

当院における多発性骨髄腫の検討

続 薇

I はじめに

多発性骨髄腫 (MM) は形質細胞が骨髄を主病巣として悪性的に増殖する疾患と言われている。臨床症状は骨痛, 病的骨折, 貧血, 腎不全, 感染と血清免疫グロブリンの異常などで表現される。1989年1月から1993年12月までの5年間で当院では32例の多発性骨髄腫患者が診療されている。この疾患の病因, 臨床症状, 診断, 鑑別, 予後などについて検討したので報告する。

II 対象症例

仙台市立病院で1989年1月から1993年12月までの5年間に診療されている患者32例中, 外来患者8人, 入院患者24人, 年齢は39歳から91歳まで平均70歳であった。性別は男性17人女性15人であった (図1)。

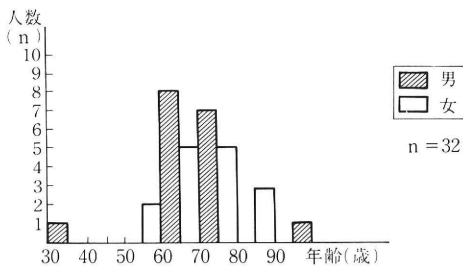


図1. 32例MM患者の年齢と性別

32例の患者の治療前の臨床症状を見ると, 貧血23例, 骨病変17例, 骨痛14例, 感染12例, 腎障害9例, 高カルシウム血症4例, 出血4例である。

III 検査結果

1. 末梢血液検査所見 (表1)

表1. 32例MM患者血液検査

項目	成績	人数	項目	成績	人数
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	>10.0	1	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	>400	9
	4.0~10.0	12		<400	23
	<4.0	19			
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	>30.0	4	HGB (g/dl)	>12.0	6
	10.0~30.0	14		9.0~12.0	8
	<10.0	14		6.0~9.0	16
				3.0~6.0	2

2. 骨髄像の検査所見 (表2)

表2. 32例MM患者骨髄像検査

項目	成績	人数	項目	成績	人数
有核細胞数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	<10	15	M/E比	<2	10
	10~25	11		2~4	19
	>25	6		>4	3
巨核球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	<50	12	形質細胞 (%)	<10	11
	50~150	16		10~15	4
	>150	4		15~30	10
				>30	7

3. 血清免疫グロブリン検査所見 (表3)

表3. 32例MM患者血清免疫グロブリン定量値

項目	成績	人数	項目	成績	人数	項目	成績	人数
IgG (mg/dl)	<800	2	IgA (mg/dl)	<120	5	IgM (mg/dl)	<100	21
	800~1,600	8		120~280	10		100~180	8
	>1,600	22		>280	7		>180	3

4. M 蛋白分類と血清蛋白電気泳動の検査所見 (表 4)

表 4. 32 例 MM 患者 M 蛋白と血清蛋白電気泳動検査

	症例	M 蛋白	蛋白分画 (%)						蛋白分画 (g/dl)					
			A/G	Alb	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G	T.P	Alb	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G
1	60M	IgG (k)	1.67	62.6	3.8	9.3	7.8	16.0	5.9	3.69	0.22	0.58	0.46	0.94
2	30F	IgG (k)	0.98	49.5	3.4	10.2	6.0	2.2	9.8	4.35	0.33	1.00	0.59	0.22
3	78F	IgG (k)	1.33	57.0	3.9	11.6	7.5	20.0	7.4	4.22	0.29	0.36	0.55	1.48
4	64M	IgG (k)	1.09	52.1	2.6	8.9	5.1	31.3	8.5	4.43	0.22	0.76	0.43	2.66
5	66F	IgG (k)	2.32	69.9	4.0	12.1	7.7	6.3	5.9	4.12	0.24	0.71	0.45	0.37
6	79M	IgG (k)	1.83	64.7	5.3	12.1	6.5	11.4	5.2	3.36	0.28	0.63	0.34	0.59
7	73M	IgG (k)	1.72	63.3	4.0	8.2	5.5	19.0	6.8	4.30	0.27	0.56	0.37	1.29
8	79M	IgG (k)	0.67	40.0	2.4	6.1	2.7	48.9	9.6	3.84	0.23	0.58	0.26	4.69
9	67F	IgG (k)	1.05	51.2	2.9	7.0	4.5	34.4	7.5	3.84	0.22	0.52	0.33	2.58
10	69N	IgG (k)	0.74	42.6	2.4	6.9	5.2	42.9	9.5	4.05	0.23	0.66	0.49	4.08
11	73M	IgG (k)	0.85	45.9	4.8	10.5	5.7	33.1	7.0	3.21	0.34	0.73	0.40	2.32
12	75F	IgG (k)	1.48	59.6	3.0	8.0	6.8	22.6	6.4	3.81	0.19	0.51	0.44	1.45
13	71F	IgG (k)	1.79	64.1	3.8	9.2	8.6	14.3	6.9	4.42	0.26	0.63	0.59	0.99
14	72M	IgG (k)	1.51	60.1	3.5	8.9	4.8	22.7	8.1	4.87	0.28	0.72	0.39	1.84
15	91M	IgG (k)	1.06	51.5	4.4	9.7	7.0	27.4	6.2	3.19	0.27	0.60	0.43	1.70
16	63F	IgG (k)	1.08	52.0	6.0	11.7	8.4	21.9	6.6	3.43	0.40	0.77	0.55	1.45
17	39M	IgG (k)	0.50	33.2	2.6	6.7	6.1	51.4	10.8	3.59	0.28	0.72	0.66	5.55
18	64M	IgG (k)	1.43	58.8	3.4	9.6	5.8	22.4	7.4	4.29	0.25	0.70	0.42	1.61
19	32F	IgG (k)	0.48	32.4	1.8	4.9	3.3	57.6	11.2	3.63	0.20	0.55	0.37	6.45
20	72F	IgG (k)	1.70	62.9	3.1	9.6	8.3	16.1	7.2	4.53	0.22	0.69	0.60	1.16
21	86F	IgG (λ)	0.98	49.5	4.9	12.4	7.9	25.3	6.6	3.27	0.32	0.82	0.52	1.67
22	53F	IgG (λ)	1.08	51.9	3.6	8.4	6.2	29.9	8.3	4.31	0.30	0.70	0.51	2.48
23	73M	IgG (λ)	0.98	49.6	3.4	7.5	5.9	33.6	9.1	4.51	0.31	0.68	0.54	3.06
24	67M	IgG (λ)	0.53	34.8	3.9	11.3	5.5	44.5	8.8	3.06	0.34	0.99	0.48	3.92
25	79F	IgG (λ)	2.08	67.5	3.3	9.0	6.8	13.4	7.2	4.86	0.24	0.65	0.49	0.96
26	77N	IgA (k)	1.33	57.1	2.8	5.2	29.3	5.6	7.0	4.00	0.20	0.36	2.05	0.39
27	58F	IgA (k)	1.16	53.7	4.2	13.2	17.3	11.6	7.1	3.80	0.30	0.90	1.20	0.80
28	62M	IgA (k)	0.28	21.9	1.6	4.3		72.2	13.4	2.93	0.21	0.58		9.69
29	64F	IgA (λ)	0.67	40.0	1.3	4.6	3.8	50.3	11.9	4.76	0.15	0.55	0.45	5.99
30	60M	IgA (λ)	2.02	66.9	6.2	13.5	7.9	5.5	4.7	3.14	0.29	0.63	0.37	0.26
31	63N	IgM (k)	1.44	59.0	2.6	8.1	5.6	24.7	7.6	4.48	0.20	0.62	0.43	1.88
32	69F	不明	1.65	62.3	4.2	9.1	8.1	16.3	7.0	4.36	0.29	0.64	0.57	1.14

IV 考 察

多発性骨髄腫は先天性及び後天性のファクターの複合的影響により、あるクローンの形質細胞が悪性変化をおこし、異常増殖して、質及び異常な単クローン性免疫グロブリンを分泌するようになったものである。分子生物学的研究の発展に

よって直接骨髄腫細胞の DNA レベル異常の分析も可能になり、MM の発病メカニズムに対しても新しい知見が出て来た。短期間のうちに既に種々の癌遺伝子と制癌遺伝子の異常が発見されている。C-Myc 遺伝子の拡張あるいは表現異常¹⁾、ras 遺伝子家系の突然変異あるいは遺伝子配列の異常²⁾、bcl-2 の異常表現³⁾、P₅₃ 制癌遺伝子の突然

変異⁴⁾, 免疫グロブリン遺伝子の異常⁵⁾, などの成果はMMの臨床診断と治療に新しい課題を与えている。

MMは成人病としては発病年齢が高く, 日本での発病年齢のピークは60~70歳^{6,7)}, 欧米では70~80歳⁸⁾, 中国では45~55歳⁹⁾である。

当研究では32例中年齢ピークは60~79歳で, 最高年齢は91歳になり, 発病年齢は上昇する傾向にある。

MMは骨髄腫細胞が分泌するIgのクラス, タイプにより分類される。IgG, IgA, IgM, IgD, IgEはそれぞれ κ , λ 型に分けられるが, その中ではIgG型が最も多く, 当研究32例患者中25例がIgG型で約76%を占め, IgA型がこれに次ぎ5例, 約15%を占めている。文献によると, IgD型は少なく, 4.3%から3.9%⁶⁾ときわめて稀である。また1%の症例ではM蛋白を認めず, 非分泌型骨髄腫と呼ばれる。中国の分類方法も日本と同じく, 血清M蛋白による分類方法が使われている。IgG型, IgA型, IgM型, IgD型, IgE型, BJP型, Doubleクローンと多クローン免疫グロブリン型, 非分泌型などで, その中ではIgG型が最も多く, 約70%, 次ぎはIgA型, 約23~27%程度である¹⁰⁾。IgD型は以前より増えつつあり約10%¹¹⁾, MMの中で骨の硬化型は少ないがIgD型にレ線骨の硬化を伴う硬化型MMがよく認められる。

典型的多発性骨髄腫の場合, その診断と鑑別は比較的容易である。

第1に臨床症状がある。例えば a. 骨病変(骨痛と病的骨折), b. 腎病変(腎不全, 尿路系の感染), c. 造血障害(貧血, 血小板減少), d. 神経症状(脊椎圧迫骨折の脊椎圧迫による対麻痺, 下肢脱力感), e. 免疫不全(細菌・真菌等の感染), f. 高カルシウム血症など。当院32例の患者の中で以上の臨床症状のある患者数は, 骨痛14例, 骨折と骨粗鬆症18例, 腎病変9例, 造血障害24例, 神経症状10例, 免疫不全15例, 高カルシウム血症4例であった。

第2に, 骨髄穿刺により骨髄腫細胞を認める。通常骨髄細胞の10%以上を骨髄腫細胞が占める。

第3として次の条件を1項目でも満すもの。a.

骨粗鬆症と骨打ち抜き像, b. 血清M蛋白 >30 g/l, c. 尿中単クローン蛋白がある。d. 形質細胞が増える他の疾患ではない。

一方, MMの早期診断は難しく, 注意を要する。良性単クローン性免疫グロブリン血症(Monoclonal Gammopathy with Undetermined Significance. MGUS)は, その5%がMMに進展する可能性があり, その発病率は0.1%~1%で, 特徴は貧血, 腎不全, 高カルシウム血症等である。しかしながら骨痛がなく, 血清単クローン性IgG <30 g/l, IgAとIgM <10 g/l, 形質細胞が5%以下であり, 3~5年間異常がない。もし血清M蛋白の増加傾向があり, ≥ 30 g/lになり, 形質細胞 $\geq 10\%$ の場合は, 早期MMの可能性がある^{12,13)}。

MM患者の最初再生不良性貧血, 慢性胃炎, 腎盂腎炎, 肝臓病, 転移癌, 高カルシウム血症, 免疫グロブリン増多症などと診断される可能性があるため, 中年以上で赤沈亢進, 貧血, 蛋白尿, 骨痛を見た場合, 本症の可能性を考える必要があり, 更に関連の検査を行う必要がある。

MMは反応性形質細胞増多と悪性形質細胞増多との鑑別を要する。更に, 骨の転移癌, 副甲状腺機能亢進症, Letterer-Siwe病, Hand-Schüller-Christian病, Eosinophilic granulomaなどそれぞれの破壊性骨病変との鑑別が必要である。

当院32例の中1例は形質細胞性白血病になり, 1例は治療の経過中に急性非リンパ性白血病(M₁)を合併し, また1例は経過中に卵巣癌を合併し, 胸部レ線上下両肺に多発性の転移病変を認めそれぞれ死亡した。他の患者は症状改善16人, 不変3人, 悪化1人, 転院1人で, 8人の外来患者は予後の追跡は行われなかった。

V ま と め

1. 仙台市立病院において, 1989年1月から1993年12月まで5年間に経験した32例のMMについてまとめた。

2. 発病年齢は上昇する傾向にあり, M蛋白はIgGが多く76%を占め, 治療前にそれぞれ特徴的な症状がみられた。

3. 将来, 最先端の科学技術を応用した分子生

物学的研究の進歩により,更に特異的MMの分子異常の探針が発見される可能性があり,MMの診断と治療に貢献するであろう。

本稿を終えるにあたり,御指導,御校閲賜りました内科の古川先生,遠藤先生,検査室の今野先生,厨川先生,加藤先生,遠藤先生,および資料整理に御協力頂いた病歴室の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Selvanayagam, P, et al.: Alternation and abnormal expression of c-myc oncogene in human multiple myeloma. *Blood* **71**, 30, 1988.
- 2) Neri, A. et al.: Rasoncogene mutation in multiple myeloma. *J Exp. Med*, **170**, 1715, 1989.
- 3) Durie, B.G.M. et al.: Expression of the Bcl-2 oncogene protein in multiple myeloma. *Blood* **76**, 347, 1990.
- 4) Neri, A. et al.: P₅₃ gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* **81**, 128, 1993.
- 5) Miwa, H. et al.: Maturation stage specific immunoglobulin heavy chain gene rearrangement determined by D and D upstream region gene structure. *Leuk. Res.* **16**, 1861, 1992.
- 6) 日比野 進: 血液病, p.1204, 丸善出版社, 東京, 1987.
- 7) 正岡 徹, 他: 血液疾患診察ハンドブック. p.95, 南江堂, 東京, 1989.
- 8) Bergsagel, D.E, et al.: The Chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* **301**, 743, 1979.
- 9) 葵 則驥 他: 多発性骨髄腫 62 例臨床分析. *中華血液学雑誌* **8**, 580, 1987.
- 10) 卯 家棟, 他: 臨床血液学. p.786, 上海科学技術出版社, 上海, 1985.
- 11) 武 永吉 他: 125 例多発性骨髄腫臨床分析. *中華血液学雑誌* **7**, 350, 1992.
- 12) 姚 尔固: 多発性骨髄腫診断・治療進展. *中華血液学雑誌* **607**, 1994.
- 13) 阿部達生: 造血管腫瘍アトラス. p.85, 日本医事新報社, 東京, 1991.