

多発性骨髄腫

-お年寄りが腰が痛いと言ったらこの病気かも-

第16回

血液学を学ぼう！

2015.3.30

腰痛【腰が痛い】



高齢者に一番多いのは変形性脊椎症による腰痛です

高齢者の腰痛で一番多いのは、朝方に腰痛が強くなる変形性脊椎症による腰痛です。

これは、加齢により背骨（脊椎）の間の椎間板が変性して高さが減少し、それとともに背骨の角が尖ってくるような変形（骨棘）を生じてきます。そうすると、夜間に寝ていてあまり動いていなかった筋肉が朝、いざ動かそうとすると緊張して痛みが出てくるものです。



腰痛【腰が痛い】

○骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折

次いで、高齢者で多い腰痛の一つに骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折があります。

これは、通常は転倒して尻餅をついた場合に生じます。しかし、高齢者では骨がもろくなっており、急に重いものを持ったり、体をひねったり、ひどい時には起き上がっただけでも痛みを覚え、骨折が生じています。

また、腰痛が続いているので病院でレントゲンを撮影してみると骨折が発見されることもあります。

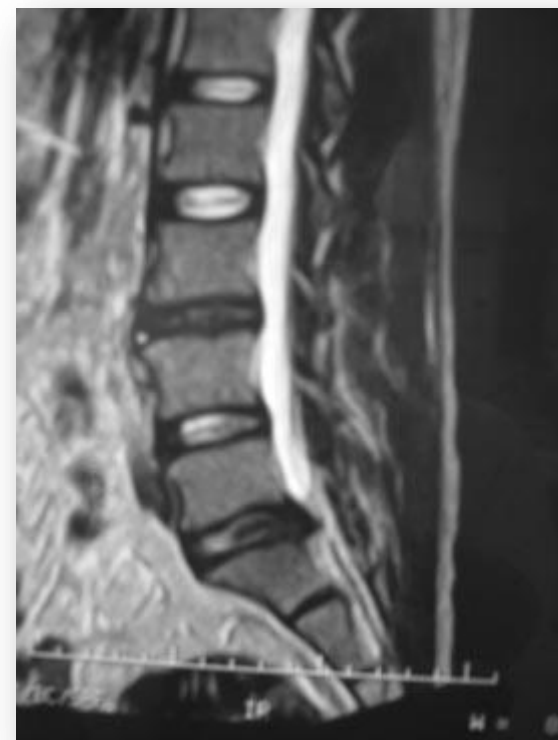


腰痛【腰が痛い】

○坐骨神経痛をともなう腰痛

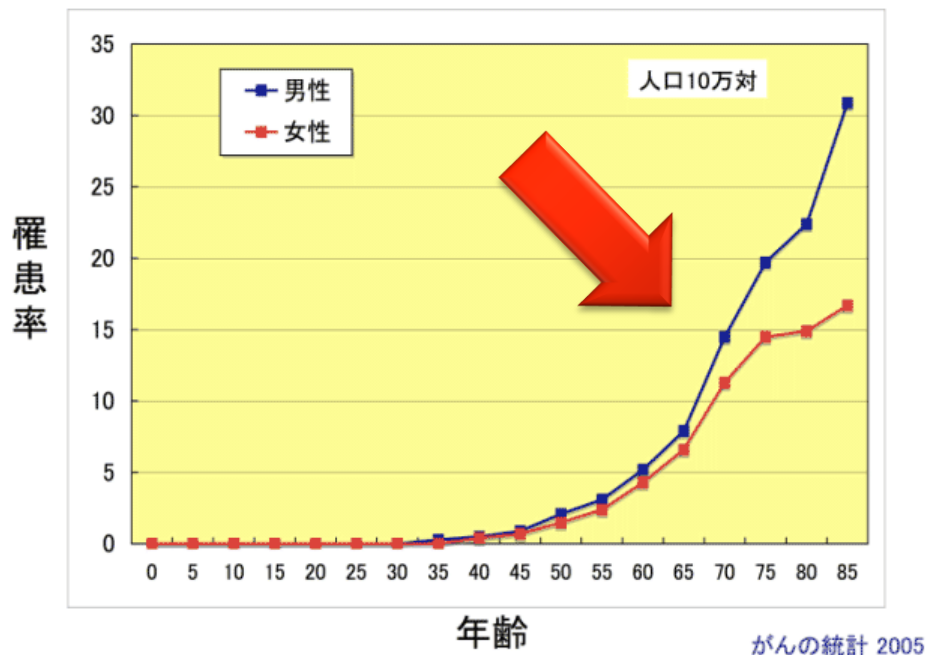
高齢者の腰痛で、なかなか直らないのは坐骨神経痛をともなう痛みです。これは、お尻の後ろの座るところに痛みが生じたり、足全体やふくらはぎにしびれを生じたりする症状です。

急に腰痛があって、その後お尻に痛みが生じてくるような場合には、腰の骨と骨の間の椎間板が傷んで、神経の通り道に飛び出した可能性が高くなります。これは「腰椎椎間板ヘルニア」と言われます。



多発性骨髄腫の特徴

多発性骨髄腫の年齢別罹患率



多発性骨髄腫の症状

1	背部痛・腰痛 (骨粗鬆症、病的骨折、圧迫骨折)
2	倦怠感・動悸・息切れ (貧血)
3	鼻出血・紫斑・止血困難 (出血傾向)
4	発熱 (感染症に対する抵抗力低下)
5	むくみ・尿量低下 (腎不全)
6	悪心・嘔吐・意識障害 (高カルシウム血症)

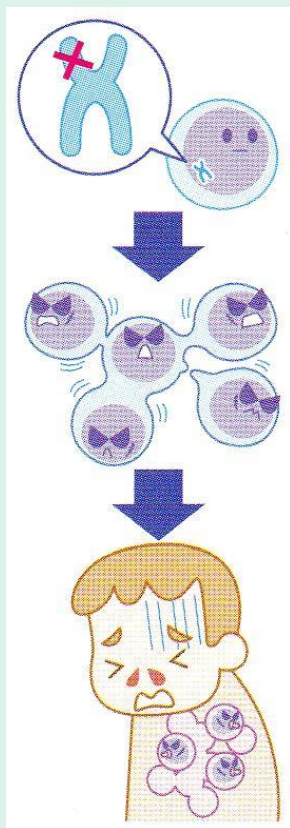
① 高齢者に多い

② 腰痛で発症することが多い

- お年寄りが腰が痛いと言ったらこの病気かも -
多発性骨髄腫

血液のがん 造血器腫瘍とは

- 造血器腫瘍とは、血液細胞が腫瘍化し、増殖する疾患である。
- 血液細胞に**遺伝子異常**が生じ、腫瘍性増殖をきたした結果、白血病や悪性リンパ腫などの病態を引き起こす。



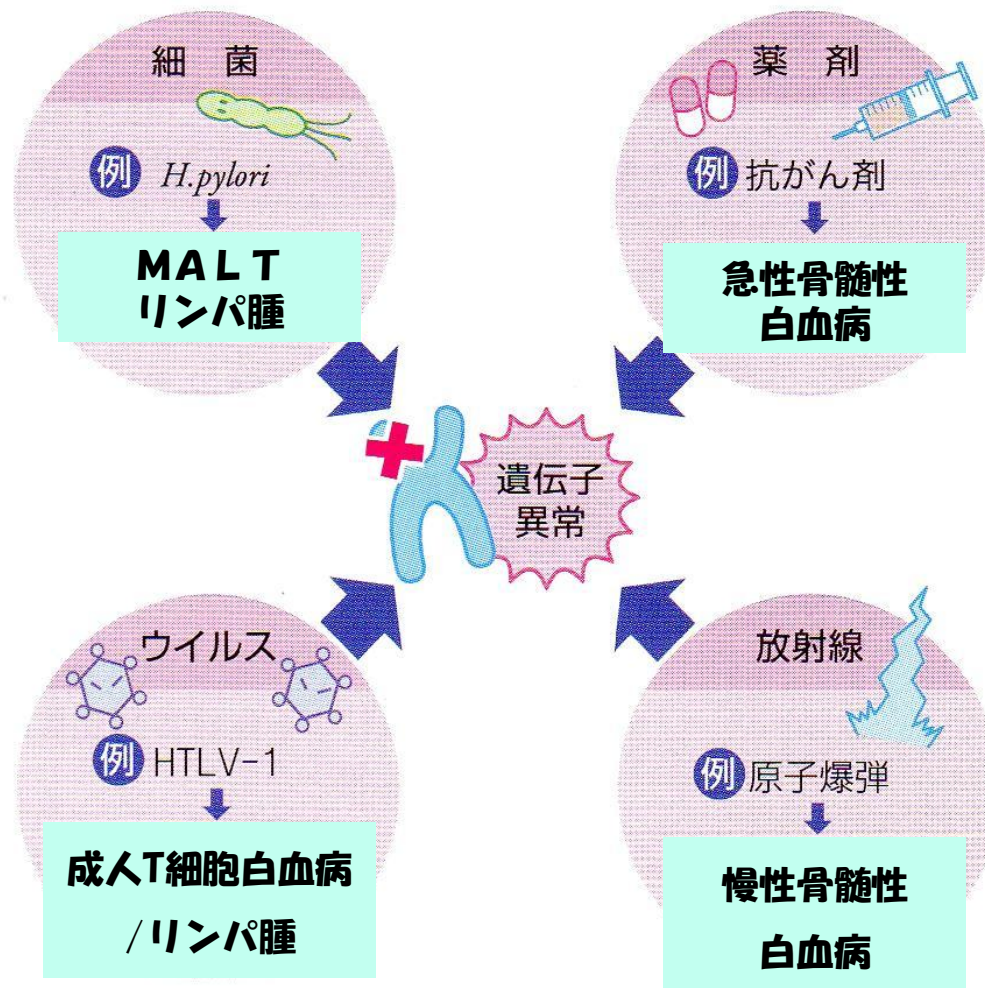
血液細胞の遺伝子に異常が発生

細胞が腫瘍性に増大

白血病や悪性リンパ腫などの病態を
引き起こす

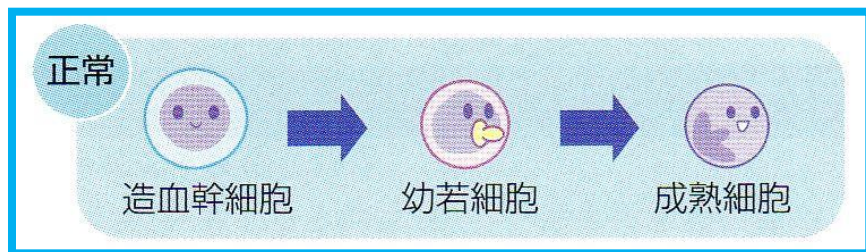
遺伝子変異の蓄積 造血器腫瘍の病因

- 造血器腫瘍の発症は、**遺伝子変異の蓄積**が原因である。
- 遺伝子変異には、細菌、ウイルス、薬剤、放射線などの関与が考えられている。



腫瘍化の段階と分化能の有無による 増殖のパターン

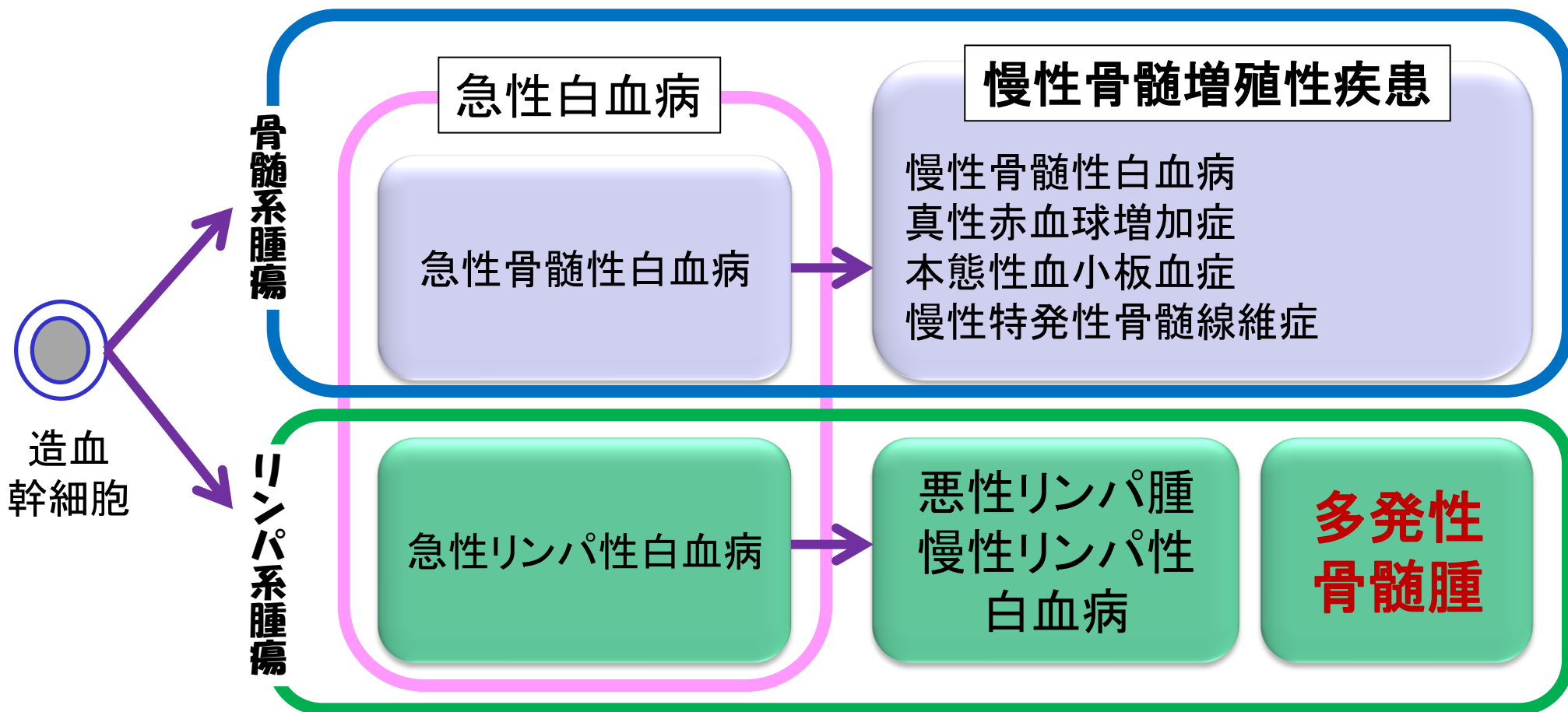
- 造血器腫瘍は、血球分化のどの段階で腫瘍化するのか、また腫瘍化した細胞に分化能があるのかどうかによっていくつかの増殖パターンに分けることができる



造血器腫瘍の細胞増殖パターン		疾患例
分化能が失われた増殖		急性白血病
分化能が保たれた増殖		慢性骨髄増殖性疾患
成熟細胞の腫瘍化		慢性リンパ性白血病 成人T細胞白血病／リンパ腫

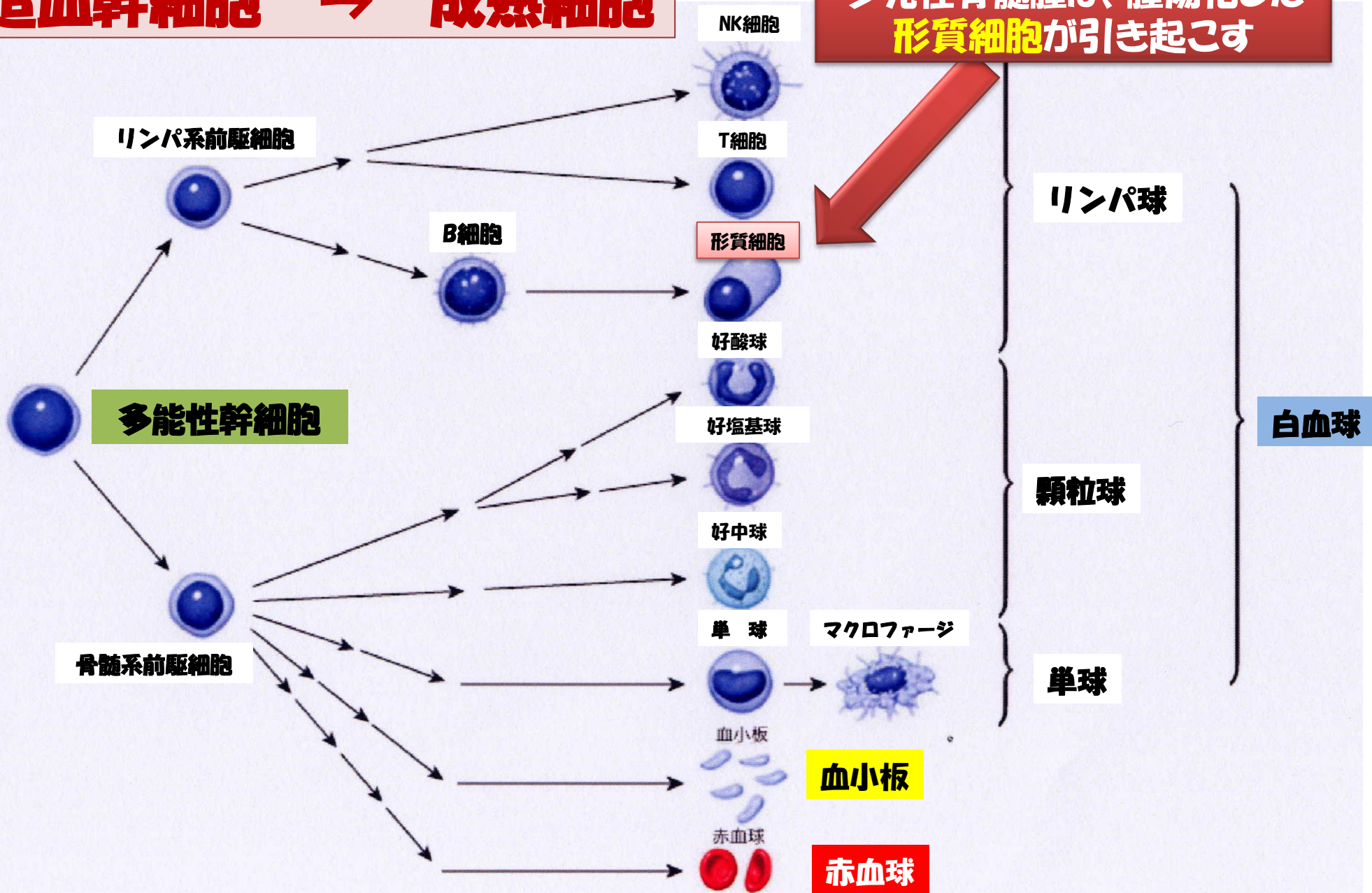
骨髓系とリンパ系に大別される 造血器腫瘍の種類

- 造血器腫瘍は増殖する細胞の違いから、**骨髓系腫瘍とリンパ系腫瘍に大別され、さらに細かく分類される。**
- **急性骨髓性白血病と急性リンパ性白血病は増殖する細胞は異なるが、病態や治療方針が似ているので急性白血病としてまとめて扱われている。**



造血幹細胞 → 成熟細胞

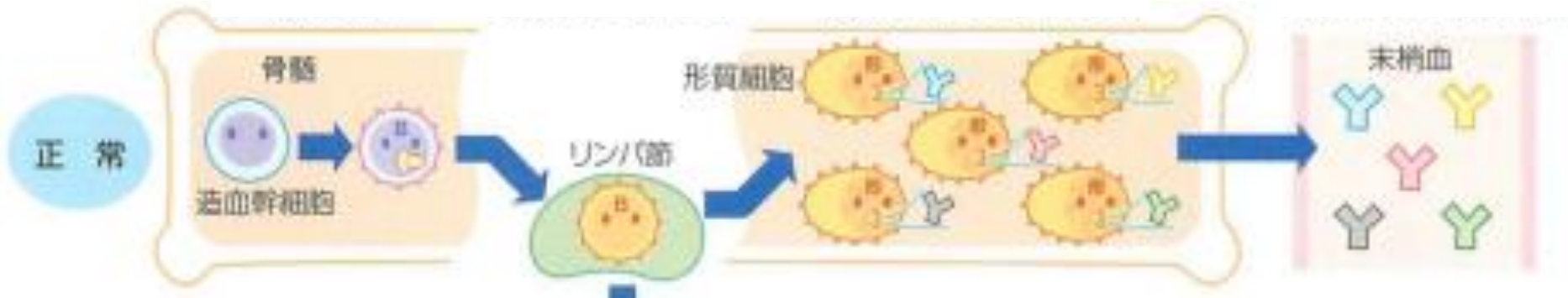
多発性骨髄腫は、腫瘍化した
形質細胞が引き起こす



多発性骨髄腫は、腫瘍化した形質細胞が引き起こす

①造血幹細胞がB細胞に分化する

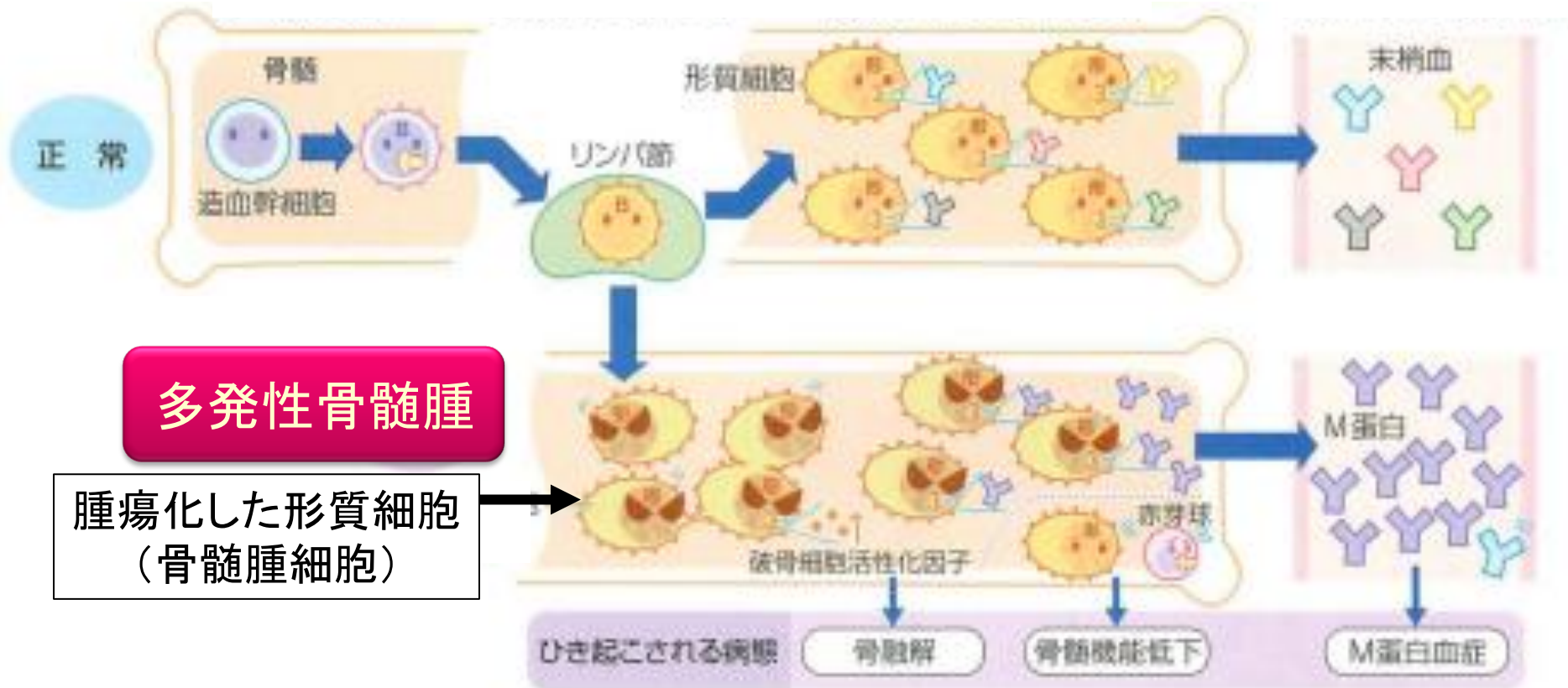
③一部のB細胞は骨髄に戻り、分化して成熟形質細胞となる。形質細胞はそれぞれ1種類の免疫グロブリンを産生する。



②B細胞はリンパ節に移動し、抗原の刺激を受けながら成熟する

④末梢血に5種類の免疫グロブリンが現れる。

多発性骨髄腫は、腫瘍化した形質細胞が引き起こす

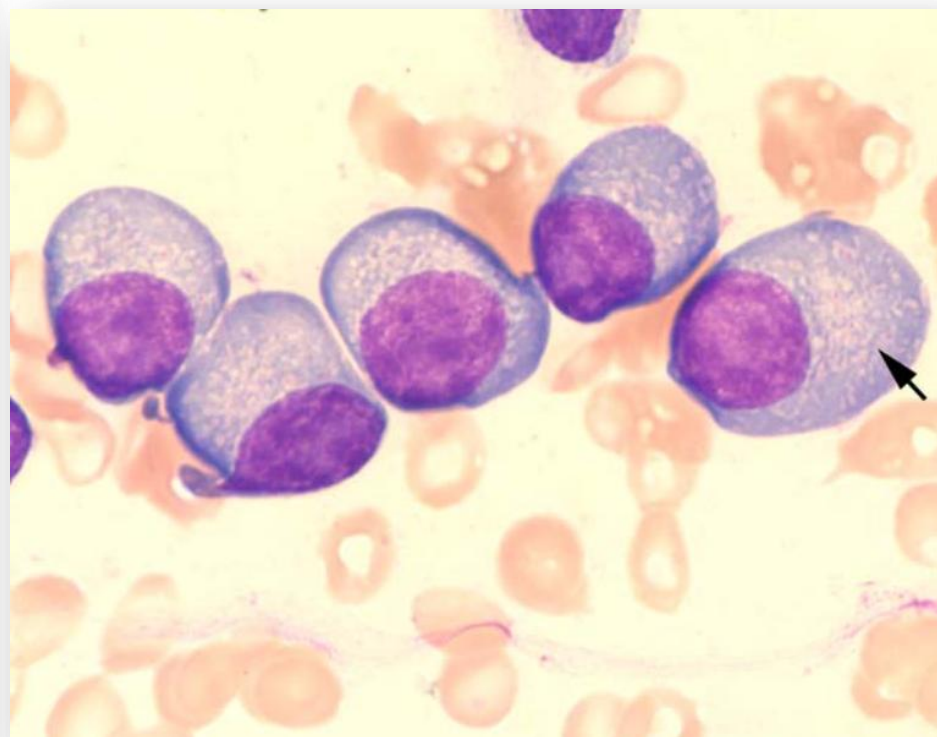
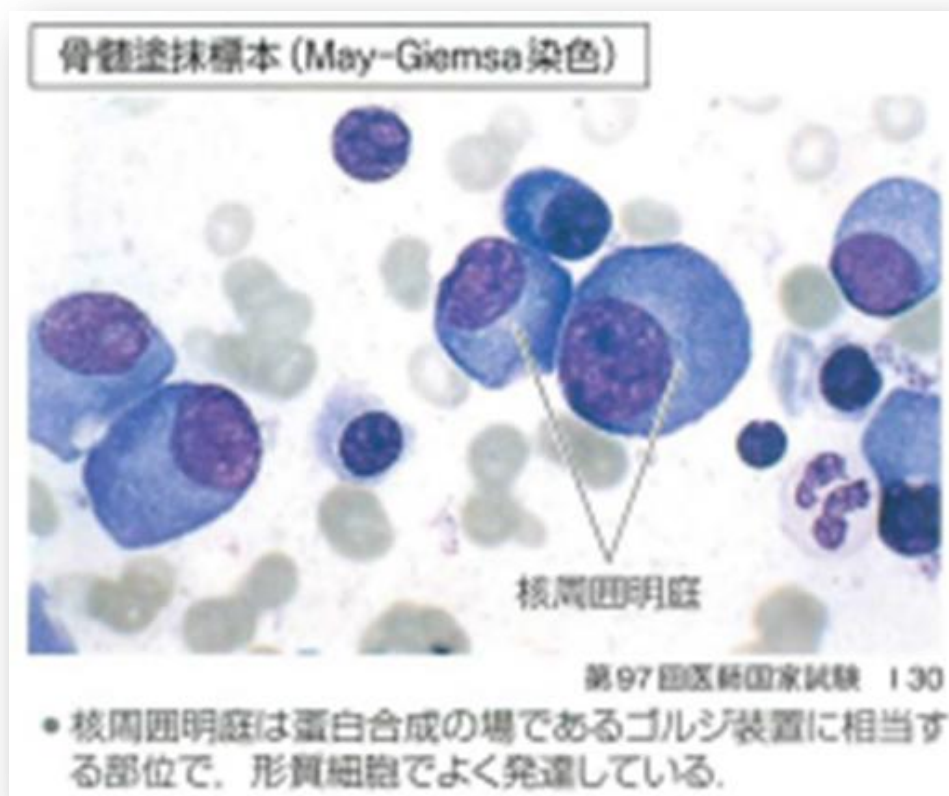


③骨髄に戻って形質細胞になるが、一部が腫瘍化して**骨髄腫細胞**となる。骨髄腫細胞は分化能を失い、単クローン性に増殖し、**1種類の異常免疫グロブリン**を大量に産生する。

④末梢血では**M蛋白**の割合が増大する (M蛋白血症)

骨髓腫細胞 ← 形質細胞が増殖

- ◆ 多発性骨髓腫の骨髓では、形質細胞の増殖がみられる。
- ◆ 形質細胞はMay-Giemsa染色で細胞質が青く染まり、核周囲明庭をもつ。
- ◆ 赤芽球や顆粒球系の血球数は減少している。全体としては、低形成性骨髓である。

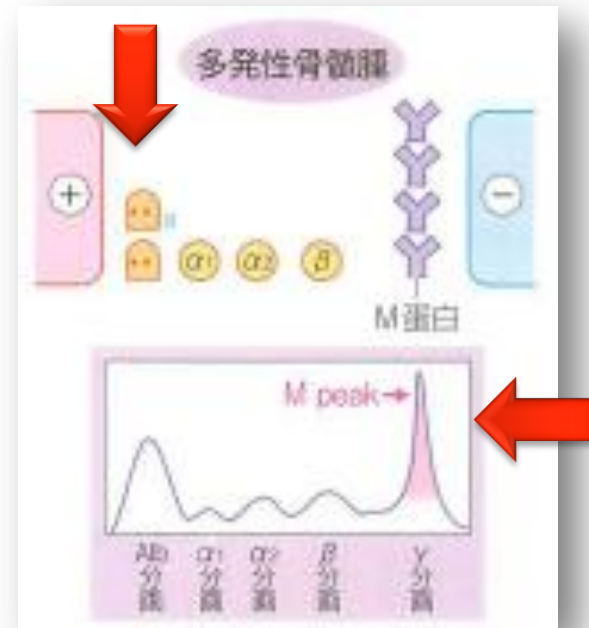


血清中の蛋白質



多発性骨髄腫

M蛋白血症
γグロブリンが増える



- ◆ 血清には多くの蛋白質が含まれている。
- ◆ **電気泳動**にかけると、易動度の高いものから
 A | b分画 α1分画 α2分画
 β分画 γ分画 に分けられる。
- ◆ 形質細胞から産生される免疫グロブリンは **γ分画**に含まれる。

- ◆ 多発性骨髄腫では腫瘍化した形質細胞（骨髄腫細胞）が単一の免疫グロブリン（M蛋白）を大量に産生する。
- ◆ これを反映して電気泳動ではγ分画の著しい上昇がみられる（**M peak**）。
- ◆ アルブミン分画は減少する。

電気泳動

- ◆ 主にタンパク質やDNAの分離に用いる。
- ◆ タンパク質やDNAは電圧をかけたときに移動する性質があるため、この移動距離の違いによって分離を試みる方法である。

血清蛋白電気泳動

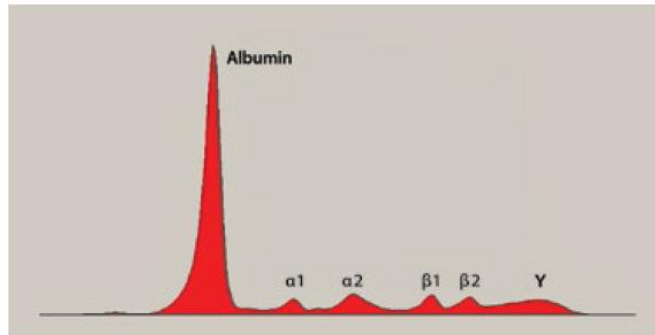


図1. 正常血清蛋白電気泳動結果

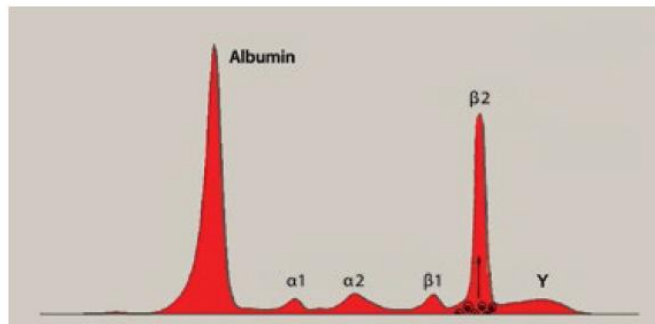


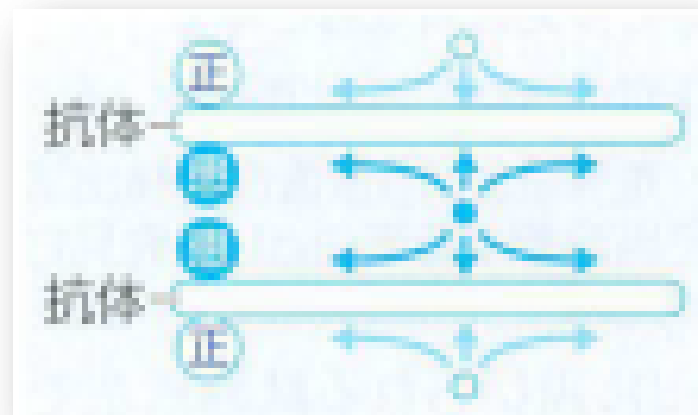
図3. β2ゾーンでMスパイクを形成するM蛋白を産生する骨髄腫細胞の異常血清蛋白電気泳動の結果

- 多クローン性（正常）免疫グロブリンは、主にγゾーンに見られます。
- 従って、それらはγグロブリンとして知られています。
- 単クローン性蛋白は、形質細胞の1つのクローンによって作られる。
- 従って、分子は全て同一で、同じ電荷をもっている。
- そのため、電気泳動において単クローン性蛋白は、鋭いスパイクとして泳動される。
- このスパイクはγゾーンに最もよく現れるが、時々β2あるいはβ1、また非常に稀だが、α2ゾーンに現れることもある。

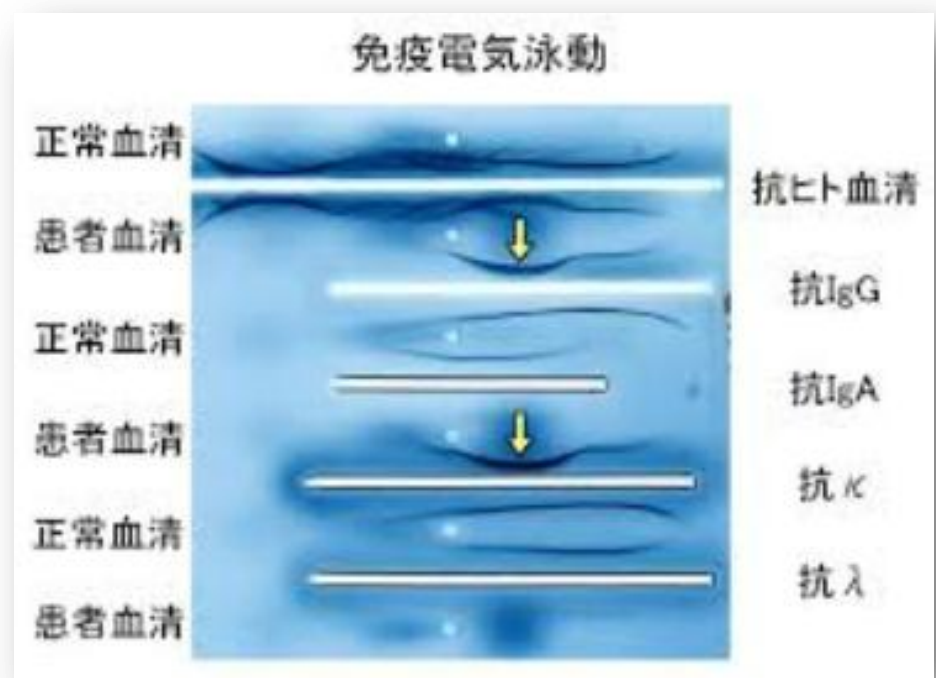
免疫電気泳動

- ◆ 免疫電気泳動とは、電気泳動では分離できない**微量蛋白成分**を抗血清抗体との**抗原抗体反応**を用いて同定する検査法
- ◆ 通常の電気泳動では、M蛋白の上昇しか判断できないので、**M蛋白**がどの型かを調べるために免疫電気泳動を行う

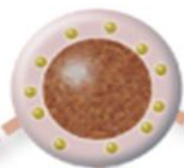
- 抗体に反応すると弓状の沈降線が現れる
- 正常に比べ太い弓状線にふくらみ【**M bow**】が現れたら、その部分の免疫グロブリンが多くされていることを示す



○正常血清
 □抗体
 ○患者血清



骨髄腫細胞によるさまざまな障害



骨髄腫細胞



血液細胞が造れなくなる

骨髄腫細胞が骨髄を占領してしまい、正常な血液細胞が造れなくなります。それにより、貧血や出血傾向などの症状が起こるようになります。

- ・ だるさ、息切れ、動悸などの貧血症状
- ・ 出血しやすくなる(青あざ、鼻血など)

Mタンパクがさまざまな悪さをする

役立たずの抗体「Mタンパク」は、臓器に貯まってはたらきを妨げたり、血液をドロドロにしてしまいます。

- ・ むくみ、尿量が少なくなるなどの腎障害
- ・ 頭痛、眼が見えにくくなるなどの過粘稠度症候群 など



骨をもろくする

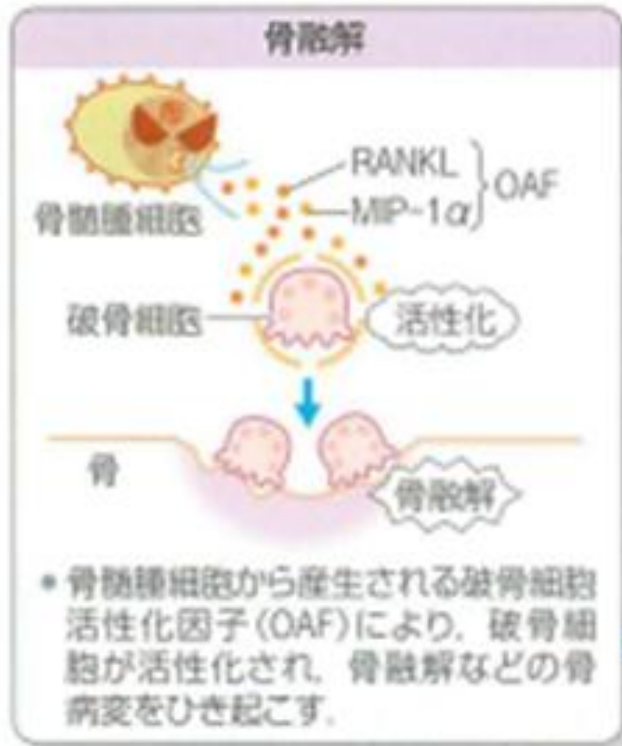
骨髄腫細胞は増えながら、骨を壊すメカニズムをはたらかせてしまい、骨がもろくなって痛みなどが起こります。

- ・ 腰や背中痛み
- ・ 骨折

また、骨が壊れて大量のカルシウムが血中に流れてしまいます。

- ・ □が渴く、ぼーっとしてしまうなどの高カルシウム血症

骨融解



骨髓腫細胞が
破骨細胞を
活性化

圧迫骨折・
病的骨折

高Ca血症



骨をもろくする

骨髓腫細胞は増えながら、骨を壊すメカニズムをはたらかせてしまい、骨がもろくなって痛みなどが起こります。

- ・ 腰や背中痛み
- ・ 骨折

また、骨が壊れて大量のカルシウムが血中に流れてしまいます。

- ・ 口が渇く、ぼーっとしてしまうなどの高カルシウム血症

高カルシウム血症



□ 高カルシウム血症は、

◆ 骨や腎臓からのカルシウム再吸収の亢進、消化管からのカルシウム吸収の亢進により生じる。

□ 症状および徴候

◆ 総血清Caが12mg/dLを超えると現れてくる。

◆ 徴候としては、食欲不振、嘔吐、便秘、脱水、嗜眠、痙攣発作、全身の過敏性、高血圧などがある。

□ 人体におけるカルシウムの調節

◆ 血清のCa濃度は8.4~10.2mg/dl程度の範囲に保たれている。

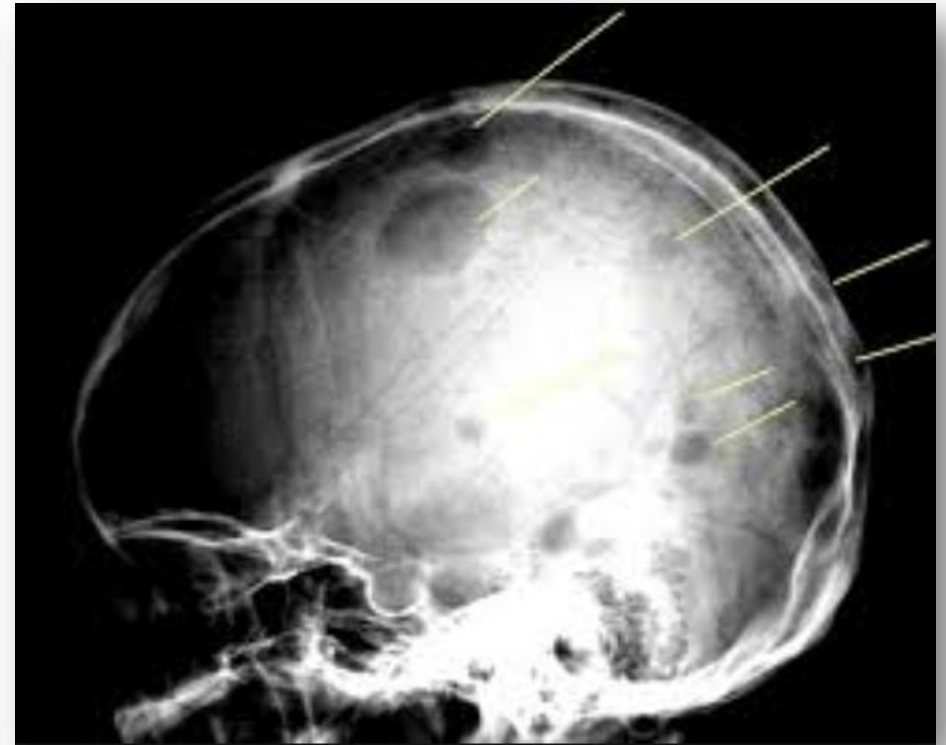
◆ 正常値を10mg/dlとすると、そのうち4mg/dlはアルブミンと結合しており、1mg/dlはリンなど他のイオンと結合しており、5mg/dlがカルシウムイオンとして存在する。

◆ 低アルブミン血症では見かけ上Ca濃度が低値になるため、補正した値をだす。

$$\text{補正Ca濃度} = \text{Ca濃度 (mg/dl)} + (4 - \text{Alb g/dl})$$

溶骨性病変

- 骨髄腫細胞は破骨細胞を活性化し骨融解をひきおこす
- これにより、骨のX線所見ではpunched out lesion（骨打ち抜き像）がみられる。



Punched out lesion（骨打ち抜き像）

骨髄機能低下

II



血液細胞が造れなくなる

骨髄腫細胞が骨髄を占領してしまい、正常な血液細胞が造れなくなります。それにより、貧血や出血傾向などの症状が起こるようになります。

- ・ だるさ、息切れ、動悸などの貧血症状
- ・ 出血しやすくなる（青あざ、鼻血など）



◆ 骨髄で腫瘍細胞が増殖すると、正常な血球の産生が抑制される。



赤血球減少
白血球減少
血小板減少



貧血症状
易感染性
出血傾向

M蛋白血症による症状

II

M蛋白がさまざまな悪さをする

役立たずの抗体「Mタンパク」は、臓器に貯まったりはたらきを妨げたり、血液をドロドロにしてくれます。

- ・ むくみ、尿量が少なくなるなどの腎障害
- ・ 頭痛、眼が見えにくくなるなどの過粘稠度症候群 など



M蛋白血症



- 多量のM蛋白（出来損ないのグロブリン）によって総蛋白量が上昇し、血液の粘稠度が増して過粘稠度症候群を呈する
- M蛋白には液性免疫としての働きはないので、易感染性となる
- Bence-Jones蛋白は腎機能障害を引き起こしやすい

過粘稠度症候群

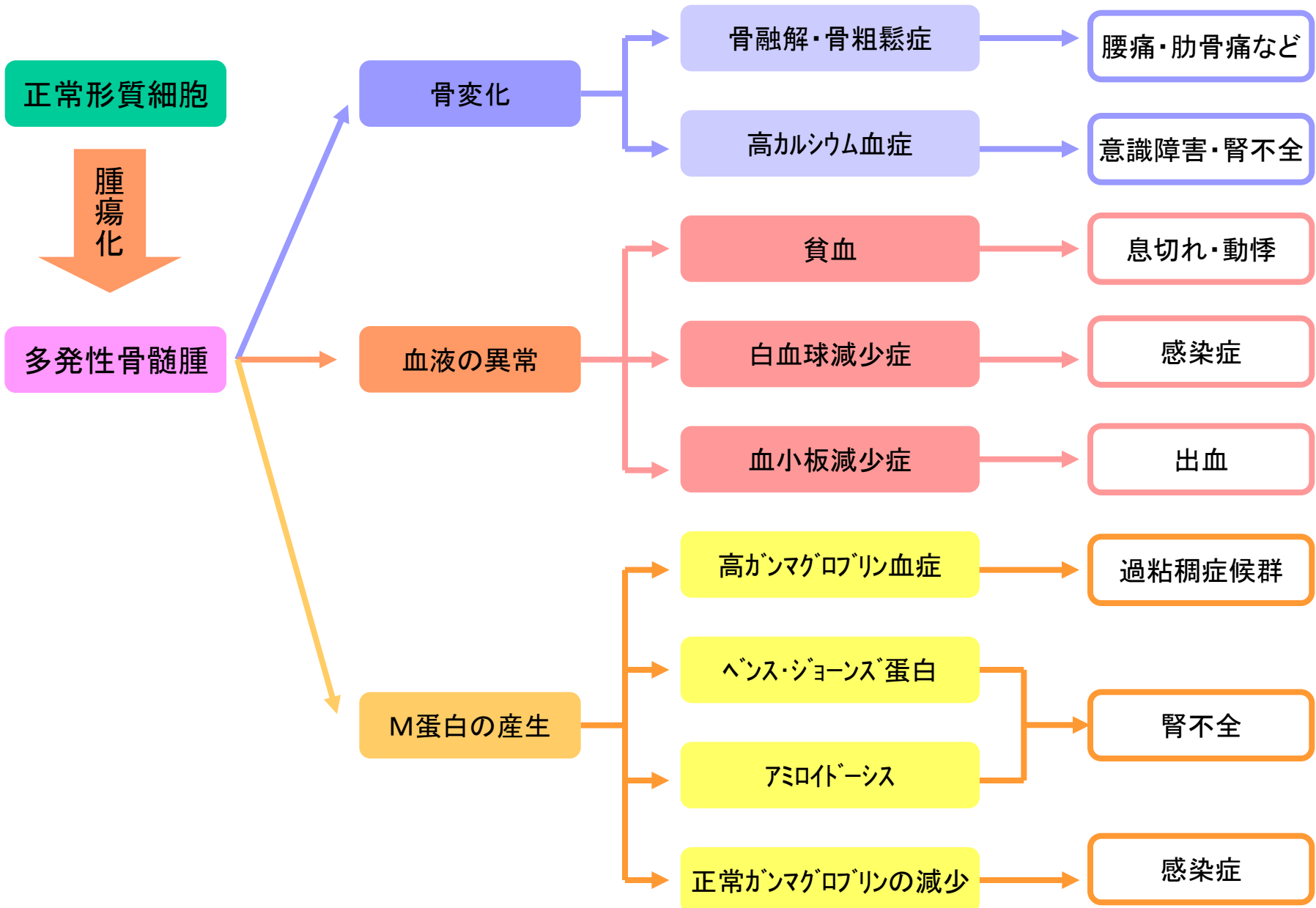
- 血液粘稠度の増加により、様々な臓器に血流障害（血液のうっ滞）を生じる状態を過粘稠度症候群という
- 血液粘稠度が増加すると、血流障害が生じ、神経症状、視力障害、心不全をきたす。
- また、凝固因子や血小板機能も低下し、出血傾向となる

原発性マクログロブリン血症は多発性骨髄腫に比べて過粘稠度症候群をきたしやすい。

（原発性マクログロブリン血症の異常免疫グロブリンは **I g M** であり、他の免疫グロブリンより5倍程度分子量が大きい巨大分子であるため）



多発性骨髄腫 ここまでのまとめ



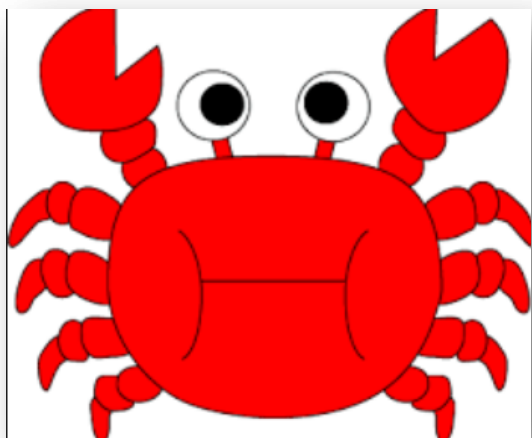
“CRAB”と覚えよう！

Calcium elevation (Ca値の上昇)

Renal dysfunction (腎機能障害)

Anemia (貧血)

Bone lesion (骨病変)



骨髄腫の症状



- 初発症状は腰痛が多い
- 過粘稠度症候群などもおこる

典型的なIgG型多発性骨髄腫の検査異常

総蛋白(TP)	増加
アルブミン	減少
グロブリン	増加

白血球	種々
赤血球	減少
血小板	減少


IgG	増加
IgA	減少
IgM	減少
IgD	減少
IgE	減少

血清クレアチニン	上昇
血清Ca	上昇

本日のメインテーマ：**免疫グロブリン**を理解する

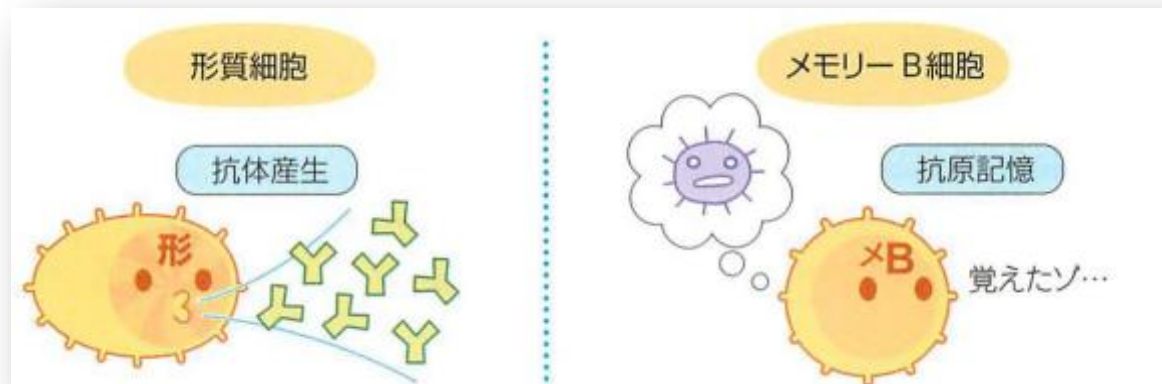
- I. 免疫グロブリンを産生する細胞
- II. 免疫グロブリン = 「抗体」
- III. 抗体の機能
- IV. 5つの免疫グロブリン

リンパ球の分類

	B細胞	T細胞	NK細胞
<p>顕微鏡での見た目はほぼ同じである</p>			
機能は異なる	<ul style="list-style-type: none"> 抗体産生 抗原記憶 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞傷害 他のリンパ球やマクロファージの調整 	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍、ウイルス感染細胞の排除



B細胞は最終的に形質細胞やメモリーB細胞に分化し、それぞれ特異的な機能をもつ。

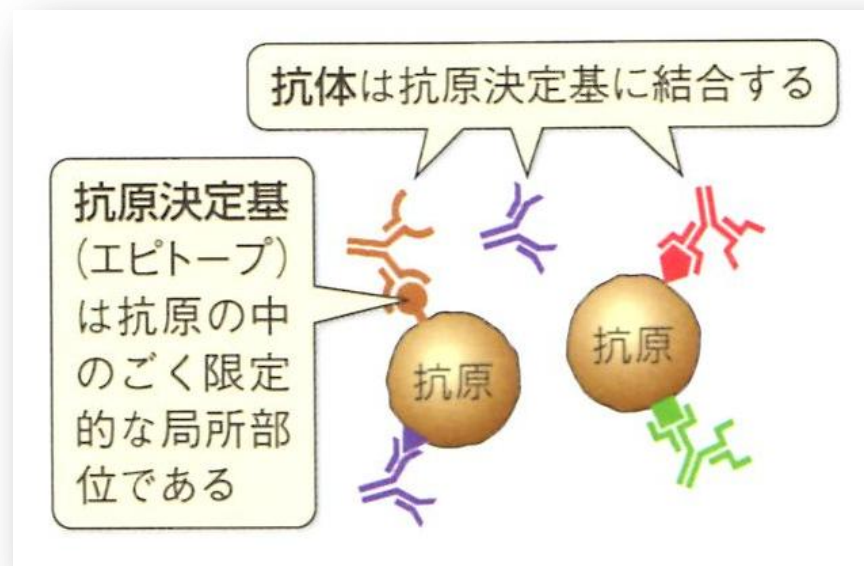


・ 抗原に特異的な抗体を産生する

・ 抗原を記憶し、次回の抗原侵入に備える
・ 再び同じ抗原にさらされた場合に、よりすばやく抗体産生が行えるようにする

抗体とは

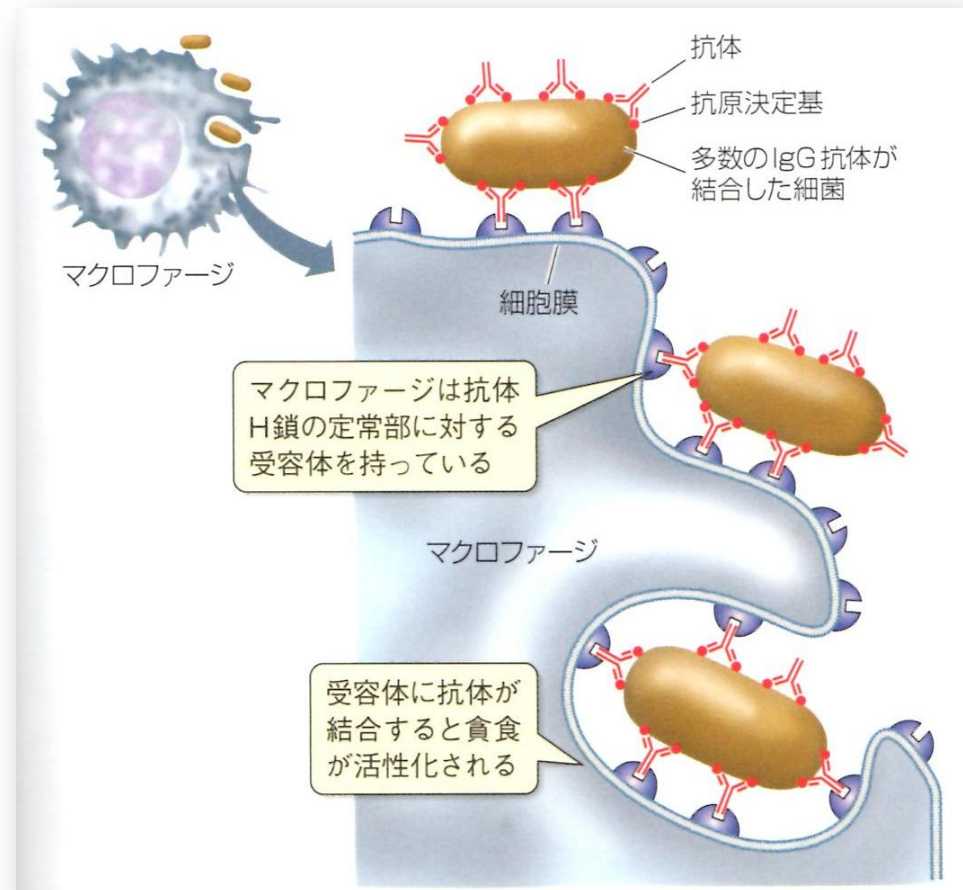
- ◆ 抗体 (antibody) とは、リンパ球のうちB細胞の産生する糖タンパク分子で、特定のタンパク質などの分子 (抗原) を認識して結合する働きをもつ。



- ◆ 一種類のB細胞は一種類の抗体しか作れず、また一種類の抗体は一種類の抗原しか認識できないため、ヒト体内では数百万～数億種類といった単位のB細胞がそれぞれ異なる抗体を作り出し、あらゆる抗原に対処しようとしている。

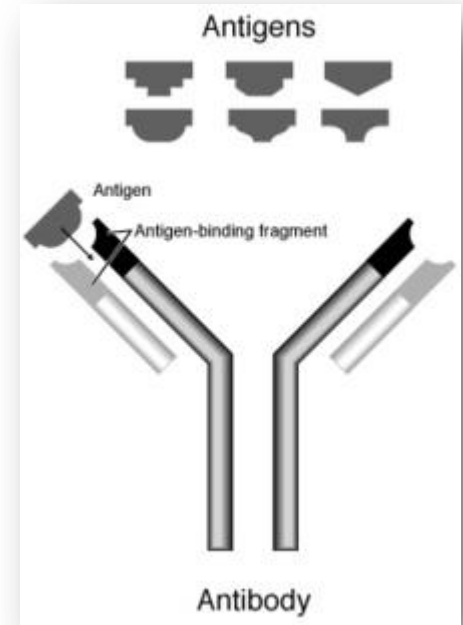
抗体とは

- ◆ 抗体は主に血液中や体液中に存在する。
- ◆ 体内に侵入してきた細菌・ウイルスなどの微生物や、微生物に感染した細胞を抗原として認識して結合する。
- ◆ 抗体が抗原へ結合すると、その抗原と抗体の複合体を白血球やマクロファージといった食細胞が認識・貪食して体内から除去するように働いたり、リンパ球などの免疫細胞が結合して免疫反応を引き起こしたりする。
- ◆ **感染防御機構**において重要な役割を担っている。



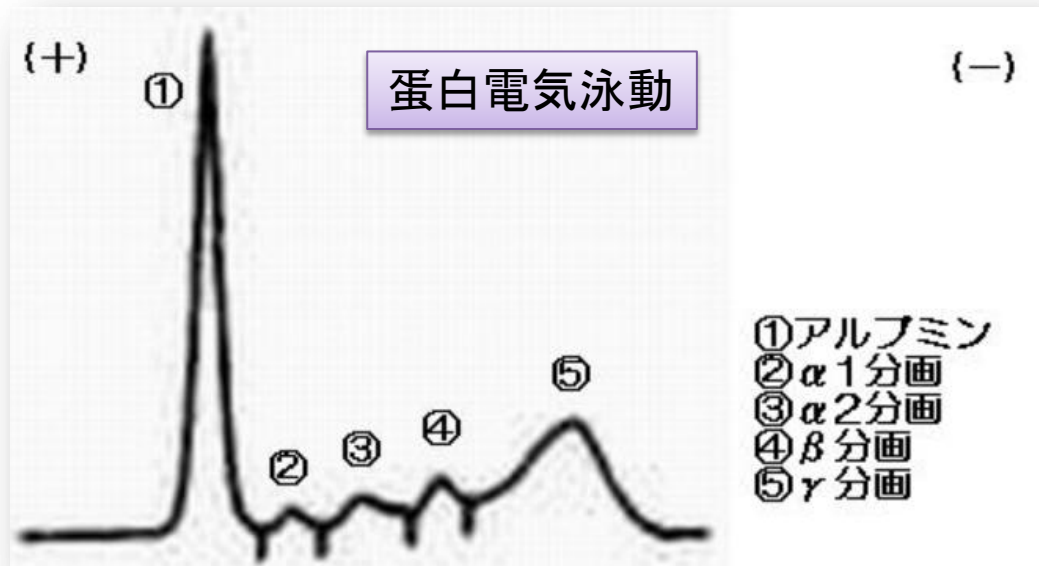
抗体とは

- ◆「抗体」という名は抗原に結合するという機能を重視した名称で、物質としては**免疫グロブリン** (immunoglobulin)と呼ばれる。
- ◆「Ig(アイジー)」と略される。
- ◆すべての抗体は免疫グロブリンであり、血漿中の γ (ガンマ)グロブリンにあたる。

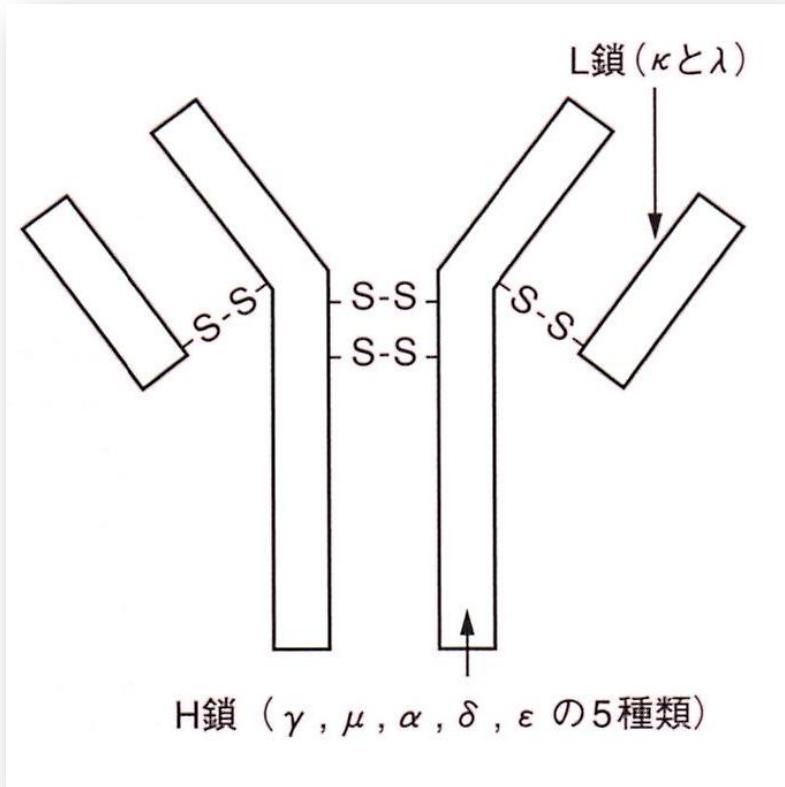


免疫グロブリン(抗体)

- 色の薄い部分が軽鎖、先端の黒い部分が可変部。
- 適合する抗原が可変部に特異的に結合する。



免疫グロブリン



基本構造

2本のH鎖 (heavy chain、重鎖) と
2本のL鎖 (light chain、軽鎖) が
S-S結合でつながっている。






L鎖には、κ (Kappa) と λ (Lamda) の2種類がある。
このL鎖はそれぞれの免疫グロブリンで共通である。

例えばIgGには
IgG-κ と IgG-λ がある。

⇒ 合計10種類ある。

H鎖には、γ、μ、α、δ、ε の5種類があり、
それぞれがIgG、IgM、IgA、IgD、IgEを構成している。

免疫グロブリンの特徴

クラス	基本構造		存在部位	機能
IgG	モノマー (単量体)		血漿中に遊離して存在。 血中抗体の 80% を占める。	主要な抗体。 胎盤を通過 する。
IgA	ダイマー (二量体)		唾液、涙、乳など	粘膜の防御 を担う。
IgM	ペントマー (五量体)		B細胞表面、血漿中	一次免疫応答で 最初に分泌 される抗体。
IgD	モノマー (単量体)		B細胞表面	B細胞の活性化に重要。
IgE	モノマー (単量体)		消化管や気道の上皮組織や皮膚の形質細胞から分泌される。	炎症反応や アレルギー反応 を誘引するヒスタミンの分泌をもたらす。

◆日本人が発見した！

1966年、日本人である石坂公成・照子夫妻がジョンズホプキンス大学（アメリカ）においてフタクサに対してアレルギーをもつ患者の血清からIgEを精製した。アレルギー疾患を持つ患者の血清中では濃度が上昇することからIgEはヒスタミンなどと並んでアレルギー反応において中心的な役割を果たす分子の一つとして数えられる。

◆哺乳類にのみ存在する糖タンパク質である。

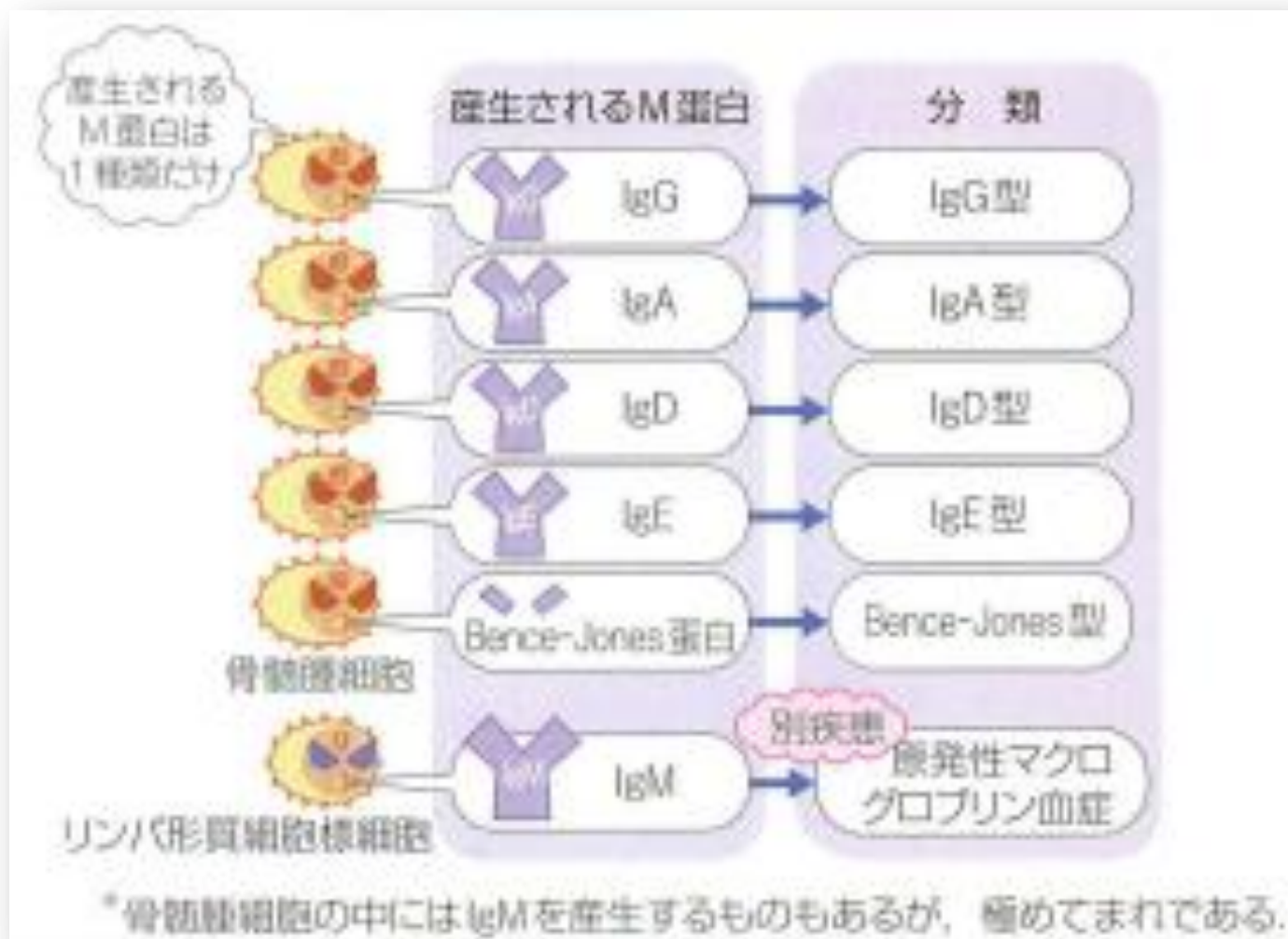
◆「アレルギーの日」

石坂公成夫妻が、米国のアレルギー学会でIgE抗体の発見を発表したとされる2月20日にちなんで、1995年より日本アレルギー協会がこの日を「アレルギーの日」と定めた。

◆KimisIgE Ishizaka

IgE抗体の発見者である石坂公成 (kimisIGE ishizaka) の名前の中にIgEがある。実際には、IgEの「E」はこの抗体が紅斑 (Erythema) を惹起するという事実に由来している。

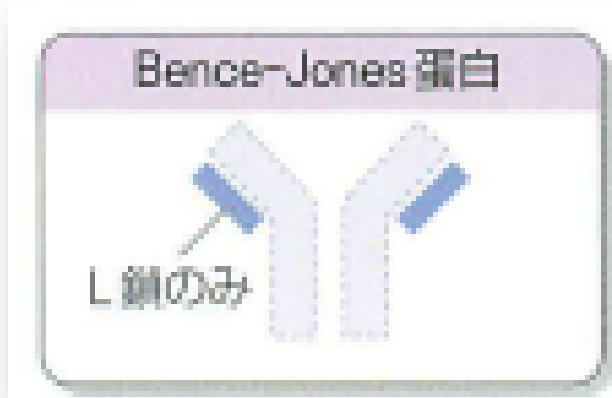
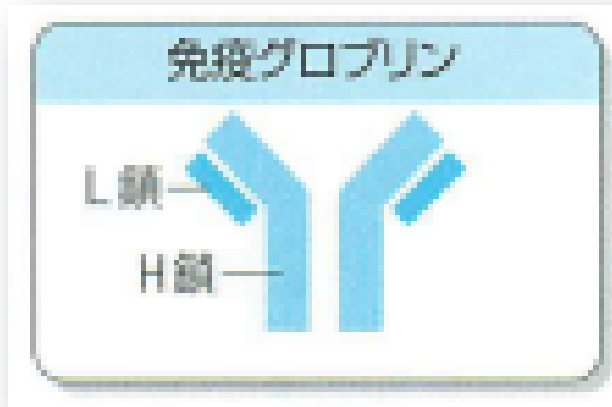
多発性骨髄腫の分類：M蛋白の種類で分ける



Bence-Jones蛋白
ってなに？

IgM骨髄腫は
ないの？

Bence-Jones蛋白



- 形質細胞から分泌される正常な免疫グロブリンは、**重鎖（H鎖）と軽鎖（L鎖）**が2つずつ結合した構造からなる
- Bence-Jones蛋白は**L鎖のみ**で構成されている
- Bence-Jones蛋白のみが産生される骨髄腫をBence-Jones型とよぶ
- 分子が小さいので、尿中に容易に検出される
- Bence-Jones型では、他の型と異なり、血中の総蛋白量は正常～低値を示す

Bence-Jones型骨髄腫

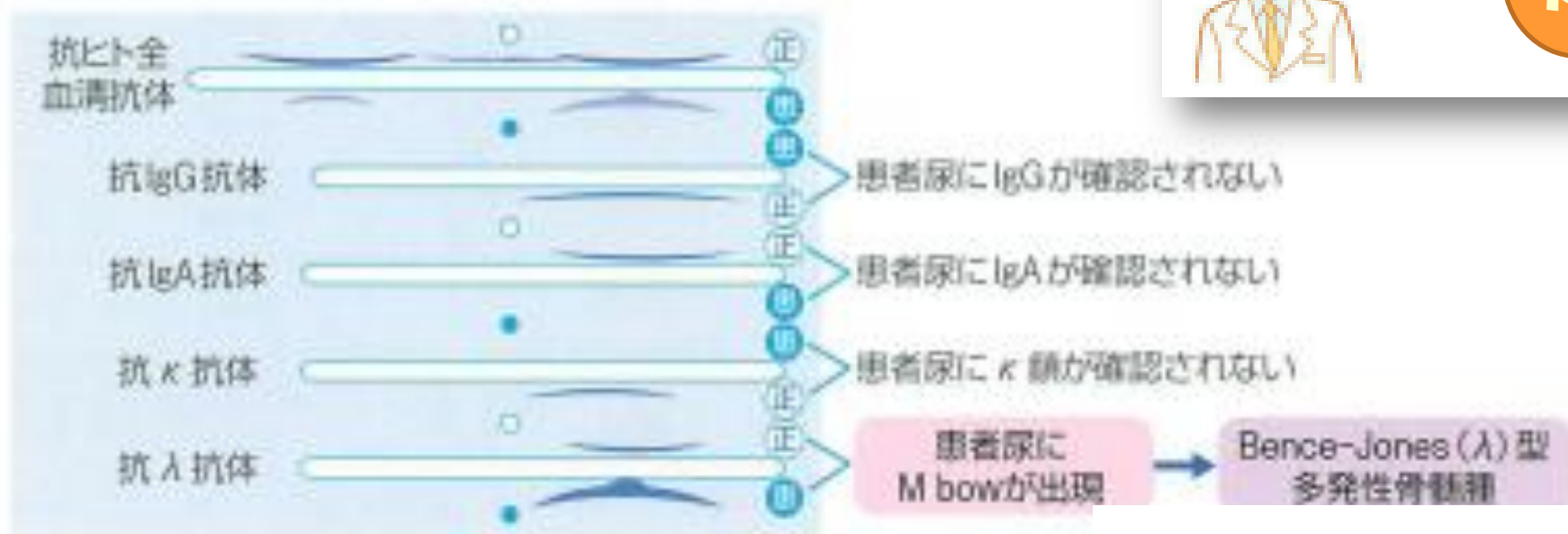
Bence-Jones 蛋白は尿中に多く含まれるので、血清蛋白ではなく尿蛋白の免疫電気泳動を行います。



尿

患者の検体は濃縮尿を用いる
正常の検体は血清を用いる

尿蛋白の免疫電気泳動



注意

- ✓ **Bence-Jones** 型以外の骨髄腫でも **Bence-Jones** 蛋白がみられることがある
- ✓ 上の例は **L 鎖 (λ 鎖)** のみに **M bow** がみられるので **Bence-Jones** 型の骨髄腫と診断する

Bence-Jones蛋白

- ◆ Bence-Jones蛋白は、**煮沸法**という尿蛋白の検出法で発見された
(56℃付近で沈殿し、100℃付近で再溶解する蛋白)
- ◆ 日常的に尿蛋白の検出に用いられる**試験紙法**ではBence-Jones蛋白は
検出されない

臨床化学

43 : 217 - 225, 2014

別刷

原著

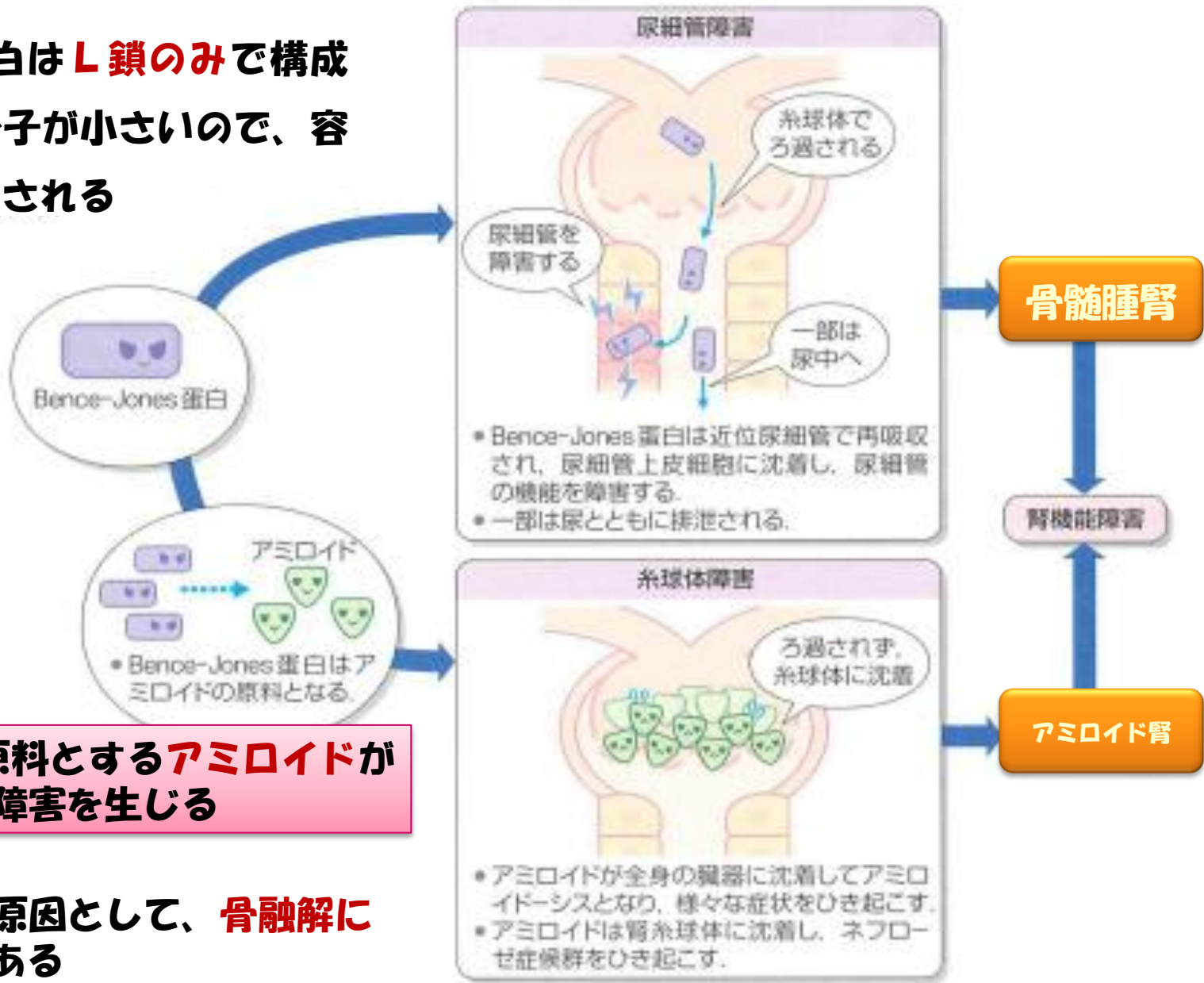
尿タンパク試験紙にBence Jonesタンパクが
反応することの検証

井本真由美 松村 到 船内正憲
中川和彦 鮫島謙一 前田裕弘
森嶋祥之 中江健市 上裕俊法
工藤正俊 櫻林郁之介

Bence-Jones蛋白による腎機能障害

- Bence-Jones蛋白は **L鎖のみ** で構成されており、分子が小さいので、容易に尿中に検出される

Bence-Jones蛋白が尿細管に沈着し、そこを閉塞することで腎障害が生じる



Bence-Jones蛋白を原料とするアミロイドが糸球体に沈着して腎障害を生じる

- ✓ その他の腎障害の原因として、**骨融解による高Ca血症**がある

アミロイド

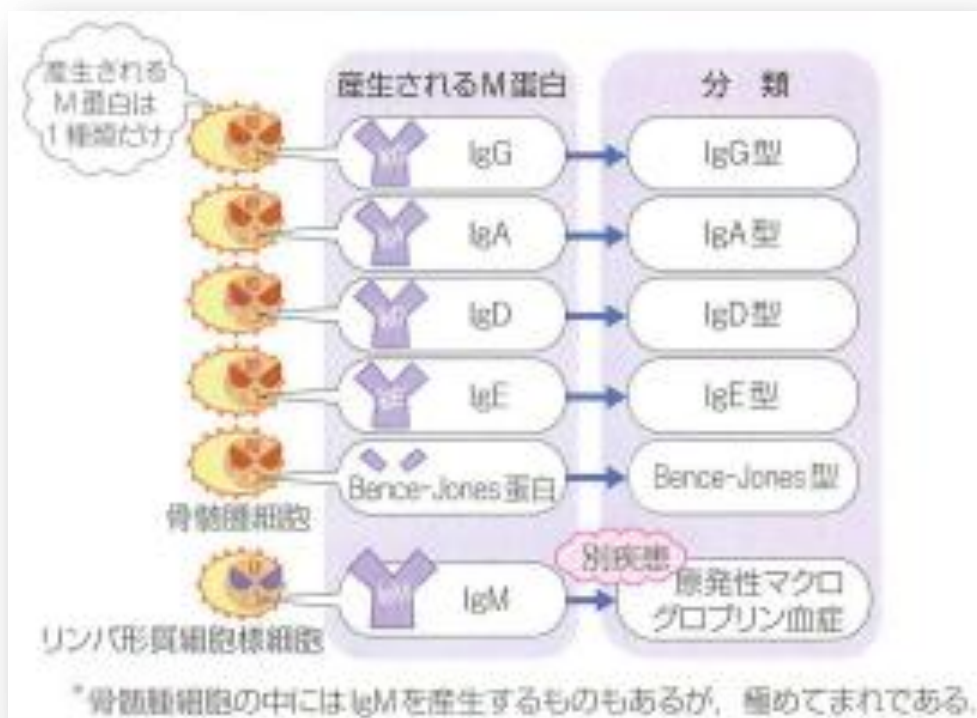
- **アミロイドーシス**とよばれる疾病の場合に細胞外に沈着する物質。
- 主成分は**タンパク質**で、光学顕微鏡では均一に見えるが、実体は不均一な繊維状の沈着物である。
- **アルツハイマー病**の病因との関係で注目されている。

原因蛋白質	疾患
免疫グロブリン(Ig)の軽鎖(L) (アミロイドL鎖:AL)	原発性アミロイドーシス (ALアミロイドーシス)
アミロイドA(AA)	続発性アミロイドーシス
プレアルブミン	家族性アミロイドーシス
β 2ミクログロブリン	人工透析関連アミロイドーシス 老人性アミロイドーシス

■ 多発性骨髄腫の約15%でアミロイドーシスを合併する

原発性マクログロブリン血症

- B細胞性腫瘍であるリンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）の腫瘍細胞が単クローン性にIgMを産生する疾患
- Waldenströmマクログロブリン血症ともいう
- LPLと原発性マクログロブリン血症は同一疾患として扱われる



多発性骨髄腫との違い

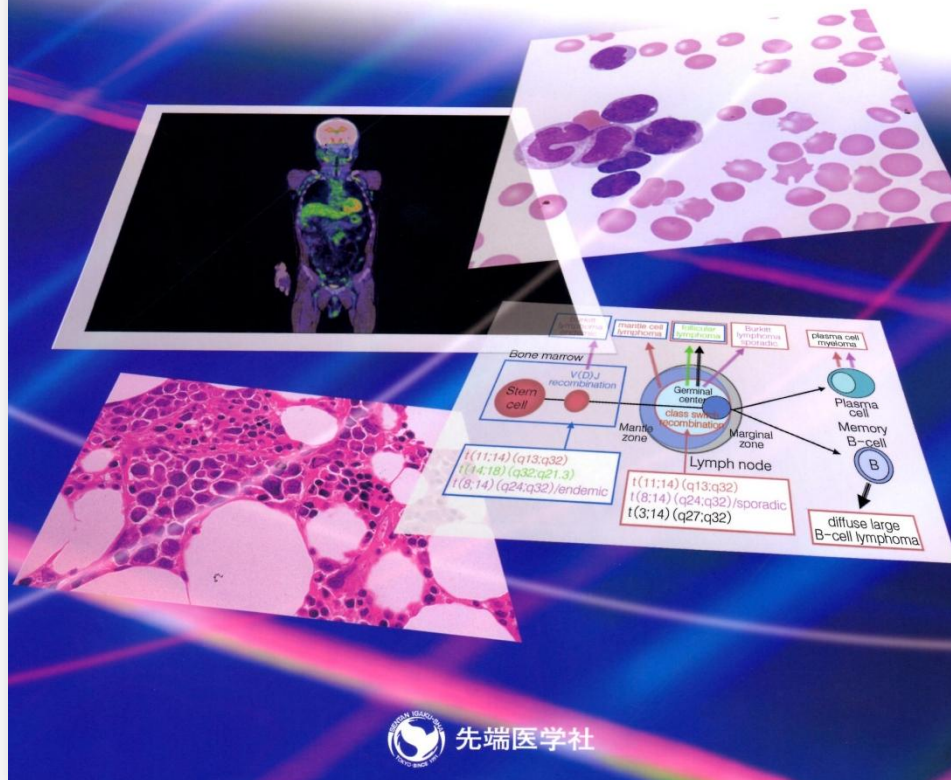
腫瘍がM蛋白を産生する点は類似しているが、

- ✓ M蛋白を産生するのがリンパ形質細胞様細胞であること
- ✓ 産生されるM蛋白がIgMであること
- ✓ 骨病変をきたしにくいこと
- ✓ などが多発性骨髄腫と異なる

悪性リンパ腫 臨床と病理

—WHO分類(第4版)に基づいて—

編著 吉野 正 / 中峯寛和 / 岡本昌隆 / 新津 望



474ページ

定価：12,600円

悪性リンパ腫 WHO分類 (第4版)

表1 B細胞腫瘍, T/NK細胞腫瘍, および Hodgkin リンパ腫の WHO 分類 (第4版) (WHO 分類第4版, 2008¹⁾より引用)

前駆リンパ球腫瘍 precursor lymphoid neoplasms

- ・ B リンパ芽球性白血病/リンパ腫 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (B-ALL, LBL)
- ・ B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 非特異群 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
- ・ B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 共通した遺伝子異常をもつ B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- ・ T リンパ芽球性白血病/リンパ腫 T lymphoblastic leukaemia/lymphoma (T-ALL, LBL)

成熟 B 細胞腫瘍 mature B-cell neoplasms

- ・ 慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫 chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL, SLL)
- ・ B 細胞前リンパ球性白血病 B-cell prolymphocytic leukaemia (B-PLL)
- ・ 脾濾胞辺縁帯リンパ腫 splenic marginal zone lymphoma*
- ・ ヘアリー細胞白血病 hairy cell leukaemia (HCL)
- ・ 脾 B 細胞リンパ腫 白血病, 分類不能 splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable
- ・ 脾びまん性赤脾腫小型 B 細胞リンパ腫 splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
- ・ ヘアリー細胞白血病亜型 HCL-variant (HCL-v)
- ・ リンパ形質細胞性リンパ腫 lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
- ・ Waldenström マクログロブリン血症 Waldenström macroglobulinemia
- ・ 重鎖病 heavy chain diseases (HCD) (alpha HCD, gamma HCD, mu HCD)
- ・ 形質細胞腫瘍 plasma cell neoplasms
- ・ 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
- ・ 形質細胞性骨髄腫 plasma cell myeloma (PCM)
- ・ 孤立性骨形質細胞腫 solitary plasmacytoma of bone
- ・ 骨外形質細胞腫 extraosseous plasmacytoma
- ・ 単クローン性免疫グロブリン沈着症 monoclonal immunoglobulin deposition diseases
- ・ 節外性濾胞辺縁帯リンパ腫: 粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫 extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
- ・ 節性濾胞辺縁帯リンパ腫 nodal marginal zone lymphoma (NMZL)
- ・ 小児節性濾胞辺縁帯リンパ腫 paediatric nodal marginal zone lymphoma
- ・ 濾胞性リンパ腫 follicular lymphoma (FL)
- ・ 小児濾胞性リンパ腫 paediatric follicular lymphoma
- ・ 腸管原発濾胞性リンパ腫 primary intestinal follicular lymphoma
- ・ その他の節外性濾胞性リンパ腫 other extranodal follicular lymphomas
- ・ 濾胞内腫瘍 "in situ" 濾胞性リンパ腫 intrafollicular neoplasia "in situ" follicular lymphoma
- ・ 皮膚原発濾胞中心リンパ腫 primary cutaneous follicle centre lymphoma
- ・ マントル細胞リンパ腫 mantle cell lymphoma (MCL)
- ・ びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 非特異群 diffuse large B-cell lymphoma, NOS (DLBCL, NOS)
 - ・ T 細胞 組織球に富む大細胞型 B 細胞リンパ腫 T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL)
 - ・ 中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 primary DLBCL of the CNS
 - ・ 皮膚原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型 primary cutaneous DLBCL, leg type
 - ・ 高齢者の EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 EBV positive DLBCL of the elderly
- ・ 慢性炎症を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 DLBCL associated with chronic inflammation
- ・ リンパ腫様肉芽腫症 lymphomatoid granulomatosis
- ・ 縦隔 (胸腺) 原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- ・ 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL)
- ・ ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ALK positive large B-cell lymphoma
- ・ 形質芽細胞性リンパ腫 plasmablastic lymphoma
- ・ HHV-8 関連多中心性 Castlemann 病に発生した大細胞型 B 細胞リンパ腫 large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemann disease

表2 つづき

- ・ 原発性浸出液リンパ腫 primary effusion lymphoma (PEL)
- ・ Burkitt リンパ腫 Burkitt lymphoma (BL)
- ・ びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と Burkitt リンパ腫との中間型の特徴をもつ分類不能 B 細胞リンパ腫 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL
- ・ びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的 Hodgkin リンパ腫との中間型の特徴をもつ分類不能 B 細胞リンパ腫 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

成熟 T および NK 細胞腫瘍 mature T- and NK-cell neoplasms

- ・ T 細胞前リンパ球性白血病 T-cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL)
- ・ T 細胞大顆粒リンパ球性白血病 T-cell large granular lymphocytic leukaemia (T-LGL)
- ・ NK 細胞の慢性リンパ増殖性疾患 chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
- ・ アグレッシブ NK 細胞白血病 aggressive NK-cell leukaemia
- ・ 小児の EBV 陽性 T リンパ増殖性疾患 EBV positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood
- ・ 小児の全身性 EBV 陽性 T リンパ増殖性疾患 systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood
- ・ 種痘性水痘症様リンパ腫 hydroa vacciniforme-like lymphoma
- ・ 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL)
- ・ 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- ・ 腸管症関連 T 細胞リンパ腫 enteropathy-associated T-cell lymphoma (ETCL)
- ・ 肝脾 T 細胞リンパ腫 hepatosplenic T-cell lymphoma
- ・ 皮下脂肪炎様 T 細胞リンパ腫 subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- ・ 菌状肉肉症 mycosis fungoides (MF)
- ・ セザリー症候群 Sézary syndrome (SS)
- ・ 皮膚原発 CD30 陽性 T リンパ増殖性疾患 primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
- ・ リンパ腫様丘疹症 lymphomatoid papulosis
- ・ 皮膚原発未分化大細胞型リンパ腫 primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL)
- ・ 皮膚原発末梢性 T 細胞リンパ腫, まれな準疾患単位 primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes
- ・ 皮膚原発ガンマ デルタ T 細胞リンパ腫 primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
- ・ 皮膚原発 CD8 陽性アグレッシブ表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
- ・ 皮膚原発 CD4 陽性小型 中型 T 細胞リンパ腫 primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma
- ・ 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特異群 peripheral T-cell lymphoma, NOS (PTCL, NOS)
- ・ 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- ・ 未分化大細胞型リンパ腫, ALK 陽性 anaplastic large cell lymphoma, ALK positive (ALCL, ALK+)
- ・ 未分化大細胞型リンパ腫, ALK 陰性 anaplastic large cell lymphoma, ALK negative (ALCL, ALK-)

Hodgkin リンパ腫 Hodgkin lymphoma

- ・ 結節性リンパ球優位型 Hodgkin リンパ腫 nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)
- ・ 古典的 Hodgkin リンパ腫 classical Hodgkin lymphoma (CHL)
- ・ 結節硬化型 Hodgkin リンパ腫 nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (NSCHL)
- ・ リンパ球豊富型 Hodgkin リンパ腫 lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL)
- ・ 混合細胞型 Hodgkin リンパ腫 mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma (MCHL)
- ・ リンパ球減少型 Hodgkin リンパ腫 lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma (LDCHL)

免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

- ・ 先天性免疫異常症関連リンパ増殖性疾患 lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
- ・ HIV 感染症関連リンパ腫 lymphomas associated with HIV infection
- ・ 移植後リンパ増殖性疾患 post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
- ・ 他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

註) 青文字は WHO 分類第 4 版で新たに加えられた疾患単位

* 初刷では splenic B-cell marginal zone lymphoma と記載されていたが, 最新のものに準拠した。

(中峯寛和, 吉野 正, 岡本昌隆, 新津 望)

悪性リンパ腫 WHO分類 (第4版)

表① B細胞腫瘍, T/NK細胞腫瘍, および Hodgkin リンパ腫の WHO 分類 (第4版) (WHO 分類第4版, 2008¹⁾より引用)

前駆リンパ球腫瘍 precursor lymphoid neoplasms

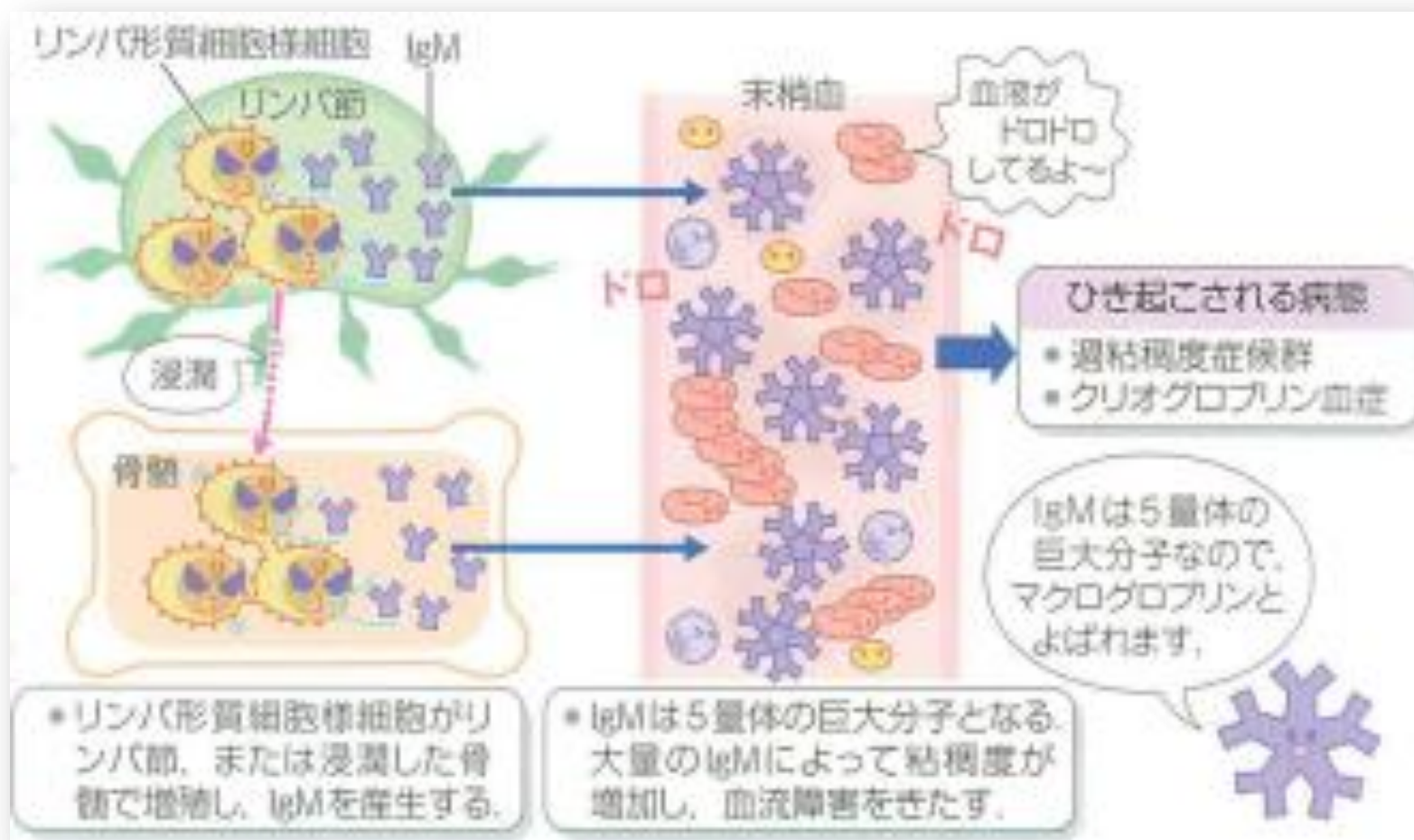
- ・ B リンパ芽球性白血病/リンパ腫 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (B-ALL/LBL)
 - B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 非特異群 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
 - B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 共通した遺伝子異常をもつ B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- ・ T リンパ芽球性白血病/リンパ腫 T lymphoblastic leukaemia/lymphoma (T-ALL/LBL)

成熟 B 細胞腫瘍 mature B-cell neoplasms

- ・ 慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫 chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)
- ・ B 細胞前リンパ球性白血病 B-cell prolymphocytic leukaemia (B-PLL)
- ・ 脾濾胞辺縁帯リンパ腫 splenic marginal zone lymphoma*
- ・ ヘアリー細胞白血病 hairy cell leukaemia (HCL)
- ・ 脾 B 細胞リンパ腫/白血病, 分類不能 splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable
 - 脾びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫 splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
 - ヘアリー細胞白血病亜型 HCL-variant (HCL-v)
- ・ リンパ形質細胞性リンパ腫 lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
 - Waldenström マクログロブリン血症 Waldenström macroglobulinemia
- ・ 重鎖病 heavy chain diseases (HCD) (alpha HCD, gamma HCD, mu HCD)
- ・ 形質細胞腫瘍 plasma cell neoplasms
 - 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
 - 形質細胞性骨髄腫 plasma cell myeloma (PCM)
 - 孤立性骨形質細胞腫 solitary plasmacytoma of bone
 - 骨外形質細胞腫 extraosseous plasmacytoma
 - 単クローン性免疫グロブリン沈着症 monoclonal immunoglobulin deposition diseases



產生されるのが5量体であるIgMだから



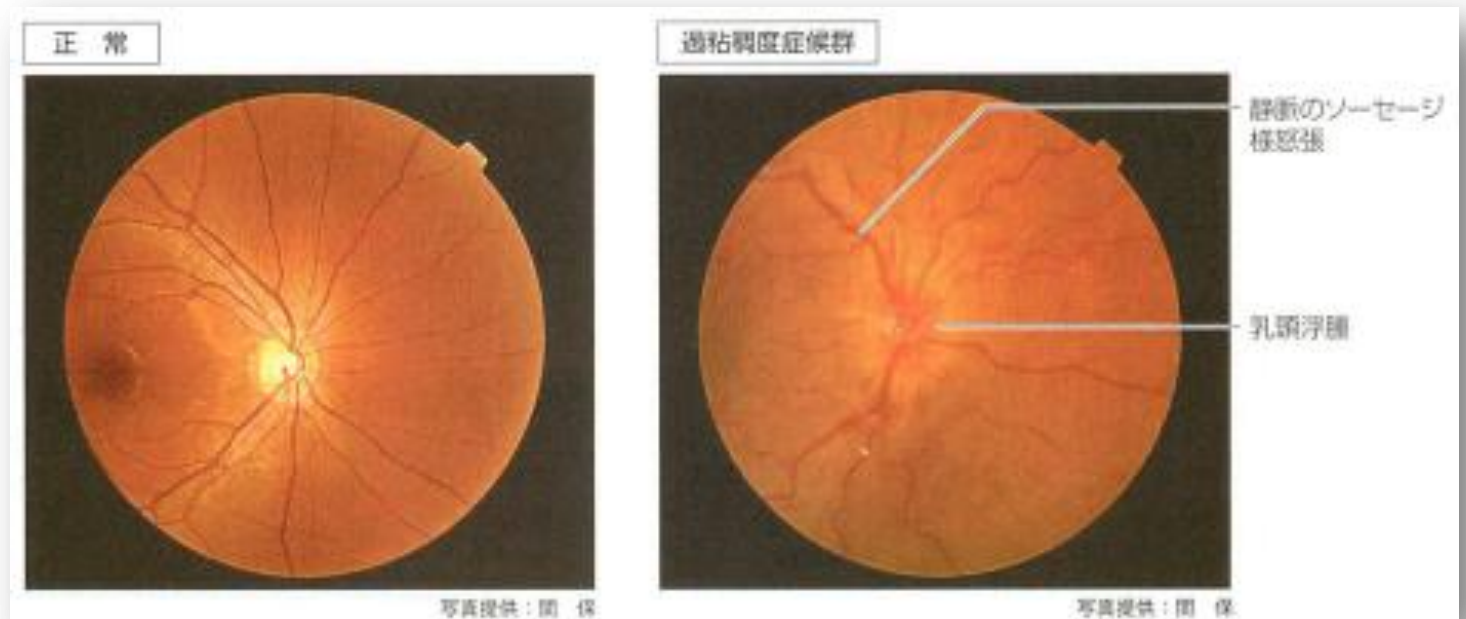
IgMは5量体の巨大分子であり、大量のIgMによって粘稠度が増加し、血流障害をきたす

過粘稠度症候群 ← 血液がうっ滞する

- 血液粘稠度の増加により、種々な臓器に血流障害が生じる状態を過粘稠度症候群という
- 血流障害が生じると、神経症状、視力障害、心不全をきたす
- また、凝固因子や血小板機能も低下し、出血傾向となる

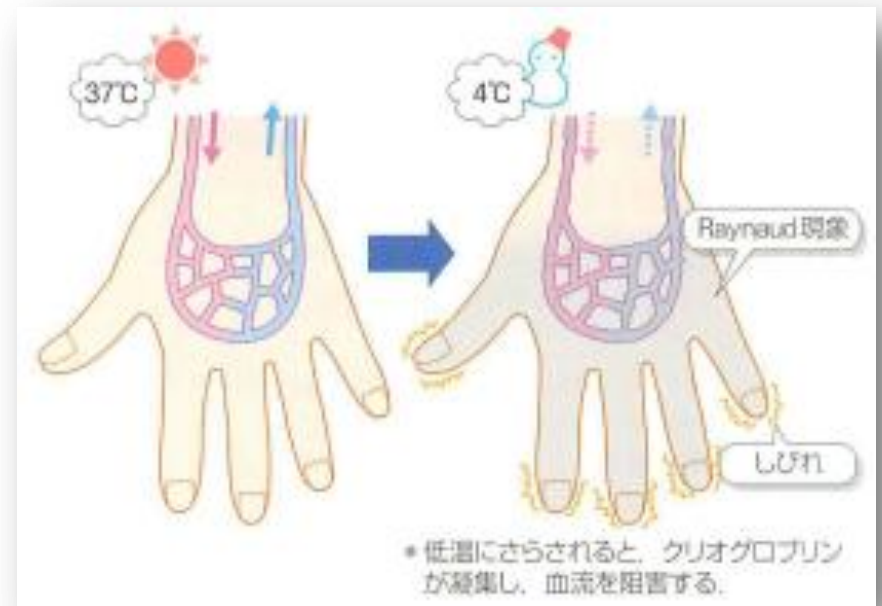


- ◆ 眼底では網膜静脈のソーセージ様怒張が特徴的
- ◆ 眼底出血や乳頭浮腫によって視力障害を認める



クリオグロブリン

- クリオグロブリンとは、平常体温（37℃）では血中に溶けているが、**低温では凝集するグロブリン**
- 原発性マクログロブリン血症で産生されるM蛋白は、マクログロブリンの性質を有していることがある



- 寒冷時に循環障害を起こし、手足のしびれや冷感、**Raynaud現象**をきたす
- 従って、クリオグロブリン血症では寒冷を避けることが重要である
- また、クリオグロブリン血症では、紫斑などの皮疹、関節障害、腎機能障害などをきたすことがある

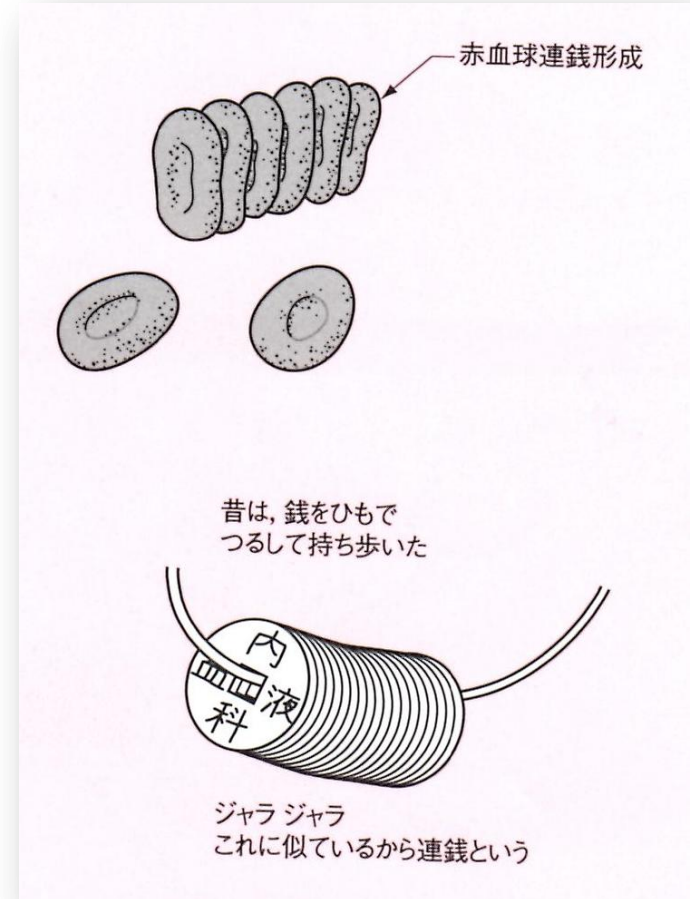
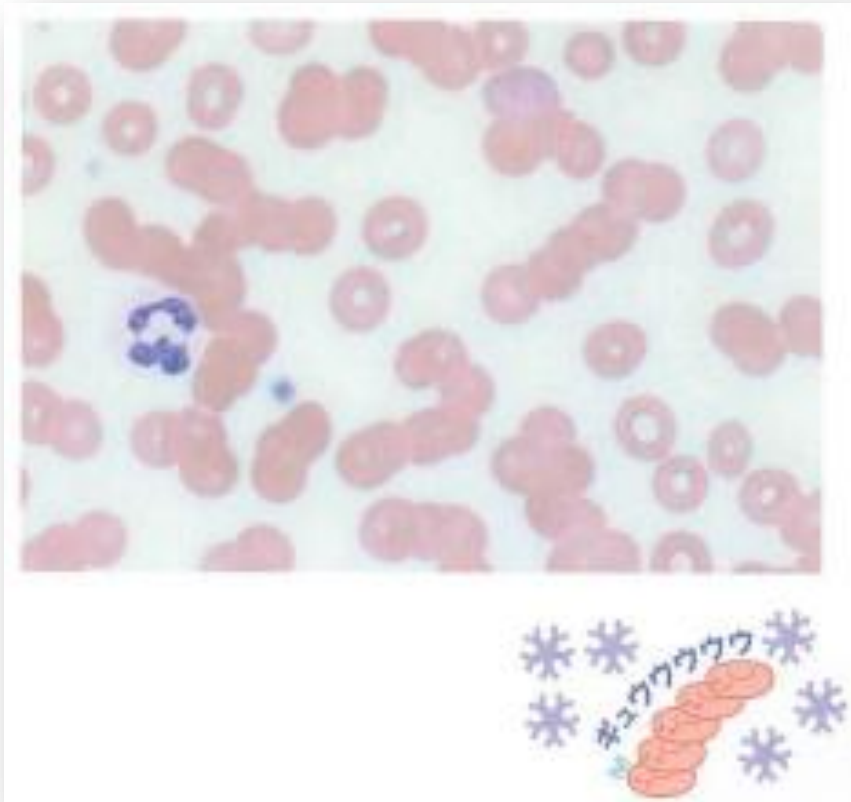
レイノー現象とは、

手や足の指先の小さな動脈の血流不足が発作的に発生し、「冷感」や「皮膚色の変化」が現れることを指す。基礎疾患が不明な場合を「レイノー病」と呼ばれる。

原発性マクログロブリン血症の特徴

◆ 高齢者に多い	
◆ 頭痛、めまい、意識障害、視力障害（眼底網膜静脈にソーセージ様怒張、眼底出血）を認める	過粘稠度症候群
◆ Raynaud現象を認める	クリオグロブリン
◆ 全身のリンパ節腫脹、肝脾腫をきたす	悪性リンパ腫の症状
◆ 貧血、出血傾向、易感染性	
◆ 赤血球連鎖形成がみられる	

赤血球連鎖形成 ← 過粘稠度症候群



□ 血液の粘稠度が高くなるために、赤血球が連なったコインのように見える

原発性マクログロブリン血症の特徴

◆ 高齢者に多い	
◆ 頭痛、めまい、意識障害、視力障害（眼底網膜静脈にソーセージ様怒張、眼底出血）を認める	過粘稠度症候群
◆ Raynaud現象を認める	クリオグロブリン
◆ 全身のリンパ節腫脹、肝脾腫をきたす	悪性リンパ腫の症状
◆ 貧血、出血傾向、易感染性	
◆ 赤血球連鎖形成がみられる	
◆ 単クローン性に血清IgMが増加する	
◆ リンパ節・骨髄にB細胞性の増殖・浸潤を認める	B細胞性腫瘍

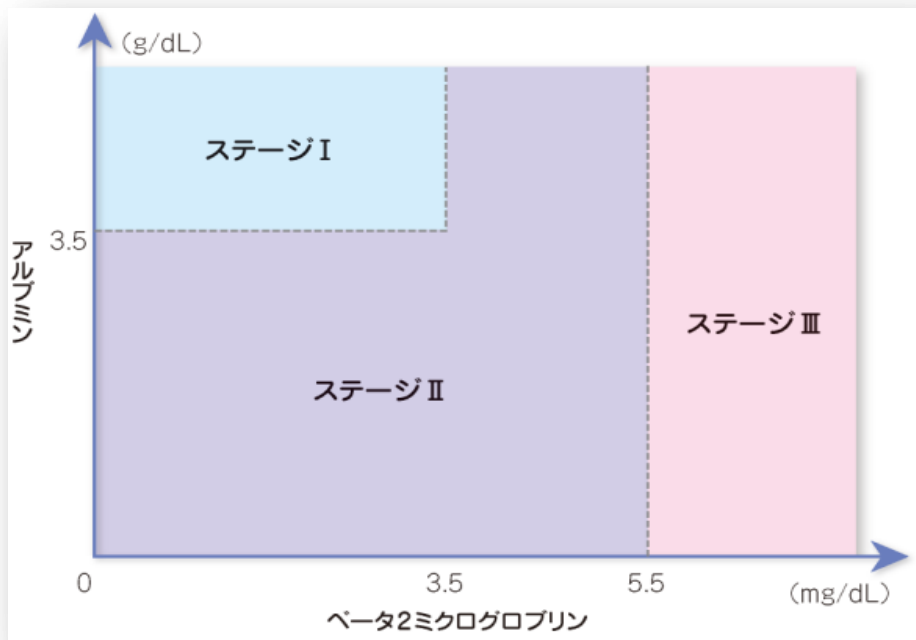
多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症

	多発性骨髄腫	原発性マクログロブリン血症
病変部位	骨髄	リンパ組織が主
リンパ節腫脹・肝脾腫	少ない	多い
骨病変	多い	少ない
腎病変	多い	少ない
過粘稠度症候群	少ない	多い
M蛋白	IgG IgA IgD IgE Bence-Jones蛋白	IgM

“古い” 病期分類 (Durie & Salmon, 1975)

病 期 I	次のすべての基準を満たす
	ヘモグロビン: >10g/dL 血清カルシウム: 正常 骨X線像: 正常または孤立性 形質細胞腫
	M蛋白量
	IgG: <5g/dL IgA: <3g/dL 尿ベンス ジョンス蛋白: <4g/day
病 期 II	病期Iでも病期IIIでもない
病 期 III	次の1つ以上の基準を満たす
	ヘモグロビン: <8.5g/dL 血清カルシウム: >12mg/dL 骨X線像: 広範な骨融解像
	M蛋白量
	IgG: >7g/dL IgA: >5g/dL 尿ベンス ジョンス蛋白: >12g/day
亜 分 類 (A、B)	A: 腎機能が正常に近い (血清クレアチニン<2.0mg/dL) B: 腎機能異常 (血清クレアチニン \geq 2.0mg/dL)

“新しい” 病期分類と予後 (International Staging System: ISS)



病期	生存期間中央値 (月)
I	62
II	44
III	29

- 重症度は、
アルブミン量と
ベータ2マイクログロブリン量
で決まる。

蛋白 = アルブミン + グロブリン

β 2-マイクログロブリンは、赤血球を除く全身の有核細胞表面に広く分布し、特にリンパ球、単球などには豊富に存在して免疫応答に重要な役割を果たす。多発性骨髄腫や自己免疫疾患などで高値を示す。
また、 β 2-mは糸球体濾過値の低下に伴い上昇するので、腎糸球体障害の指標として有用である。

症候性骨髄腫の診断が重要！

国際骨髄腫作業部会の骨髄腫診断基準

MGUS、単クローン性ガンマグロブリン血症

無症候性骨髄腫

症候性骨髄腫

1. 血清および/または尿にM蛋白検出
2. 骨髄におけるクローナルな形質細胞の増加あるいは形質細胞腫
3. 臓器障害の存在

非分泌型骨髄腫

骨の孤立性形質細胞腫

髄外形質細胞腫

臓器障害

1. 高Ca血症
2. 腎機能障害
3. 貧血
4. 骨病変
5. その他
(過粘稠度症候群、
アミロイドーシス、
年2回以上の細菌感染)

MGUS

Monoclonal gammopathy of undermined significance

- M蛋白を認めるが、無症状であり、原因も明らかでないものをMGUSという
- 年に1%の割合で多発性骨髄腫に移行するため、経過観察が必要である

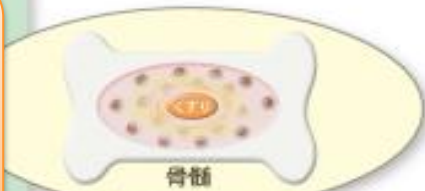


多発性骨髄腫治療の目的と方法

骨髄腫細胞の数を減らすための治療

症状を抑えるための治療

化学療法



貧血

化学療法
以外の
薬物療法



出血

造血幹細胞
移植



発熱

痛み



ビスフォスホネート
療法

放射線治療

骨折



手術

鎮痛薬の投与

● その他の症状を抑えるための治療



臓器障害

その他の治療

多発性骨髄腫の治療

化学療法	MP療法：メルファラン、プレドニゾン VAD療法：ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメサゾン
サリドマイド	当初、鎮静薬として用いられたが、催奇形性のために1960年代に使用が中止されていた。しかし、血管新生を抑制する作用があることから癌における治療薬として注目されるようになった。
レナリドマイド	サリドマイドの誘導体
ボルテゾミブ	プロテアソーム阻害剤。
造血幹細胞移植	自家末梢血幹細胞移植が一般的
支持療法	感染症：抗生物質、G-CSF 貧血：輸血 骨融解：ビスフォスフォネート製剤

化学療法 ー投与方法ー

治療法	商品名	投与日	投与間隔
MP療法 メルファラン プレドニゾン	アルケラン プレドニン	第1～4日	4～6週間隔
VAD療法 ビンクリスチン ドキシソルビシン デキサメタゾン	オンコビン アドリアシン レナデックス/デカドロン	第1～4日 第1～4日 第1～4日、第9～12日、第17～20日	3～4週間隔
サリドマイド	サレド	16週間毎日	毎日
レナリドミド デキサメタゾン	レブラミド レナデックス/デカドロン	第1～21日	4週間隔
ボルテゾミブ	ベルケイド	2週で4回	3～5週間隔

化学療法 ー副作用ー

治療法	商品名	主な副作用
メルファラン	アルケラン	肝機能障害
ドキシソルビシン	アドリアシン	心毒性
ビンクリスチン	オンコビン	末梢神経障害 便秘
サリドマイド	サレド	末梢神経障害
レナリドミド	レブラミド	深部静脈血栓症
ボルテゾミブ	ベルケイド	末梢神経障害

新規薬剤

造血幹細胞移植

■ 造血幹細胞移植の種類

- 自分の幹細胞を移植する「自家移植」や他の人から移植する「同種移植」がある。

骨髄腫の治療では「**自家末梢血幹細胞移植**」が最も一般的。

■ 造血幹細胞移植のねらい

- 大量の化学療法でより多くの骨髄腫細胞を殺すと、同時に骨髄中の正常な造血幹細胞も死ぬ。

そこで、事前に自分の造血幹細胞を採取しておき、大量化学療法の後で再び体内に戻して、造血機能を回復させる。

メリット

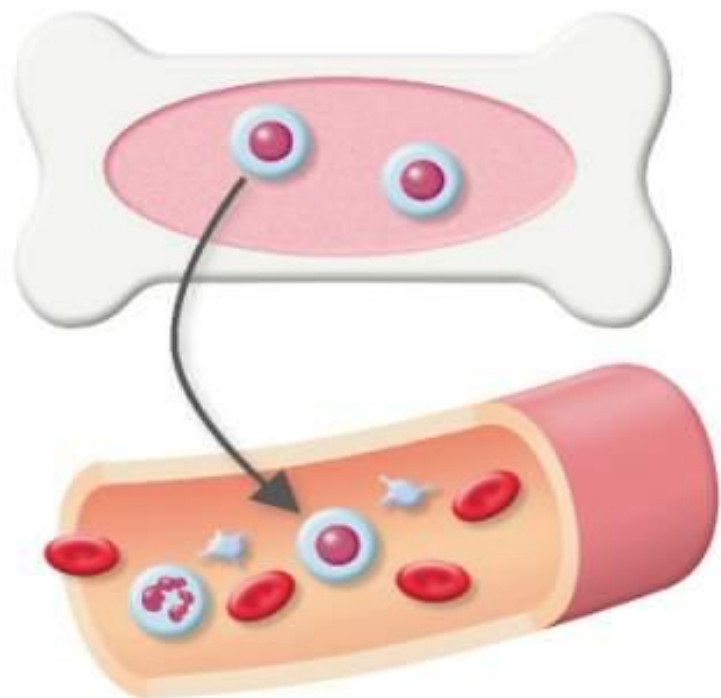
- 通常の化学療法に比べて効果が高く、長く続きます。

デメリット

- 65歳以下で臓器障害がない場合のみ可能。
- 免疫力が著しく低下するため、治療後数週間は無菌室で生活します。

造血幹細胞移植

■ 造血幹細胞の採取方法



化学療法と一緒に、血液細胞を造るくすりを投与すると、造血幹細胞が骨髄から血液中に出てきます。



静脈から血液を取り出して造血幹細胞を採取し、残りはからだに戻します。
1回3時間程度、1～3回連日で採取し、凍結しておきます。

造血幹細胞移植

■ 造血幹細胞移植のながれ

大量化学療法



造血幹細胞の生着を待つ

※からだの免疫力がほとんどない状態なので、感染などしないよう無菌室で厳重に管理します。

2~3週

造血幹細胞移植



あらかじめ採取した造血幹細胞をからだに戻します。

造血幹細胞の生着



造血機能の回復

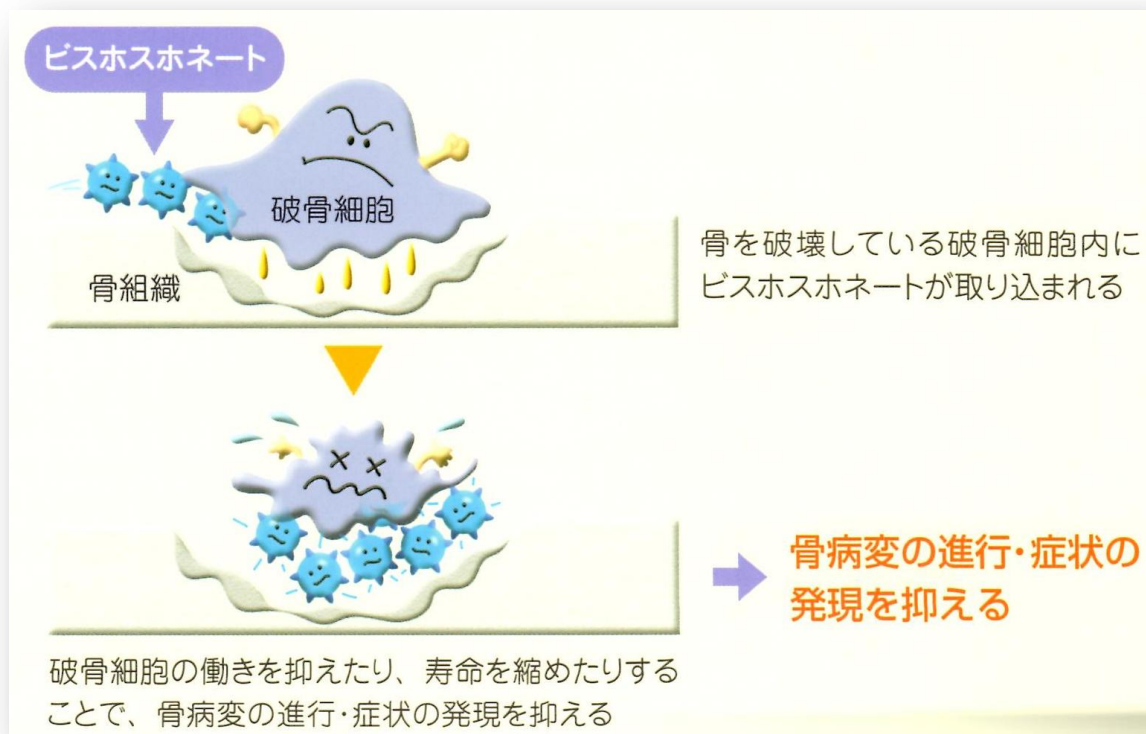
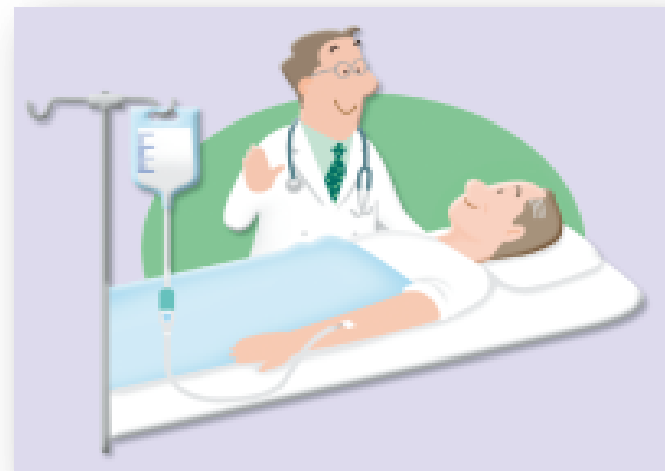


血液細胞が再びはたらきだす

骨の症状を抑える 多発性骨髄腫の治療

ビスホスホネート療法(ゾメタ)

骨をこわれにくくし、骨に関する症状を出にくくする。



骨の症状を抑える 多発性骨髄腫の治療

放射線治療

骨折の予防や脊髄圧迫による麻痺の治療、
痛みの軽減などの効果がある。



手術

骨がもろくなっている部位や、骨折部位を補強・治療する。脊髄圧迫により麻痺が起きている場合も、手術で治癒することがある。

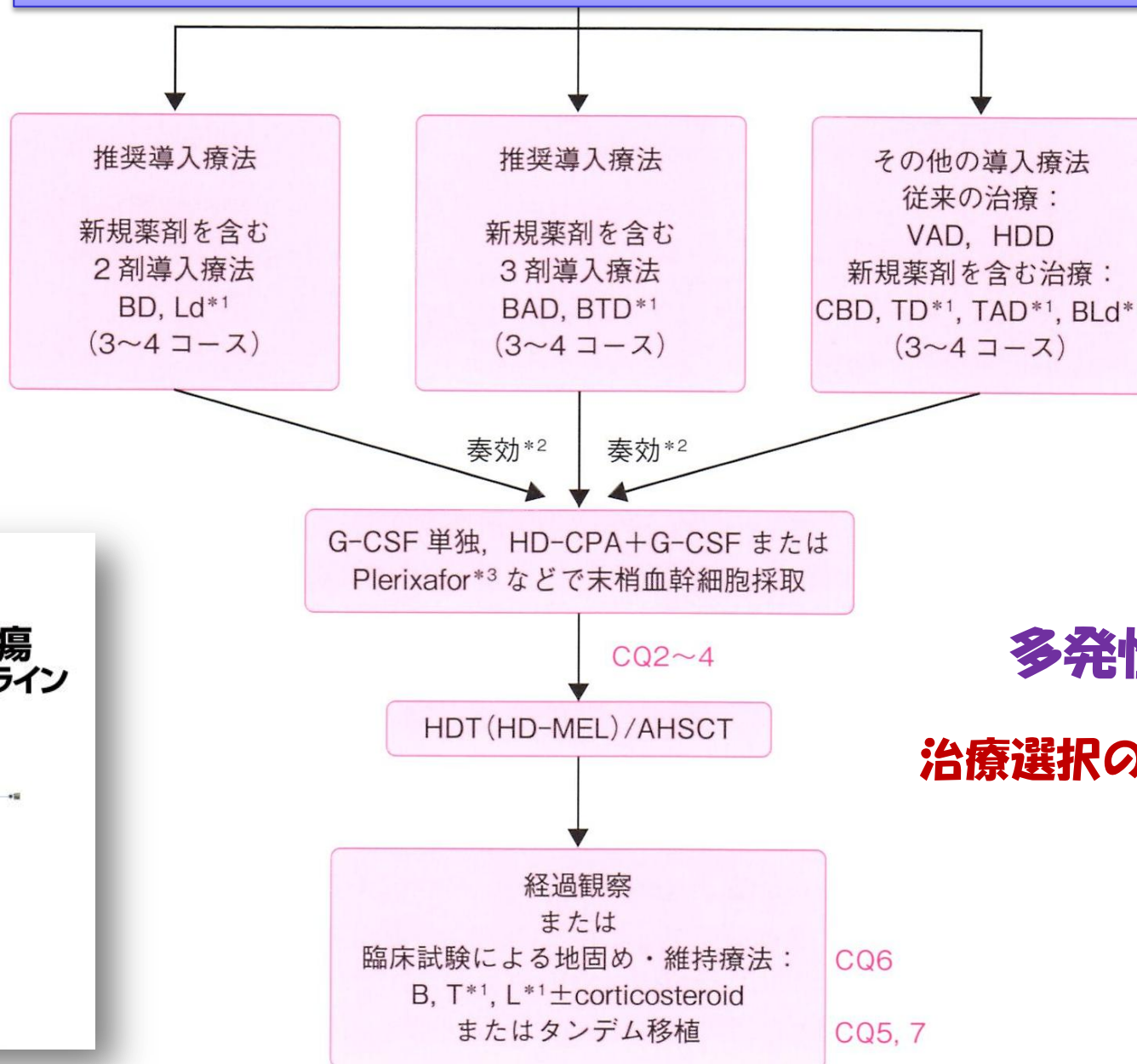


鎮痛薬

痛みのもとになる物質が作られるのを抑えたり、
痛みの信号が脳に伝わるのを抑える。



移植適応のある初発症候性骨髄腫 (65歳未満、重篤な合併症なし、心肺機能正常)

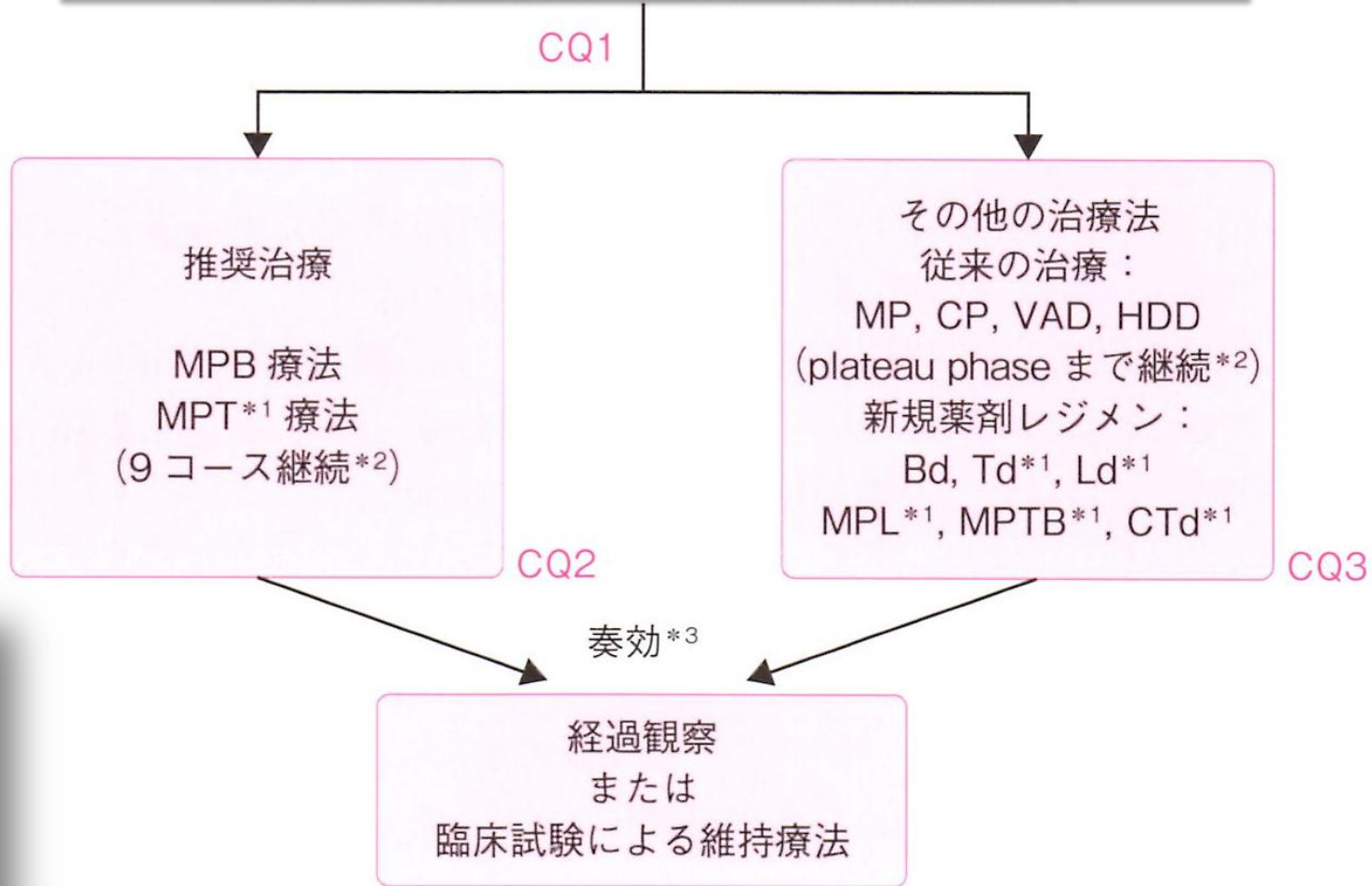


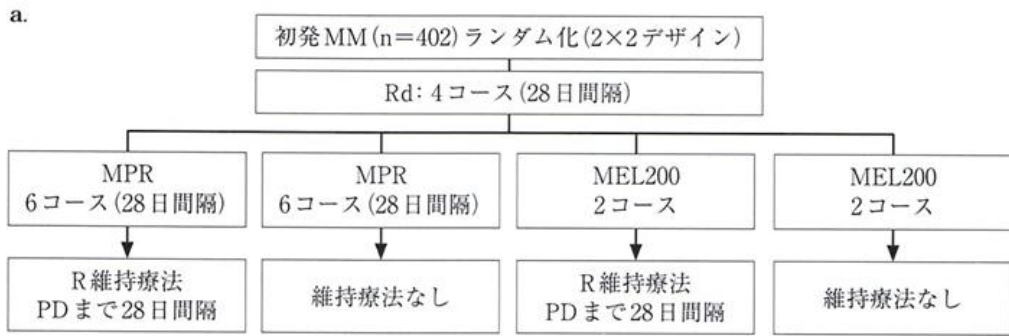
多発性骨髄腫

治療選択のアルゴリズム



**移植非適応の初発症候性骨髄腫
(65歳以上、重篤臓器の障害あり、移植拒否)**





多発性骨髄腫の予後

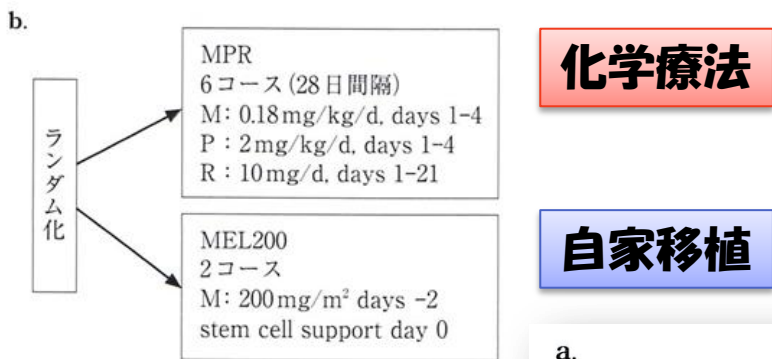


図3 GIMEMA RV-209 試験のデザイン (a) (文献¹⁰⁾より引用)

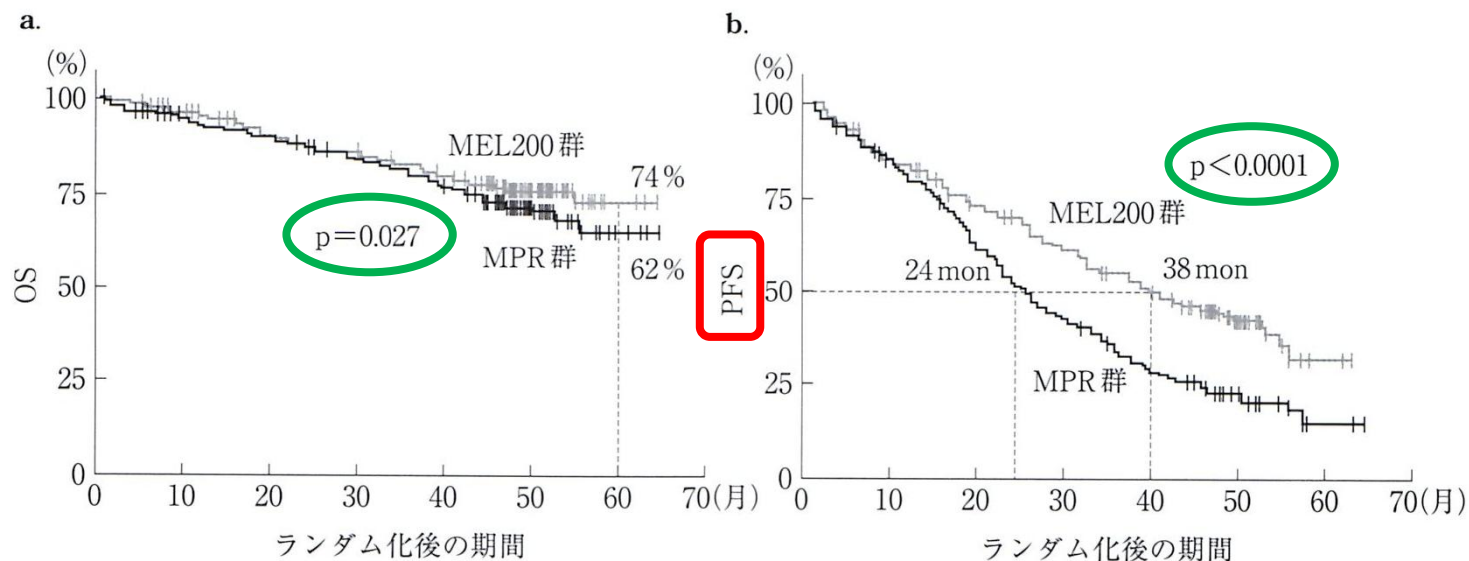


図4 GIMEMA RV-209 試験における MPR 群, MEL200 群の OS (a) と PFS (b) (文献¹⁰⁾より引用)

多発性骨髄腫

—まとめ—

- ①お年寄りの腰痛の中にこの病気が混じっている
- ②診断がついても、
臓器障害“CRAB”がなければ治療しない
- ③新規薬剤によって予後が改善している
- ④自家移植によってさらに予後の改善がみられる
- ⑤しかし、治らない病気のひとつである