λ抗体

以上今後とも宜しくお願いいたします。

&ヤ

医療機関専用問い合わせ先(データインフォメーション)
☎(042)646-5911 検査責任者 和田 かおり

SIRIL 株式会社 エスアールエル
八王子ラボ 東京都八王子市小宮町51番地

尿中BJP同定

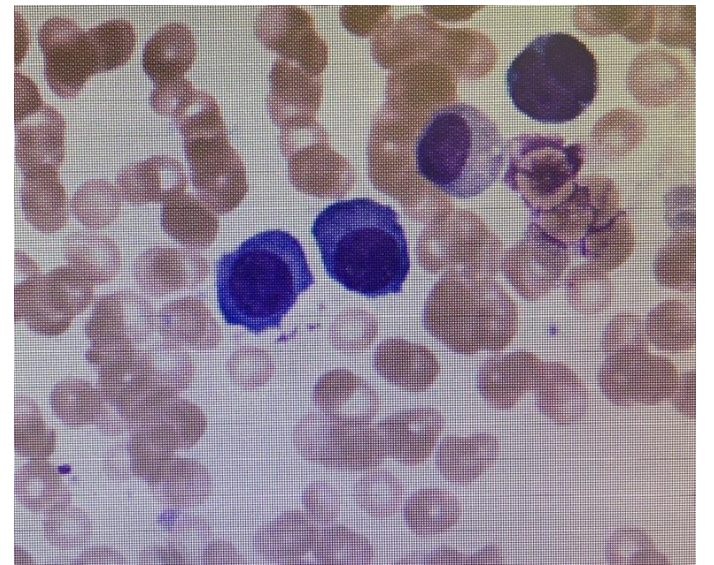
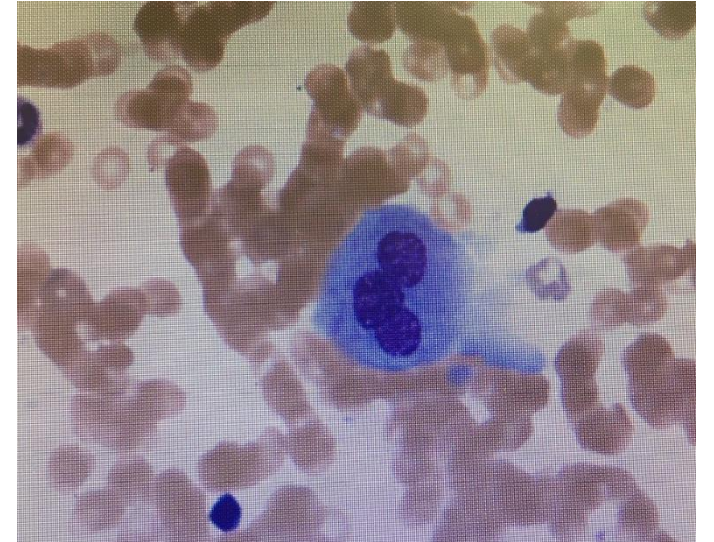
尿中BJP定性という検査もあるが、同定の方が感度がよい。
ただし、IgG型でも量が多いと尿中BJPが検出されることがあり、BJPが検出されたからといって、BJP型も合併しているとはいえない。

骨髓穿刺、骨髓像

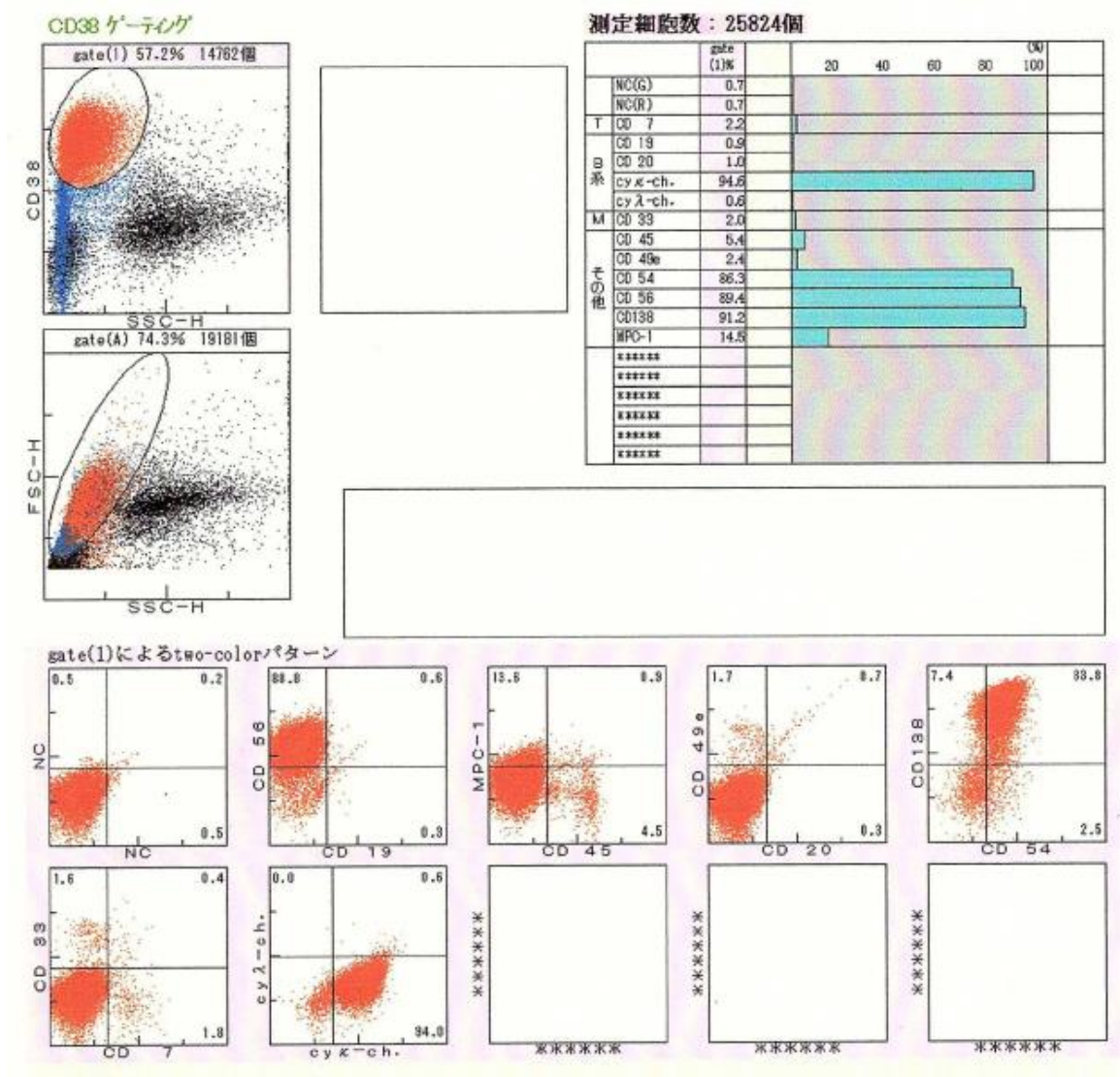
骨髓像では核が濃染し、核周明庭のみられる細胞質のやや豊富な形質細胞が多数認められる。

複数核、とくに3核以上の核を認める場合はほぼ診断可能とされている。

クローナルな骨髓中形質細胞が10%以上であることがひとつの基準となる。2箇所以上の骨病変など症状あれば割合に関係なく、症候性となる。



骨髄のフローサイトメトリー (FCM)

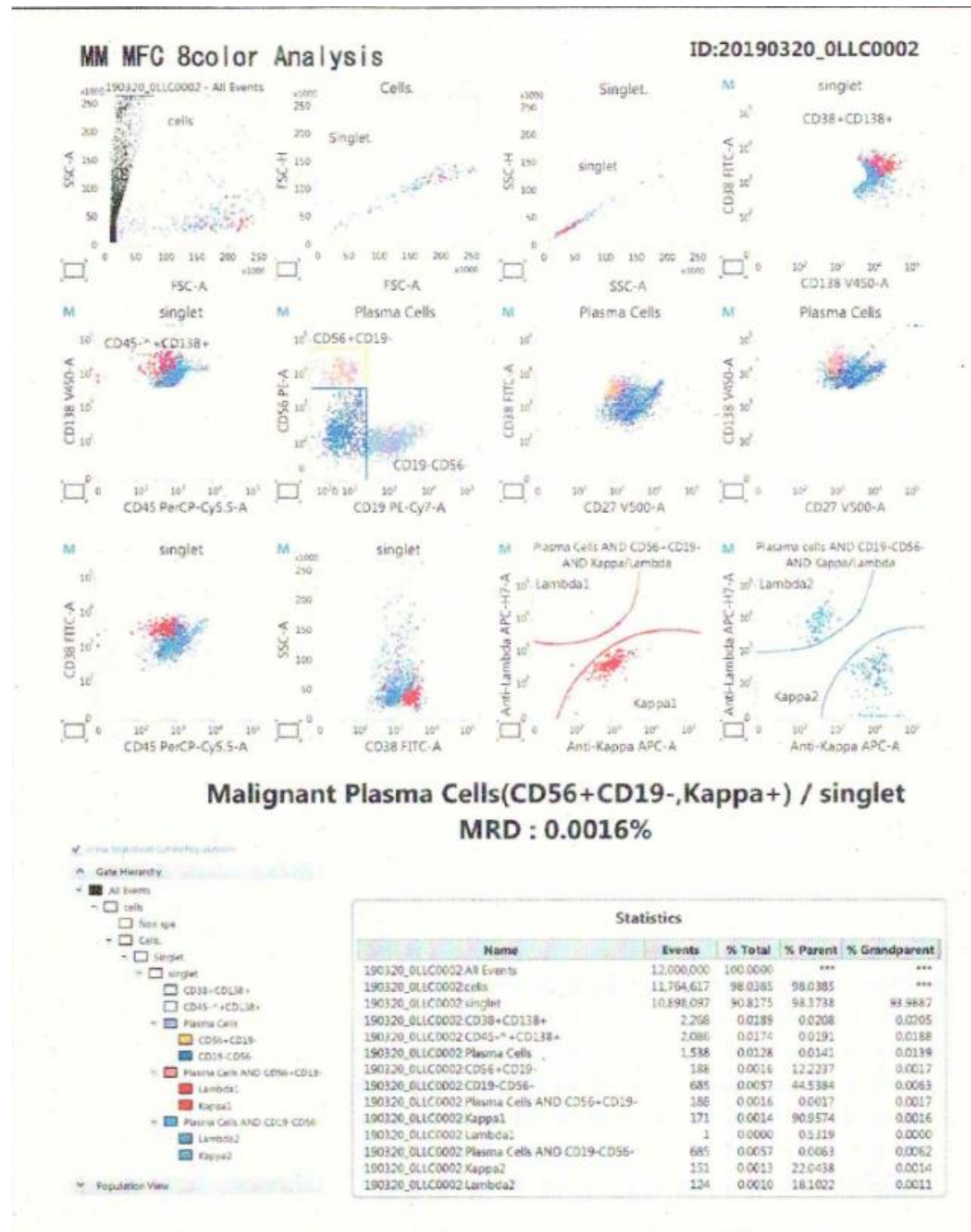


CD38ゲーティングで行う

正常形質細胞はCD19+CD56-
 骨髄腫細胞はほとんど
 CD19-(CD56+が64%, CD56-が33%)
 でCD19+CD56-は3%と稀

もちろんcy κ-ch, cy λ-chで偏りがある

MRD



MRD:微小残存病変

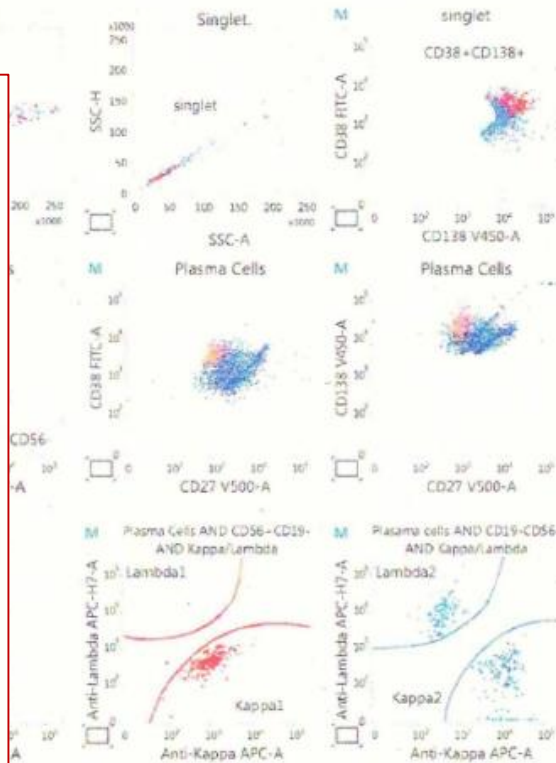
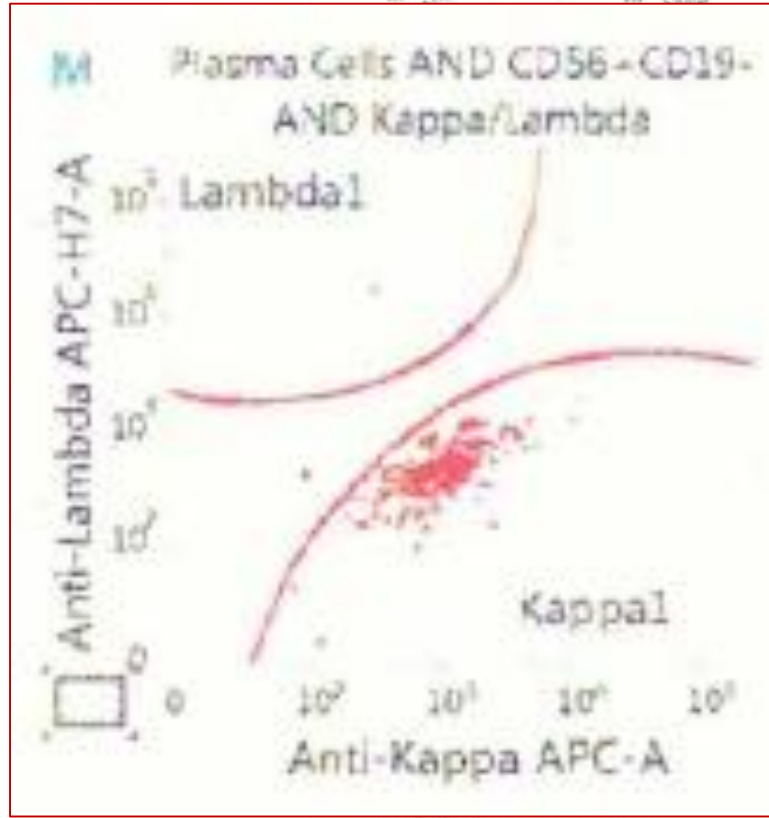
minimal residual disease

骨髓穿刺で採取した骨髓液にもととの性質の骨髓腫細胞が検出されるかみる検査

MRD

MM MFC 8color Analysis

ID:20190320_OLLC0002



Cells(CD56+CD19-,Kappa+) / singlet
MRD : 0.0016%



Statistics

Name	Events	% Total	% Parent	% Grandparent
190320_OLLC0002 All Events	12,000,000	100.0000	***	***
190320_OLLC0002 cells	11,764,617	98.0385	98.0385	***
190320_OLLC0002 Singlet	10,898,087	90.8175	98.3738	93.9887
190320_OLLC0002 CD38+CD138+	2,268	0.0189	0.0208	0.0205
190320_OLLC0002 CD45+ +CD138+	2,086	0.0174	0.0191	0.0188
190320_OLLC0002 Plasma Cells	1,538	0.0128	0.0141	0.0139
190320_OLLC0002 CD56 +CD19-	188	0.0016	12.2337	0.0017
190320_OLLC0002 CD19-CD56-	685	0.0057	44.5384	0.0063
190320_OLLC0002 Plasma Cells AND CD56+CD19-	188	0.0016	0.0017	0.0017
190320_OLLC0002 Kappa1	171	0.0014	90.9574	0.0016
190320_OLLC0002 Lambda1	1	0.0000	0.5319	0.0000
190320_OLLC0002 Plasma Cells AND CD19-CD56-	685	0.0057	0.0063	0.0062
190320_OLLC0002 Kappa2	151	0.0013	22.0438	0.0014
190320_OLLC0002 Lambda2	124	0.0010	18.1022	0.0011

G染色法 (G-Band)

【 検査項目 】	ケイキG. BAND-MM/PL	Case ID M190314-4W0025
【 検査方法 】	G-band	バンドレベル: 300~550
【 培養方法 】	PHA無添加	24・48時間培養
【 検査所見 】		
〈核型〉		
46, XX [20]		
〈分析〉		[細胞数]
46, XX		[20]
【総分析細胞数】	20	
【 検査結果 】	染色体異常は認められませんでした。 (正常女性核型)	
【検査コメント】		

骨髓腫細胞は細胞分裂像を得られにくいため、あまりG染色法で異常を検出する頻度は高くない。提出はするが、FISHの方が検出感度が高く大事

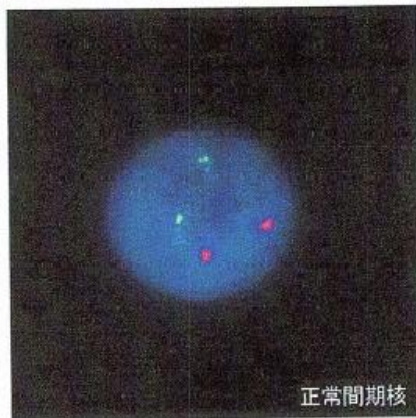
FISH (fluorescence in situ hybridization) 法

検査項目： IgH-FGFR3 (FISH)

Case ID L180A04-4W0013

検査結果

100細胞中、融合シグナルは 2.0%でした。
主な検出パターンは次のとおりです。
融合シグナル:2/FGFR3:1/IgH:1 = 0.0% (右下模式図)
融合シグナル:2/FGFR3:1/IgH:1(小) = 2.0%



正常間期核



予後不良

del(17p)

t(4;14)

t(14;16)

del(13)

1q gain

検査方法

プローブ： IgH:14q32/FGFR3:4p16
分析対象： 1個と認識できる間期核 100細胞以上
参照範囲： 健常人の偽陽性 1.0%以下 (95%信頼範囲)

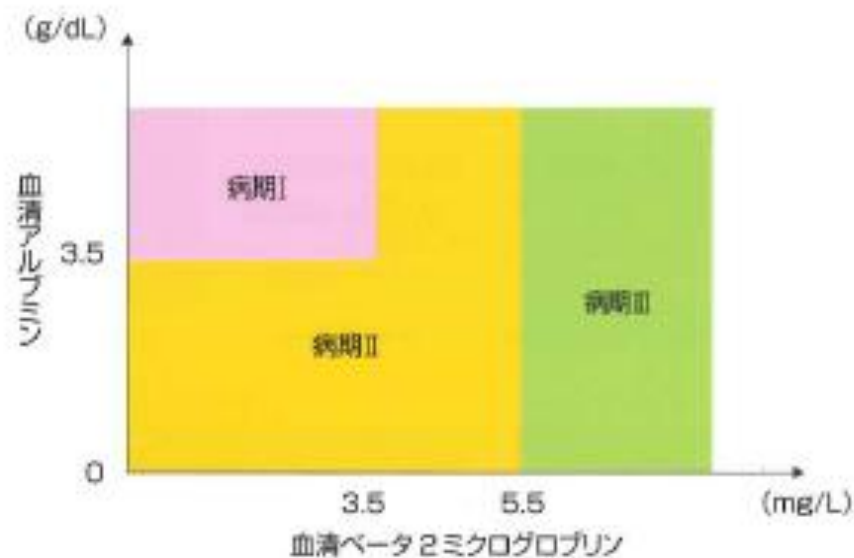
基本的に月に1つしか
保険算定できません

FISHの意義とタイミング

High-risk feature	初診時	再発時	薬剤感受性		Note	初	再
			効果あり	効果弱い			
t(11;14)	20%	→	Venetoclax	Dara?	CD20+は未分化型	◎	
t(4;14)	15%	→	PIs Elotuzumab	IMiDs		◎	
t(14;16)	<5%	→		多くの薬剤に抵抗性	CD56+なら不要		
1q gain	40%	~70%	Isatuximab	PIs		◎	◎
del(17p)	10%	50%	Pomalido	多くの薬剤に抵抗性	+p53変異で予後▼		◎
del(13)	50%	▲			他のHi Riskの予後を▼		
Myc (8q24)	20%	▲		多くの薬剤に抵抗性			◎

● ISS分類

	血清ベータ2ミクログロブリン	血清アルブミン
病期I	3.5mg/L未滿	3.5g/dL以上
病期II	病期IIにも病期IIIにも該当しないもの	
病期III	5.5mg/L以上	—



● Revised ISS (R-ISS) 分類

	ISS分類の病期	LDHと染色体異常*
病期I	ISS分類の病期I	LDHが正常値で染色体異常なし
病期II	R-ISS分類の病期IIにも病期IIIにも該当しないもの	
病期III	ISS分類の病期III	LDHが高値または染色体異常あり

*染色体異常は、予後に大きな影響を与えると考えられている del(17p), t(4;14), または t(14;16)と定義されています。

(Palumbo A, et al. J Clin Oncol 2015; 33: 2863-2869)

ISS分類

(International Staging System, 2005)

(国際病期分類)

生存期間中央値

但し、最新の治療が使用される以前

病期	正常期間中央値
I	62ヶ月
II	44ヶ月
III	29ヶ月

Durie & Salmon分類(デューリー サーモン)

● Durie & Salmon分類

	判定基準	骨髄腫細胞数 (/m ²)
病期Ⅰ	以下のすべてに該当する。 ・ヘモグロビン 10g/dLを超える ・血清カルシウム値 正常または10.5mg/dL以下 ・骨X線像 正常または孤立性形質細胞腫 ・IgG 5.0g/dL未満 IgA 3.0g/dL未満 尿中ベンスジョーンズ蛋白 4g/24hr未満	6,000億個未満
病期Ⅱ	病期Ⅰにも病期Ⅲにも該当しないもの	6,000~12,000億個
病期Ⅲ	少なくともひとつに該当する。 ・ヘモグロビン 8.5g/dL未満 ・血清カルシウム値 12mg/dLを超える ・骨X線像 重度の溶解性病変 ・IgG 7.0g/dLを超える IgA 5.0g/dLを超える 尿中ベンスジョーンズ蛋白 12g/24hrを超える	12,000億個を超える
亜分類 (AまたはB) A. 腎機能正常: 血清クレアチニン値 2.0mg/dL未満 B. 腎機能低下: 血清クレアチニン値 2.0mg/dL以上		

最近の治療法が使用される以前(1995年~2002年)における生存期間の中央値*

Durie & Salmon分類 病期Ⅰ 82ヵ月

Durie & Salmon分類 病期Ⅱ 68ヵ月

Durie & Salmon分類 病期Ⅲ 50ヵ月

(Hari PN, et al. Leukemia 2009; 23: 1528-1534)

多発性骨髄腫の種類

IMWG分類 (2011年の改訂を含む)	特徴	主な治療の概要
良性単クローン性 高ガンマグロブリン 血症 (MGUS)	症状や骨髄腫細胞の増加はみられないが、Mタンパクが増加する。 症候性多発性骨髄腫に移行することがある。	積極的な治療は行わず、 定期的な検査を行う。
無症候性骨髄腫 (くすぶり型)	骨髄腫細胞とMタンパク量は増加しているが症状は無い。 多くの場合、症候性多発性骨髄腫に移行する。	
症候性 多発性骨髄腫	最も頻発する多発性骨髄腫。 Mタンパクや骨髄腫細胞が増加し臓器が障害を受けている。	化学療法や造血幹細胞 移植などで治療する。
非分泌型骨髄腫	Mタンパクがみられない タイプの多発性骨髄腫。	症候性多発性骨髄腫と 同じ治療を行う。
骨の孤立性 形質細胞腫	骨に骨髄腫細胞の塊ができる (1箇所のみ)。	放射線を骨髄腫細胞の 塊に照射する。 その後、症候性多発性 骨髄腫へ移行する場合 には治療を行う。
髄外性 形質細胞腫	骨以外の臓器(鼻腔や消化管、肺 など)に骨髄腫細胞の塊ができる。	
多発または再発性の 形質細胞腫	骨や骨以外の臓器に骨髄腫細胞 の塊ができる(2箇所以上)。	症候性多発性骨髄腫と 同じ治療を行う。
形質細胞 白血病	末梢血中に 骨髄腫細胞が存在する。	

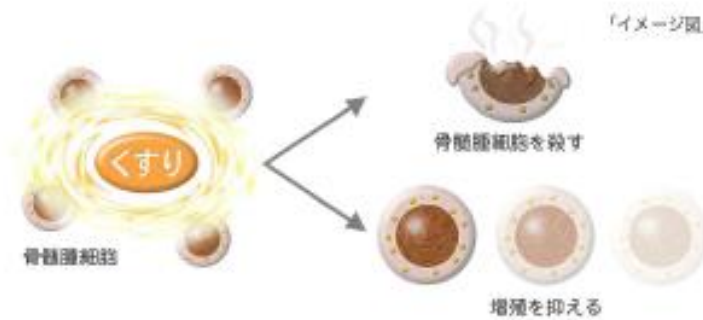
治療の進め方(概略)



化学療法とは

■骨髄腫細胞を殺したり、増殖を抑えるくすりを使ってその数を減らす治療法です

●化学療法は優れた効果がありますが、細胞も殺してしまうため副作用が起こります。



■いくつかのくすりを同時に使い、効果の増強や副作用の軽減を図ります(多剤併用療法)。

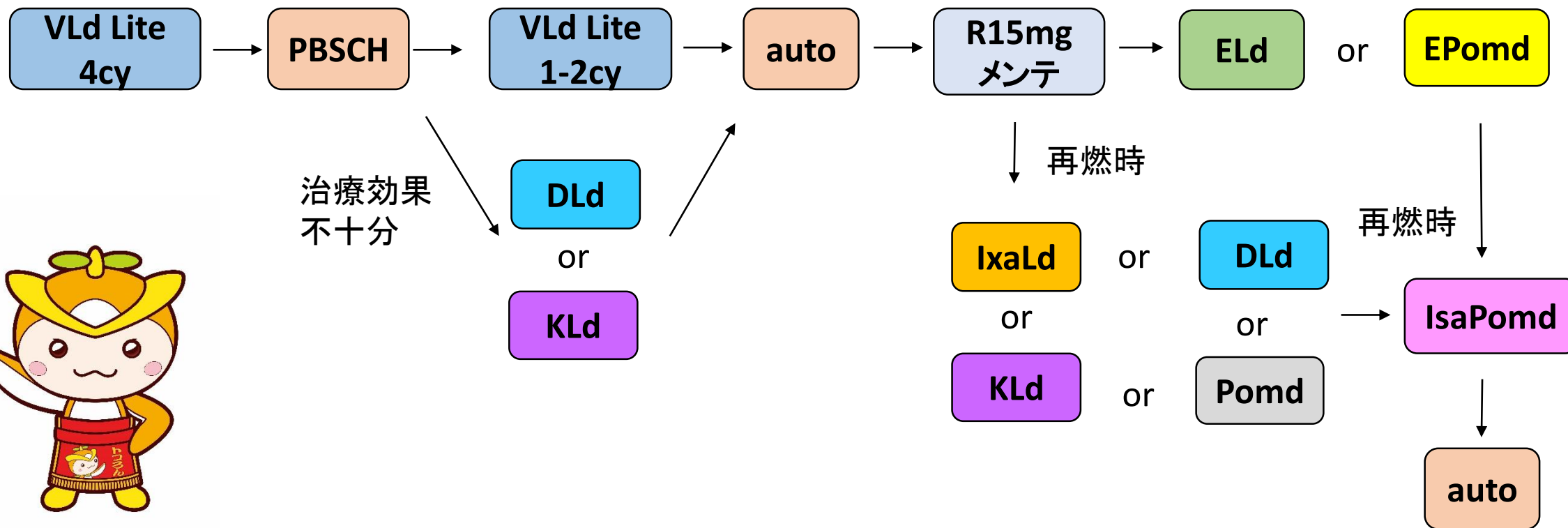


●多発性骨髄腫では、様々なくすりの組み合わせがあります。

個人的治療スキーム

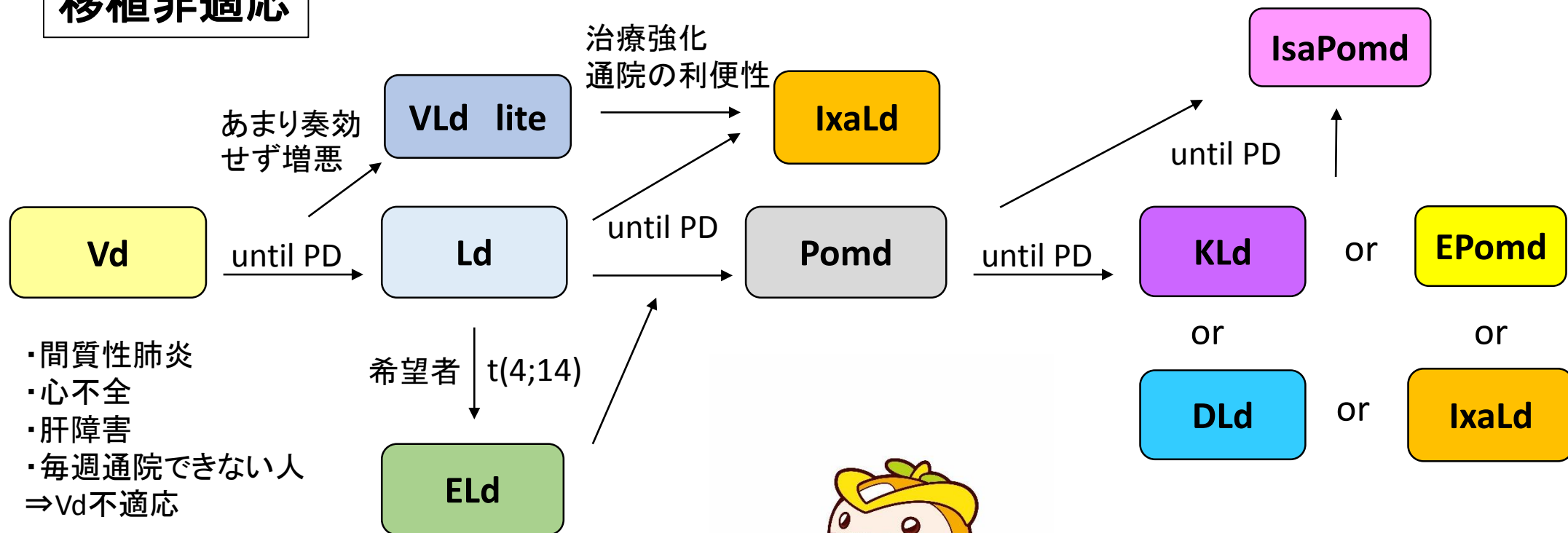
移植適応

希望者
t(4;14)



個人的治療スキーム

移植非適応



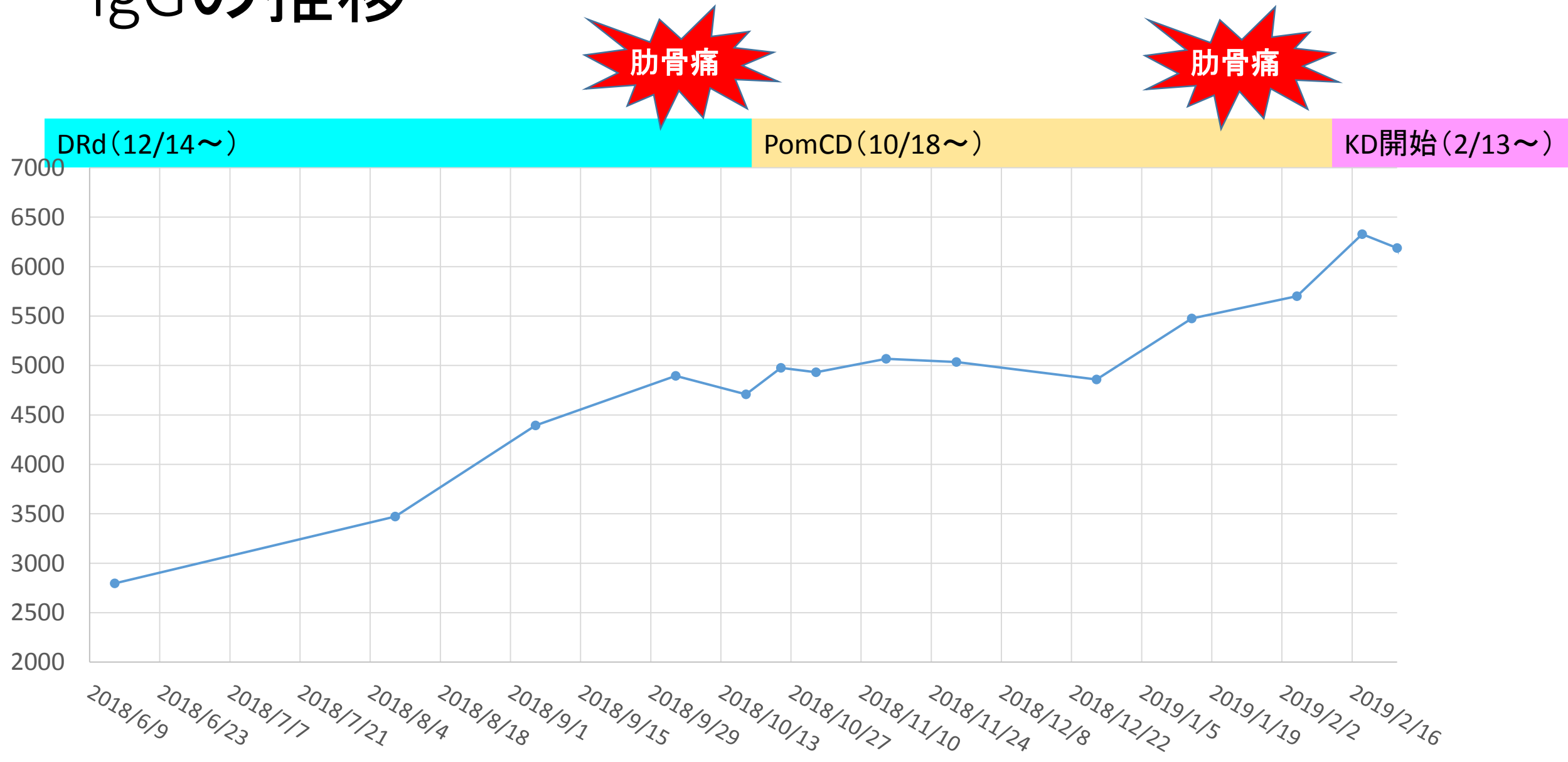
61歳 男性 IgG- λ ISS II t(4;14)

治療歴

腰痛、胸腰椎圧迫骨折を主訴として受診し、上記診断となる

- HDD 2cy → Bd1cyで下血起こりV単剤4cy実施しPR
- auto-PBSCTでCR → Bor単独維持療法(1年半程度)
- IgG増加によりLd3cy実施もSD → CBd,VRd1cy実施もPD
- PomDexでSDを長期間キープできたため28cy実施
- **KD**2cyで効果はあったものの心機能の低下あり不耐容と判断
- DRdを実施しPR 11cy投与
- Mタンパク上昇し肋骨痛出現してきたためPomCd
- 肋骨痛軽減SDで4Cy投与PD肋骨痛再増悪
- **KD**へ変更、心不全徴候なし

IgGの推移



KD療法変更後の効果

KD療法変更IgGの推移

Day-8は5701

Day6は6328

Day13は6188

IgGの数字だけみると

開始後も上昇しており、その後も高いので効果がないとみえる

KD療法変更後の効果

KD療法変更IgGの推移

Day-8は5701

Day6は6328

Day13は6188

IgGの数字だけみると

開始後も上昇しており、その後も高いので効果がないとみえる

ここで忘れてはいけないのはIgGの半減期は約21日ということ

1日IgG産生量を計算してみる

1日IgG産生量 x

みたい期間(n 日間)の最初のIgGの数値を y

最後のIgGの数値を z

1日IgG産生量を x とします

ただし、その期間のIgG産生量はほぼ同じと仮定します

n 日間みるならば

$$z = \left\{ (1/2)^{1/21} + (1/2)^{2/21} + (1/2)^{3/21} + (1/2)^{4/21} + (1/2)^{5/21} + (1/2)^{6/21} + (1/2)^{7/21} \right. \\ \left. \dots + (1/2)^{n/21} \right\} x + (1/2)^{n/21} y$$

となります

1日IgG産生量 x

みたい期間の最初のIgGの数値をy

最後のIgGの数値をz

1日IgG産生量をxとします

ただし、その期間のIgG産生量はほぼ同じと仮定します

7日間みるならば

$$z = \left\{ (1/2)^{1/21} + (1/2)^{2/21} + (1/2)^{3/21} + (1/2)^{4/21} + (1/2)^{5/21} + (1/2)^{6/21} + (1/2)^{7/21} \right\} x + (1/2)^{7/21} y$$

となります



1日IgG産生量 x

この式をもちいると

Kd療法Day-8の5701～Day6の6328の期間は1日IgG 251.6産生

Kd療法Day6の6328～Day13の6188の期間は1日IgG 189.5産生

となります。

これだけでも十分効果がでているのがわかるかもしれませんが、
単純にそれぞれの1日産生量がつづくとうなるか計算すると

1日産生量xが続く場合の予想値の係数は30.8

$\{(1/2)^{1/21} + (1/2)^{2/21} + (1/2)^{3/21} + (1/2)^{4/21} + (1/2)^{5/21} + (1/2)^{6/21} + (1/2)^{7/21} + \dots + (1/2)^{n/21}\}x$ の n が無限大に行った場合の和となります。

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^n (1/2)^{k/21} = 30.79934\dots \doteq 30.8$$

1日産生量xに30.8をかけた数値が単純な予想値

1日IgG産生量 $x \Rightarrow$ 続いた場合のIgG予想値

この式をもちいると

Kd療法Day-8の5701～Day6の6328の期間は1日IgG 251.6産生
 $\Rightarrow 7749.28$

Kd療法Day6の6328～Day13の6188の期間は1日IgG 189.5産生
 $\Rightarrow 5836.6$

IgG産生量が腫瘍量と比例するという考え方にのっとると
この治療変更によりDay13の計4回投与のうちに
腫瘍量が約0.75倍に減っているといえる

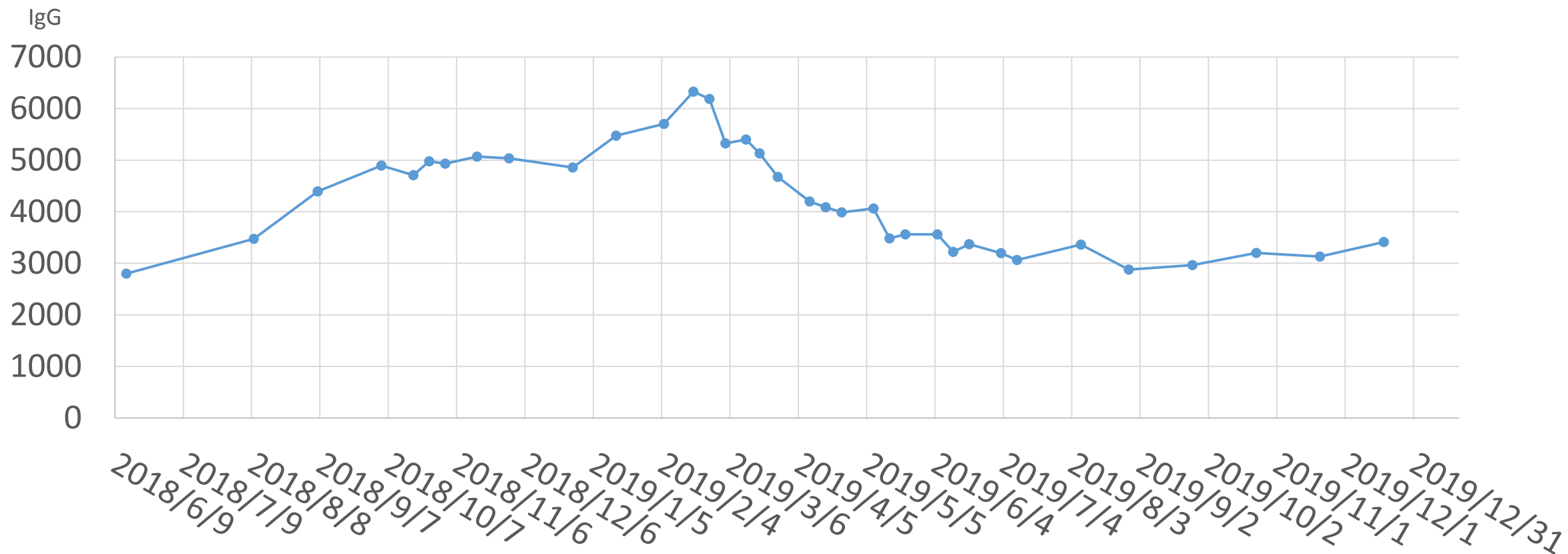
IgGの推移



DRd(12/14~)

PomCD(10/18~)

KD開始(2/13~)



この公式を用いると

- ① IgG 1000が1週間後に1408になる
- ② IgG 3000が1週間後に2996になる
- ③ IgG 6000が1週間後に5377になる

どれが一番1日IgG産生量(正常IgGも含む)が多いでしょうか？

この公式を用いると

- ① IgG 1000が1週間後に1408になる
- ② IgG 3000が1週間後に2996になる
- ③ IgG 6000が1週間後に5377になる

どれが一番1日IgG産生量(正常IgGも含む)が多いでしょうか？

実は全部1日IgG産生量は100に設定しています。

単純にいうと上記の3症例の腫瘍量是一緒くらいとなります。

もちろん病勢や治療効果の過程があるので、

今後腫瘍量が増加するのか減少するのかは別の話です。

免疫グロブリンの代謝について

IgGを分解から守る分子であるFcRnがあるから、IgGの半減期は他の免疫グロブリンよりも長くなっています。

FcRnは母体から胎児にIgGが移送される際に働く分子であり、IgGのFc部分に結合してキャリアーとして働きますが、同時に細胞内におけるIgGの分解を抑える働きもあります。

細胞内にエンドサイトーシスによって取り込まれた免疫グロブリンは、**リソゾーム内の酵素で分解**されますが、FcRnはエンドゾーム内でIgGと結合し、リソゾーム酵素による分解を抑制します。分解を免れたIgGは、細胞外に出て(リサイクル)きますので、結果としてIgGの血中半減期は約21日と、他の免疫グロブリンよりも長くなります。

免疫グロブリンの半減期

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgD	IgE	IgM
半減期 (日)	21	21	7	21	6	3	3	5

野々山 恵章 IgG2、IgG3測定の意義
モダンメディア 61,11,2015,327-329

尚IgGサブクラスの中でもIgG3はIgG1、IgG2、IgG4に比べると半減期が約7日間と短く、他の免疫グロブリンと大差ありません。これはIgGのなかでもIgG3はFcRnに結合しづらいためとされています。



4ヶ月でVGPR(蛋白分画未検出)になるのか

蛋白分画(血清蛋白電気泳動; SPE)の検出限界は100~200mg/dl
疾患由来のIgGが100 mg/dl未満になると蛋白分画で検出されず
VGPRになるといわれている

4ヶ月⇒120日

この法則をもちいると

$$100 \times 2^{(120/21)} = 5250$$

正常IgGが1000残っていたと過程した場合

$$5250 + 1000 = 6250$$

当初のIgGが6250以上ある症例は治療初日から疾患由来IgG産生がなくなっても4ヶ月後にVGPRにはならない

4ヶ月でCR(免疫固定法未検出)になるのか

免疫固定法(IFE)の検出限界は15~50 mg/dl(5 mg/dlとの報告もある)

疾患由来のIgGが15未満になると免疫固定法で検出されず

CRになるといわれている

4ヶ月⇒120日

この法則をもちいると

$$15 \times 2^{(120/21)} = 787.5$$

正常IgGが1000残っていたと過程した場合

$$787.5 + 1000 = 1787.5$$

当初のIgGが1787.5以上ある症例は治療初日から疾患由来IgG産生がなくなっても4ヶ月後にCRにはならない

IgG半減期は21日なのか



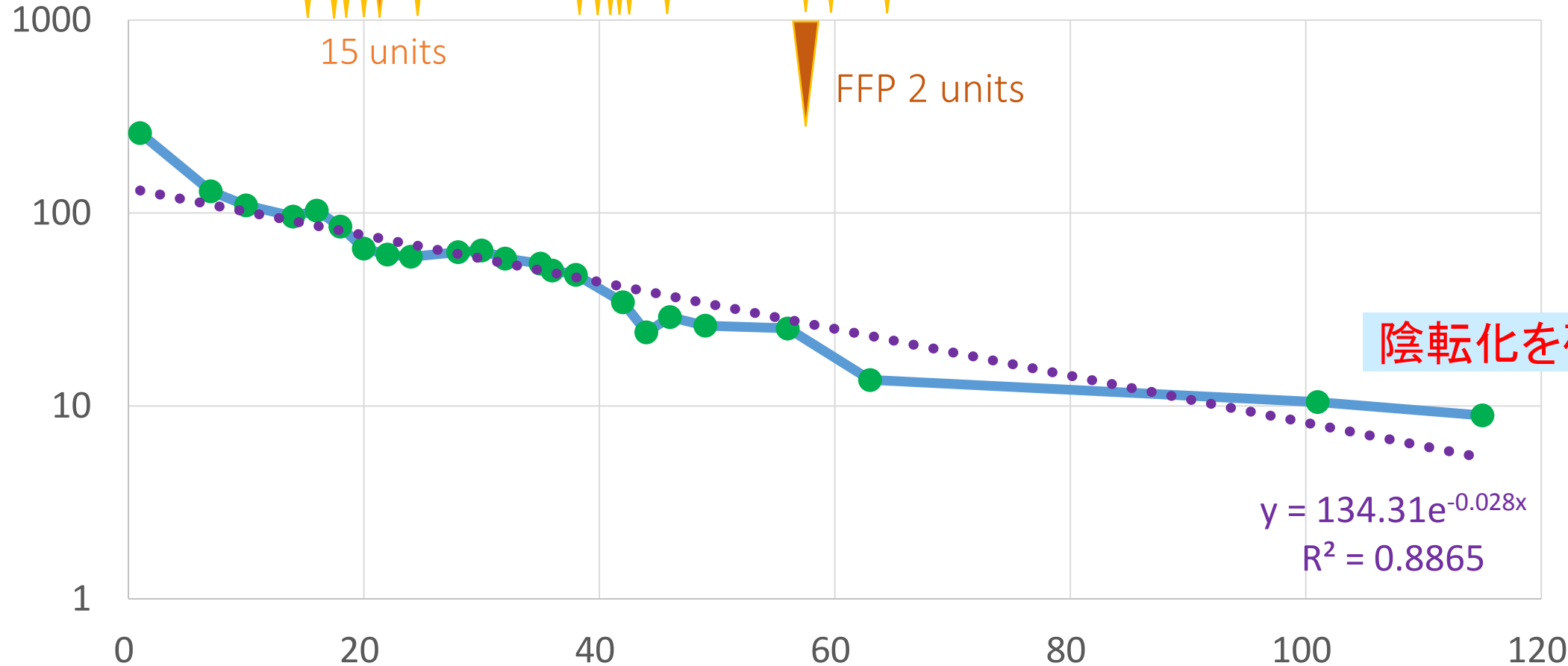
照射濃厚血小板液-LRの輸血後にHBs抗体が上昇し、 輸血された血液製剤によるものと特定できた1例

堀内俊克、佐藤謙、高野昂佑、長尾茂輝、岡田陽介、田地規朗、寺本昌弘、
加藤章一郎、嵯峨玲奈、前川隆彰、山村武史、渡邊純一、
岩永幸子、坂口武司、小林彩香、小林真一、木村文彦
防衛医科大学校病院 血液内科、輸血・血液浄化療法部

RBC 2 units

PC 10 units

指数関数的減衰(相関係数R=0.94、 $p < 0.01$)を認め、半減期は24.8日であり、IgGの半減期(約21日)と一致した。



42日と101日のHBV DNA定量検査はいずれも検出感度以下

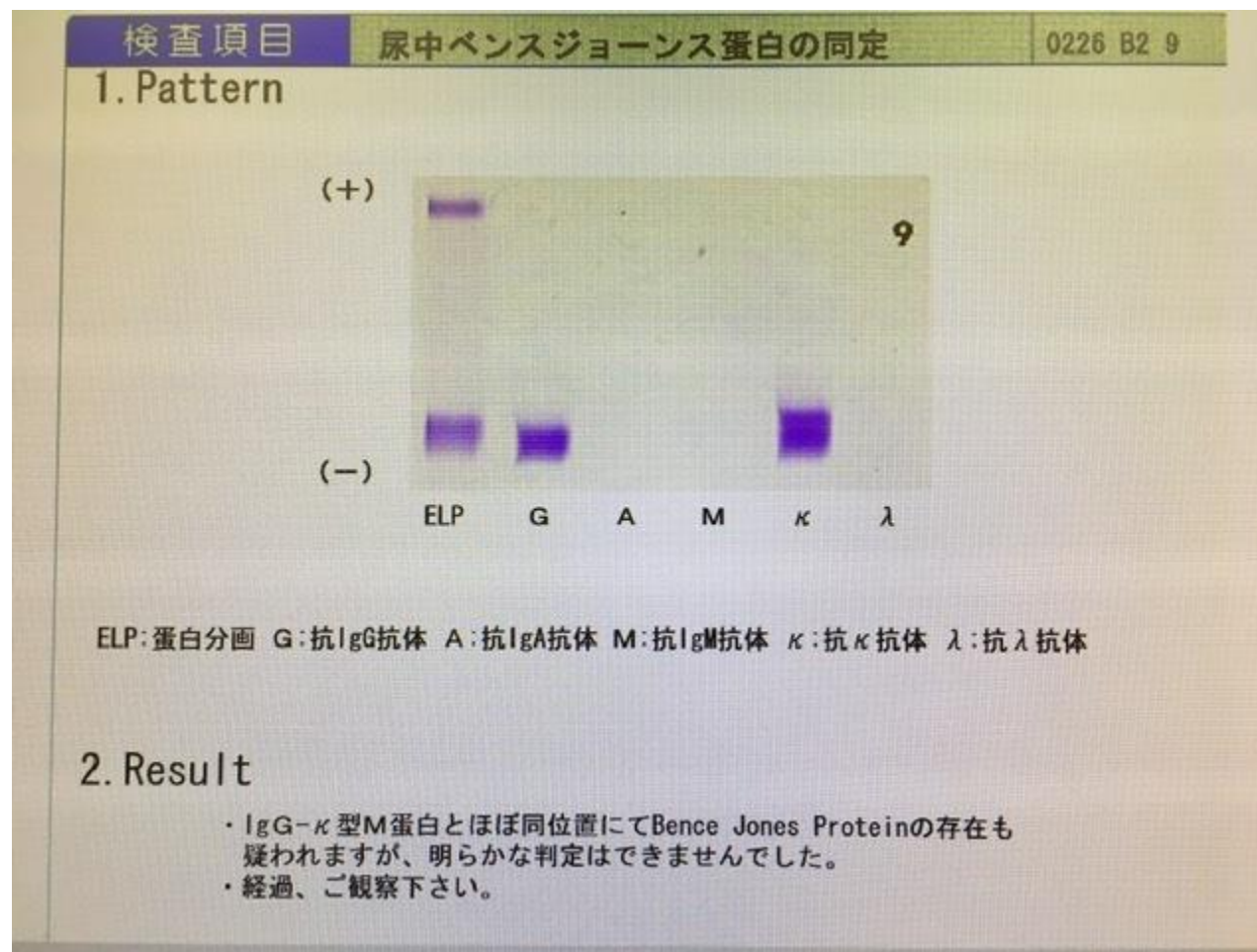
HBs抗体陽性製剤輸血後経過日数(day)

$$y = 134.31e^{-0.028x}$$

$$R^2 = 0.8865$$

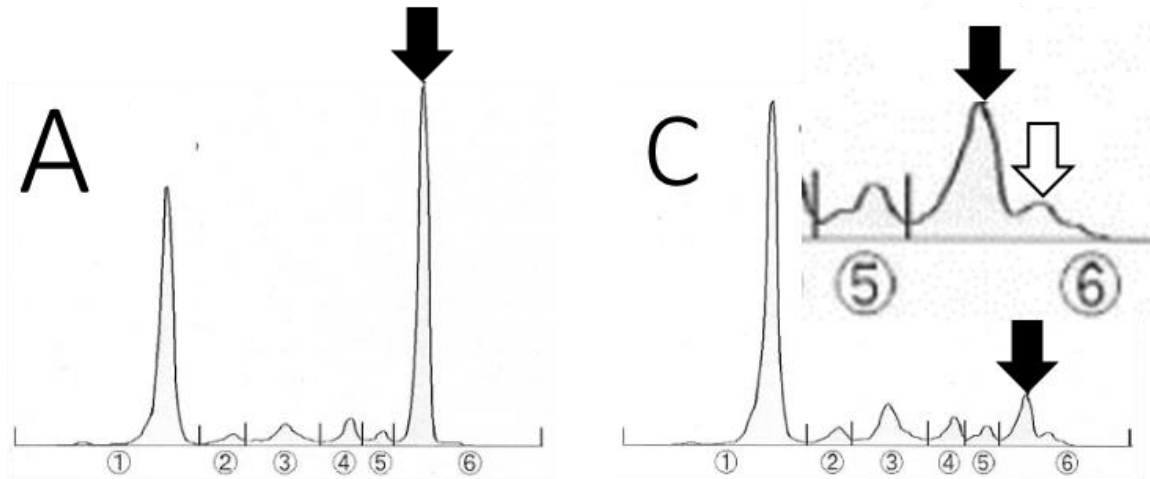
陰転化を確認

尿中にIgGがもれでているとこの式はなりたたないかも

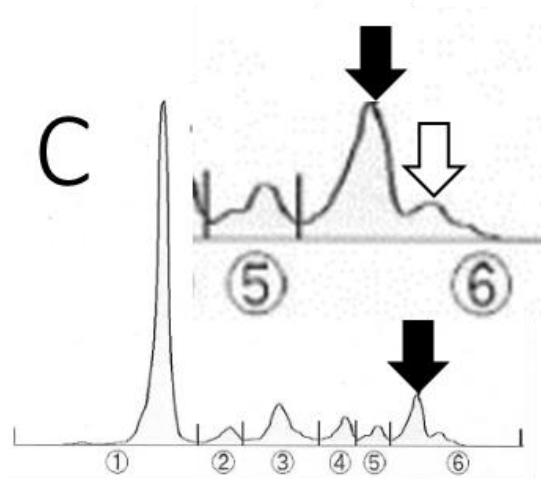


蛋白分画(血清蛋白電気泳動; SPE)の
検出限界は100~200mg/dlなのか？

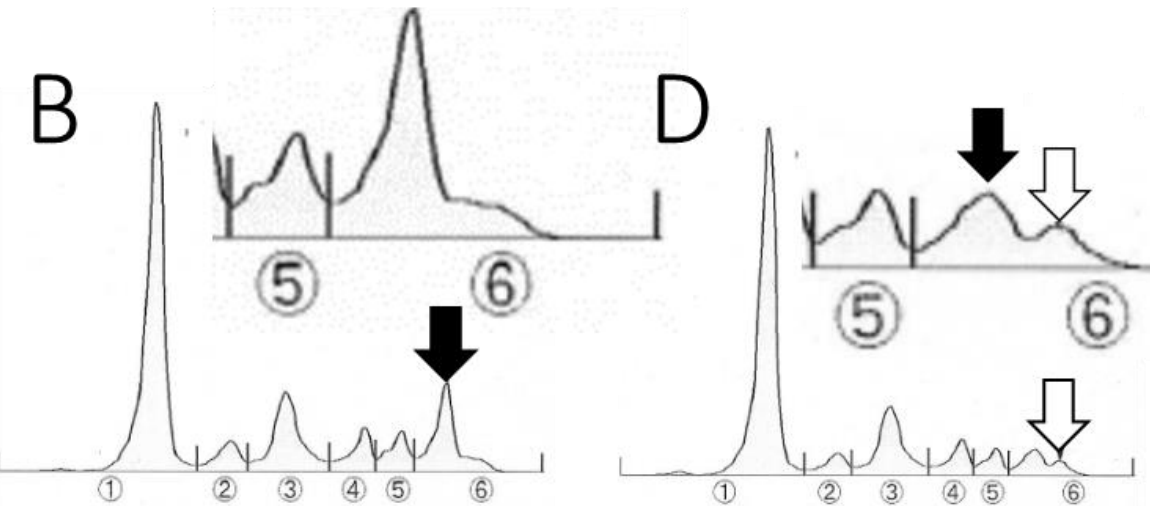
蛋白分画にダラツムマブが影響を与えた症例(当院での症例)



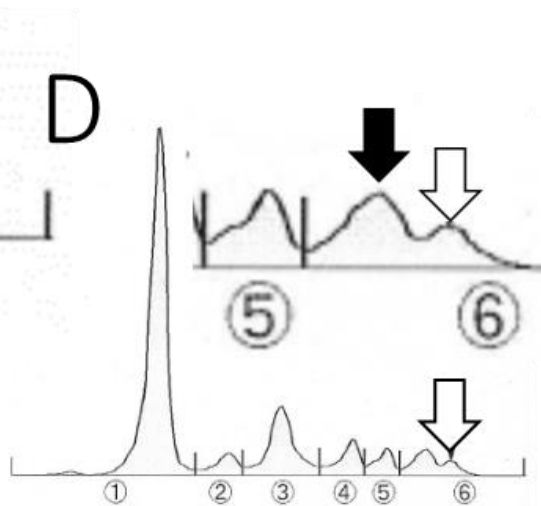
A 診断時VLd lite療法前の蛋白分画



B VLd lite 5コース終了後DLd療法前の蛋白分画
黒矢印は明らかに低くなっている



C DLd療法1コース終了後の蛋白分画
もともとの黒矢印の横に白矢印出現



D DLd療法3コース終了後の蛋白分画
VGPRといえるくらいまで黒矢印は下がったが、
白矢印があり、検査会社には残存と判断され、
PRとされる

蛋白分画(血清蛋白電気泳動; SPE)の
検出限界は100~200mg/dlなのか？

ダラツムマブは60mg/dlくらいになるので
検出されてもおかしくないが、

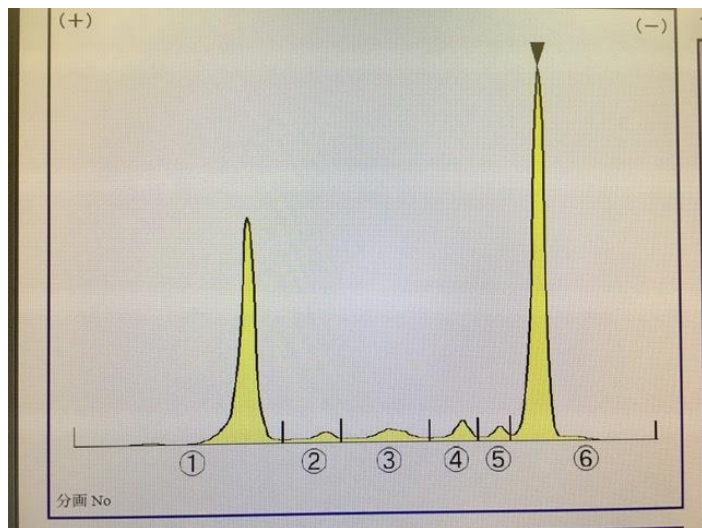
エロツムマブは10mg/dlくらいなのに検出されることもある

イサツキシマブは15mg/dlくらいなのに検出されることもある

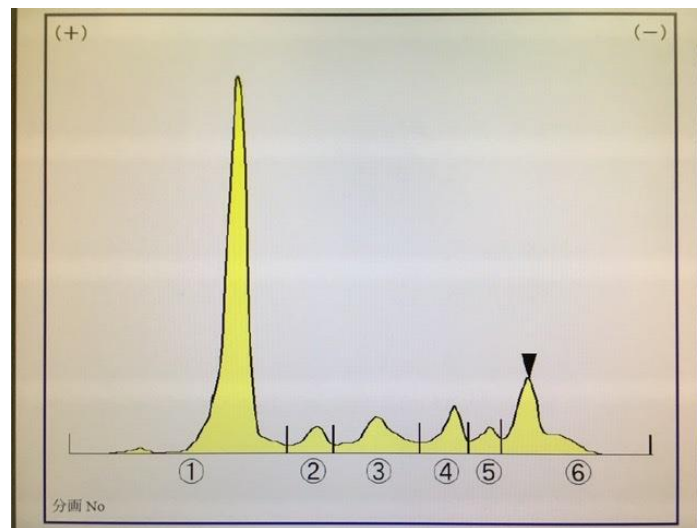
蛋白分画についてある当院IgG-κ症例の治療経過

IgG-κ型 t(4;14) BLd lite療法で治療中

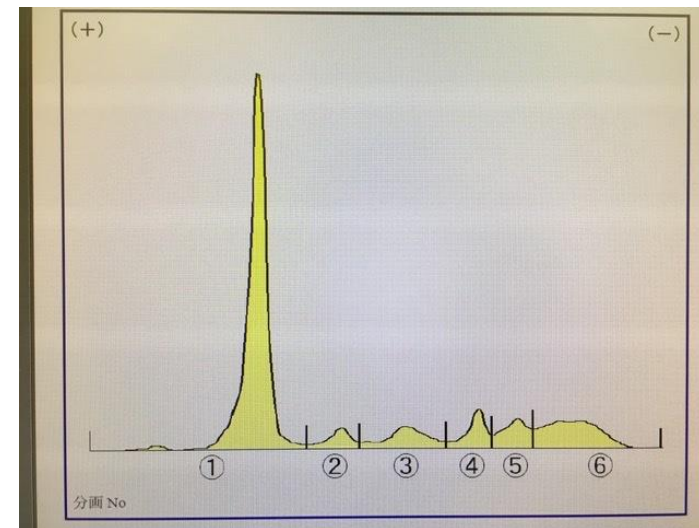
2019/6/11



2019/10/8



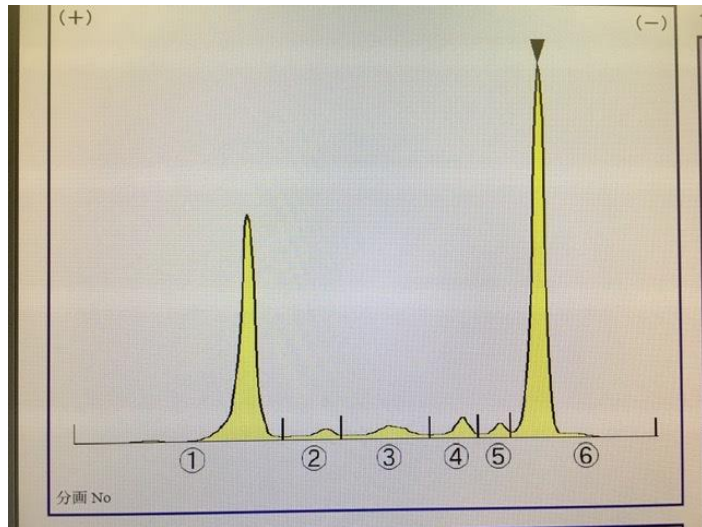
2019/12/24



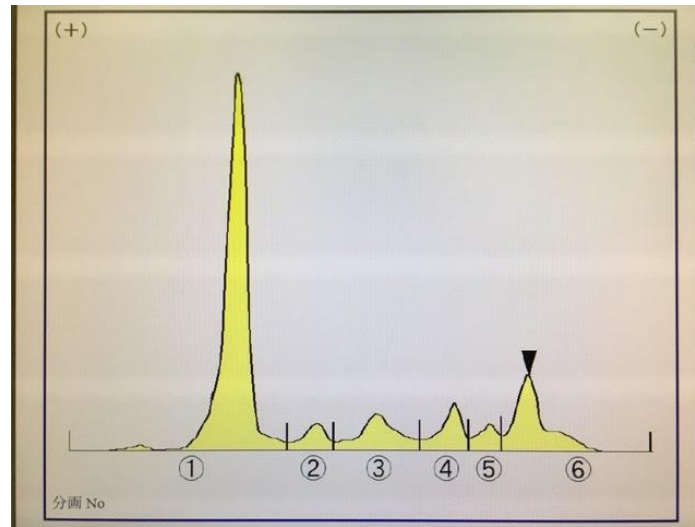
疾患由来のIgG-κはどこなのか

IgG-κ型 t(4;14) BLd lite療法で治療中

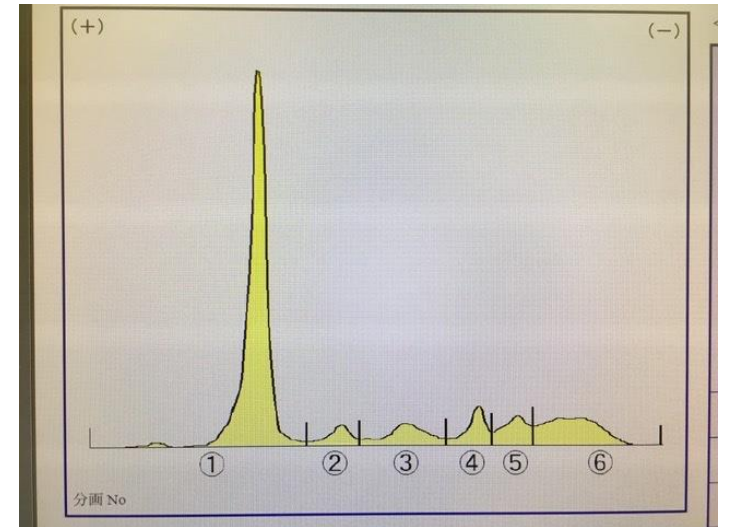
2019/6/11



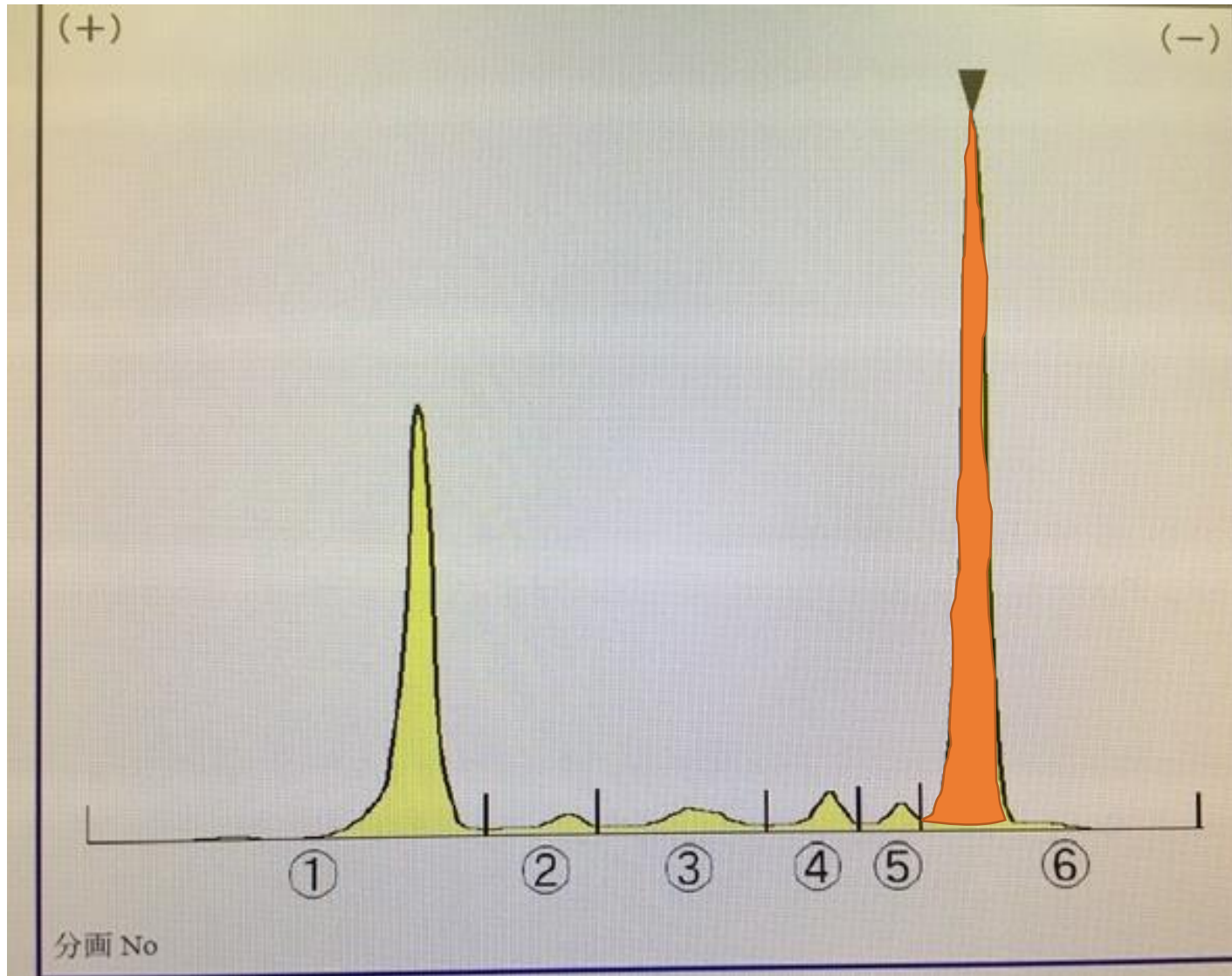
2019/10/8



2019/12/24



疾患由来のIgG-κはどこなのか

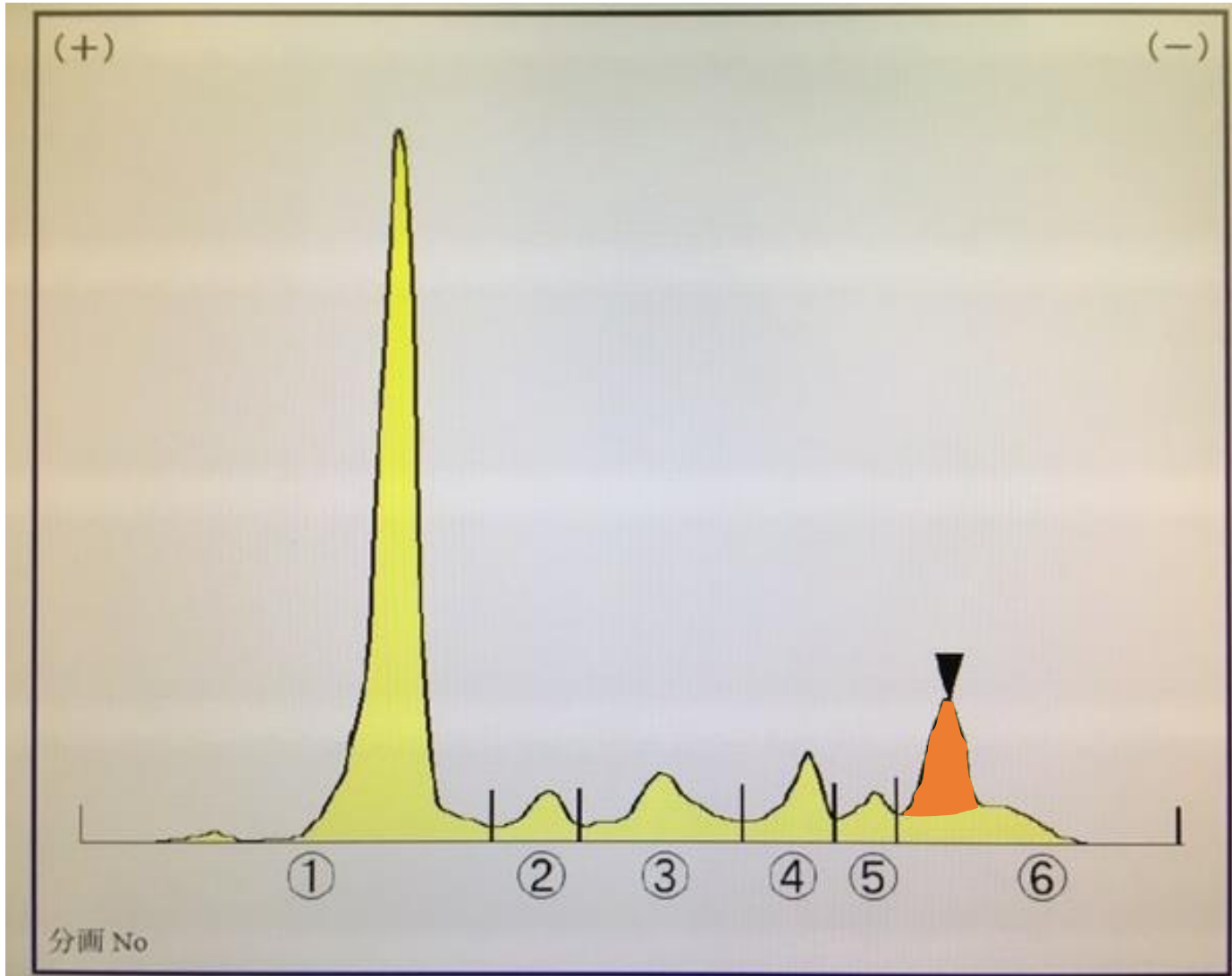


2019/6/11
BLd lite治療前

IgG 5750 mg/dl

遊離L鎖κ/λ比 5.718
κ鎖 45.00 mg/L
λ鎖 7.87 mg/L

疾患由来のIgG-κはどこなのか



2019/10/8

BLd lite2コース終了後

IgG 1101 mg/dl

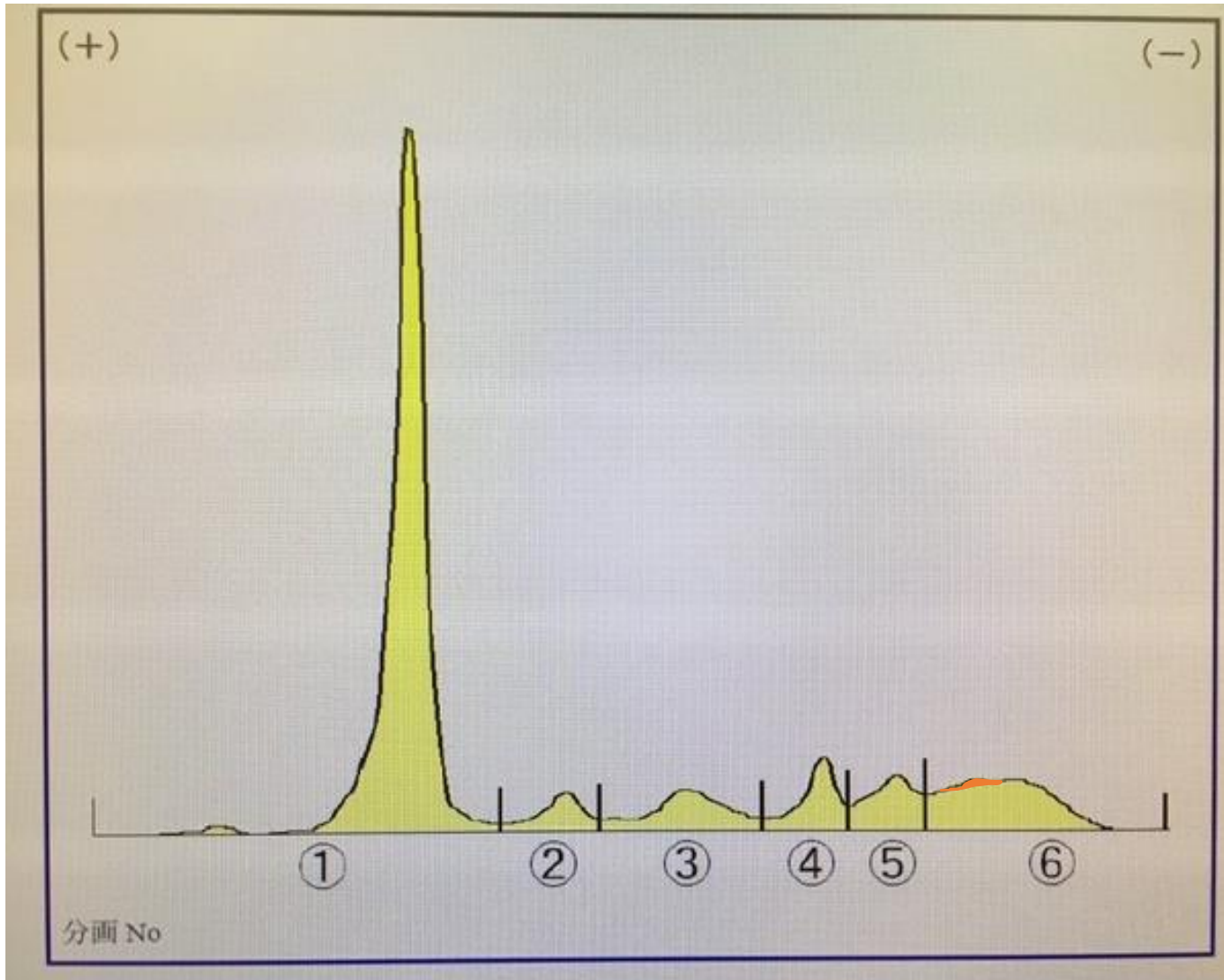
遊離L鎖κ/λ比 1.146

κ鎖 11.20 mg/L

λ鎖 9.77 mg/L

→ 正常化

疾患由来のIgG-κはどこなのか



2019/12/24

BLd lite4コース終了後

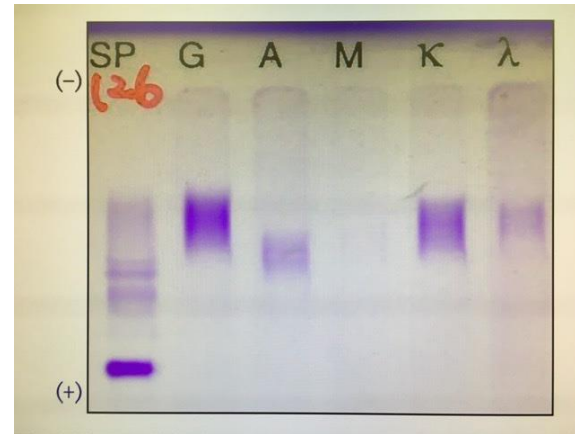
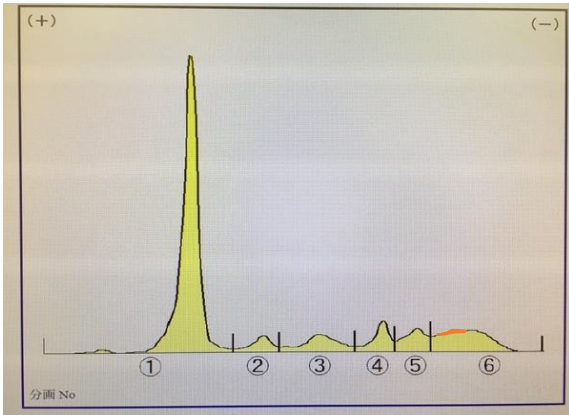
IgG 861 mg/dl

遊離L鎖κ/λ比 1.139

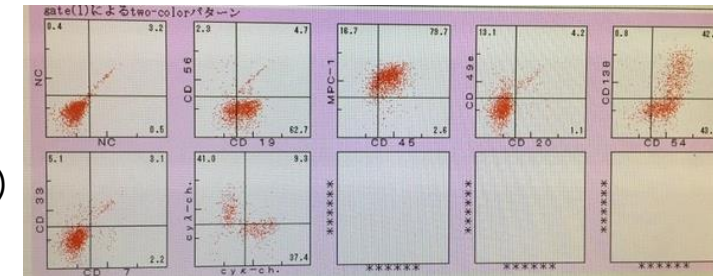
κ鎖 19.70 mg/L

λ鎖 17.30 mg/L

VGPRとCR (sCR) の逆転現象



遊離κ/λ比は1.139
遊離L鎖κ 19.70 mg/L
(基準値3.3~19.4)
遊離L鎖λ 17.30 mg/L
(基準値5.7~26.3)



骨髄穿刺では形質細胞は0.6%

検査会社では指摘はされないが
残存を確認できる

免疫固定法では**検出せず**

SRLが採用している

フィンガルリンク株式会社が提供しているキャピラリー法を用いた蛋白分画はIgGが以前の100 mg/dlではなく、5 mg/dlほどまで検出できるといっている

蛋白分画と免疫固定法の検出感度が逆転している可能性があり、**VGPRは存在しなくなっている**かも

この症例のようにM蛋白の半減期を意識する必要性がある

PRだけど、MRDはnegativeというのも納得がいく
もちろん多発性骨髄腫は腫瘍部位がまばらなので
骨髄穿刺した部位はnegativeということでも説明ができますが

腫瘍が実質消えており、M蛋白産生がなくなっているにも
残存したM蛋白が検出してPRになってしまうことは考えられる

その残存したM蛋白が半減期にのっとった減少具合であれば
新たにM蛋白を産生している腫瘍はないといえる

遊離 k/λ 比は半減期も短いので
検査として万能か？



ダラツムマブとエロツムマブを生食で希釈して遊離L鎖 κ/λ を提出（当院での検証）

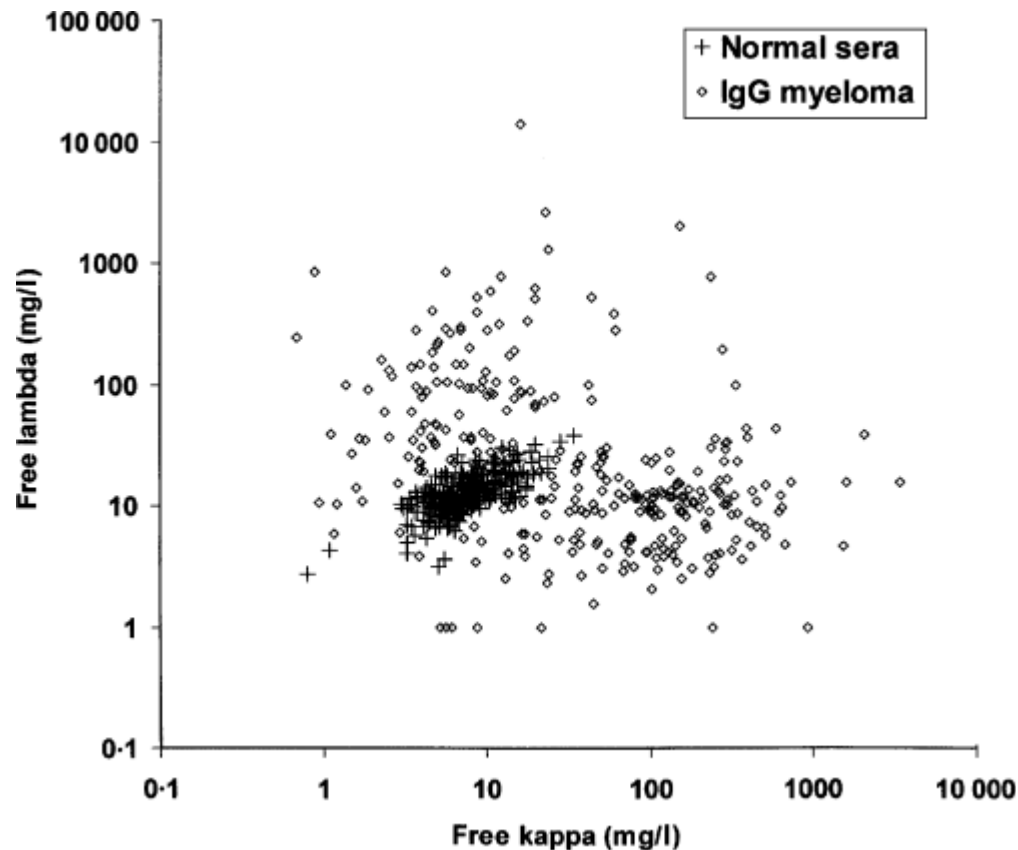
	基準値	ダラツムマブ	エロツムマブ
それぞれの濃度		6000 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$
遊離L鎖 κ (mg/L)	3.3-19.4	3.9	1.7
遊離L鎖 λ (mg/L)	5.7-26.3	0	0

- 予想血漿濃度の10倍に設定
- 正常免疫グロブリンの産生能がない症例だと遊離L鎖が基準値を下回ることもあり、 κ/λ 比にも影響を及ぼす可能性もある。
- ただ正常腎機能であれば血清FLCの半減期は κ 型FLCで2～4時間、 λ 型FLCで3～6時間

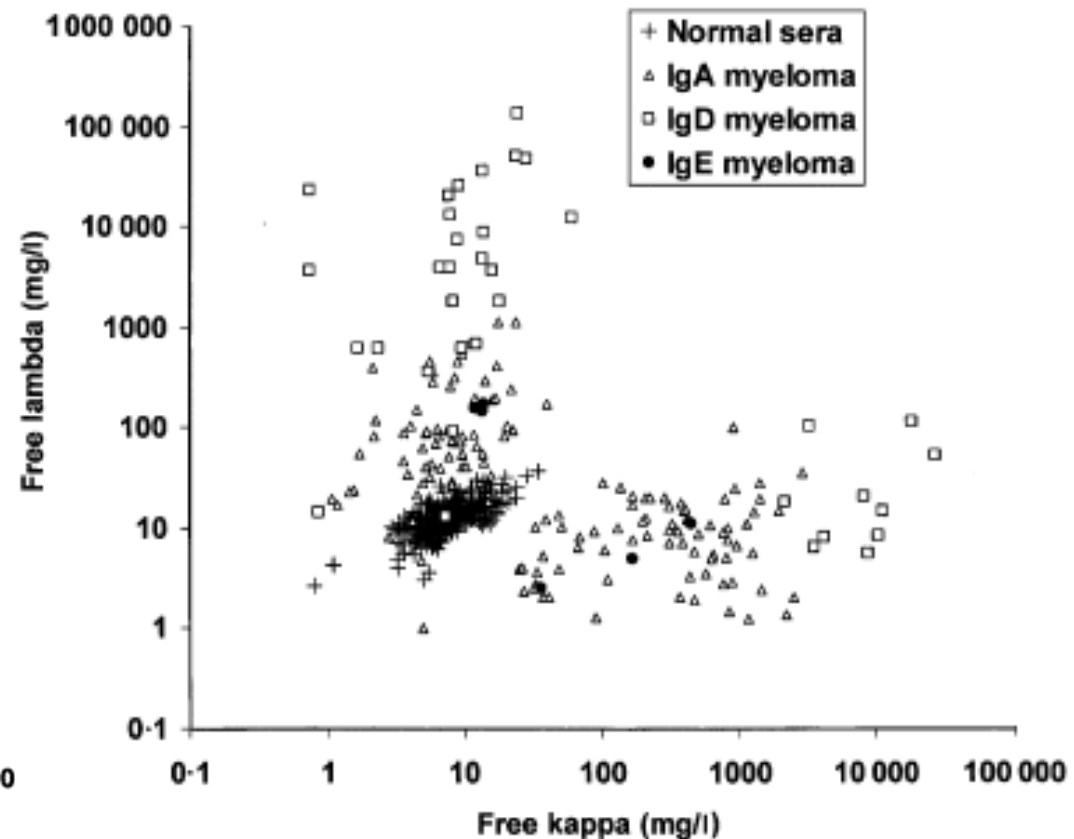


遊離 κ/λ 比の注意点

当院フォローでも完全な非分泌を除いて2例はMM診断時、再燃時に遊離 κ/λ 比の変化がない症例がある。



Serum free light chains for monitoring multiple myeloma
G. P. Mead, et al; BJH Vol.126, 3, 2004, 348-354



遊離 κ/λ 比の注意点

	FLC濃度上昇	κ/λ 比の異常
IgG型	86 (268/312)	95 (295/312)
IgA型	93 (130/140)	98 (137/140)
IgD型	94 (34/36)	97 (35/36)
IgE型	100 (5/5)	100 (5/5)
上記合計	89 (437/493)	96 (472/493)
BJP型	100 (224/224)	100 (224/224)
非分泌型	68 (19/28)	82 (23/28)

数%の症例はFLC濃度、 κ/λ 比に異常をきたさない

発症当初にFLCに異常があるかを確認しておかなければ再燃の指標にならないかもしれない

症例によってはそこまでM蛋白産生に比してFLCを産生していないため、蛋白分画や免疫固定法より κ/λ 比がより深い奏功を確認するのに有効ではない可能性もある

皆様のご支援により正確な診療を実現して
います。この場を借りて感謝します。
ご質問があればよろしくお願ひします。

