

血清遊離輕鎖分析  
(フリーライト™)  
の理解  
*Understanding*  
**Serum Free  
Light Chain  
Assays**

国際骨髄腫財団(IMF)

International Myeloma Foundation  
12650 Riverside Drive, Suite 206  
North Hollywood, CA 91607 USA

Telephone:

800-452-CURE (2873)

(USA & Canada)

818-487-7455

Fax: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)



# 目 次

はじめに	5
多発性骨髄腫と単クローン性タンパク	5
遊離軽鎖とは	6
単クローン性タンパクの検出法と測定法	8
血清遊離軽鎖分析: 正常値 対 異常値	13
/ 比	14
血清遊離軽鎖分析は 治療にどのように役立つか	15
フリーライト™濃度と治療効果判定	20
血清遊離軽鎖分析で得られる利益が 最も大きい患者	21
血清遊離軽鎖分析の費用は 保険の補償対象か	22
IMFについて	23
用語集	26



## はじめに

この冊子は、「血清遊離軽鎖分析」と呼ばれる新しい臨床検査方法について詳しく理解していただくために提供されています。この検査方法は、まとめて「フリーライト™」という商標でも知られています。この冊子を読めば、次の疑問が解消するでしょう

- 遊離軽鎖とは？
- 遊離軽鎖と多発性骨髄腫の関係は？
- 多発性骨髄腫の診断や治療効果管理に、フリーライト™検査はどのように役立つのか？

この冊子は、一般的な知識を提供することだけを目的としたもので、医師や看護師による助言の代わりとなることを意図したものではありません。患者さん個々の治療計画に関する質問は、医師や看護師にご相談ください。

**太字**で書かれている語句の意味は、すべて巻末の用語集で説明しています。

## 多発性骨髄腫と単クローン性タンパク

骨髄腫は、骨髄における**形質細胞**のがんで、**多発性骨髄腫**とも呼ばれます。正常な形質細胞の働きは、**抗体**を作ることです。**免疫グロブリン**としても知られている抗体は、感染との戦いにおいて重要な働きをしています。形質細胞は、それぞれ 1 つの型の免疫グロブリンだけを産生しますが、体内には異なった種類の形質細胞が多数存在し、それぞれが 1 つの型だけの免疫グロブリンを作り出しますので、結果として、多種多様な型の免疫グロブリンが生まれることになります。

多発性骨髄腫では、1 種類の特異的な形質細胞(クローン)が複製され、その複製回数が莫大な数に上るため、1 つの型の免疫グロブリンが過剰に産生されることとなります。これが、**単クローン性タンパク**あるいは**Mタンパク**と呼ばれています(他にも、骨髄腫タンパク、 paraprotein、Mスパイクと呼ばれることもあります)。Mタンパクを特定することは、多発性骨髄腫の診断に重要であり、Mタンパクの量を測定すれば、治療効果の監視に役立ちます。

### 遊離軽鎖とは

構造的に、正常な免疫グロブリン(以降、Ig と略して表します)は、重鎖(ヘビーチェーン)および軽鎖(ライトチェーン)と呼ばれる、類似した構造単位からできていて、それが一緒になって大きな複合体を形成しています(図1参照)。重鎖には、5 つの型があり、それぞれ特定の英字が割り当てられていて、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE と略して表されます。

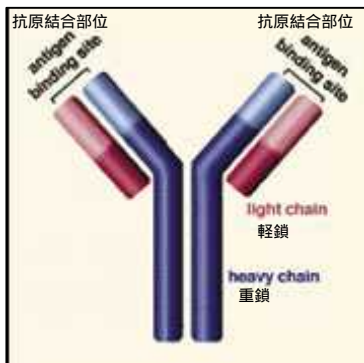


図1. 免疫グロブリン(単クローン性タンパク)の構造

軽鎖には、2 つの型があり、カプパ(  $\kappa$  )型とラムダ(  $\lambda$  )型と呼ばれています。形質細胞は、それぞれ1 つの型の重鎖と1 つの型の軽鎖だけを作ります。ですから全部で正常な免疫グロブリンには、10 種類の型があることとなります(表1参照)。

表1. 免疫グロブリンの亜型

IgG $\kappa$	IgG $\lambda$
IgA $\kappa$	IgA $\lambda$
IgM $\kappa$	IgM $\lambda$
IgD $\kappa$	IgD $\lambda$
IgE $\kappa$	IgE $\lambda$

重鎖と軽鎖は、形質細胞内で別々に作られてから、それらが組み合わされて全免疫グロブリン(損なわれていない免疫グロブリン)が形作られます。軽鎖が重鎖に結合している場合は、「結合軽鎖」とは呼ばれますが、重鎖に結合していない場合は、「遊離軽鎖」と呼ばれます。理由は不明ですが、一般に形質細胞は、全免疫グロブリンつまり単クローン性タンパクを作るために必要な軽鎖の量よりも多く作ります。過剰に作られた軽鎖は、遊離軽鎖(つまり重鎖と結合していない状態)となって血流に見られるようになります。したがって、健康な人でも、骨髄腫とその関連疾患(意義未確定の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)など)の患者でも同じように、過剰になった軽鎖が遊離軽鎖として血流に見られるのです。遊離軽鎖の量は、骨髄腫の活動性つまり形質細胞の増殖性と連動しています。



## 単クローン性タンパクの検出法と測定法

単クローン性タンパクは、血液または尿、あるいはその両方で検知され、量が測定できます。血液で測定する場合は、血球を全て取り除き、血清と呼ばれる黄色い液体成分だけを残して検査します。多発性骨髄腫が疑われる場合、医師は、異常な単クローン性タンパク（Mタンパク）が無いか調べます。Mタンパクを検出するためには、いくつかの検査法が利用できますが、そういった検査法には、血清タンパク電気泳動法（SPEP）、尿タンパク電気泳動法（UPEP）、血清遊離軽鎖分析法（フリーライトTM）があります。軽鎖の1つの型（ $\kappa$ 型または $\lambda$ 型）が過剰に産生された場合、それは単クローン性タンパクが産生されたことと同じことです。

## 血清と尿のタンパク電気泳動法検査

Mタンパクの量を測定して治療効果を監視するために広く行われている検査法には、SPEP法とUPEP法の2つがあります。SPEP法やUPEP法の出力画像上で、Mタンパクはスパイクとして検出されます（図2参照）。SPEP法やUPEP法により、サンプル中にあるMタンパクの量は測定されますが、そのMタンパクの型までは特定できません。つまり、これらの試験方法では、IgG型やIgA型などの亜型（表1参照）は特定できないのです。

## 免疫固定電気泳動法

もうひとつの電気泳動法は、免疫固定電気泳動（IFE）法と呼ばれており、骨髄腫細胞が産生しているMタンパクの亜型を特定するために行われます。IFE法の出力画像上で、Mタンパクの亜型は帯（バンド）の有無で特定されます（図2参照）。

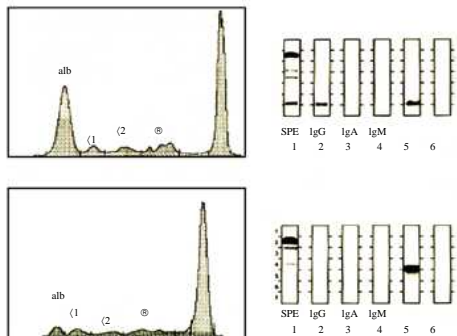


図2. SPEP法出力画像(左上図)、UPEP法出力画像(左下図)、それぞれのIFT法出力画像(各右図)

しかし、一般的に、サンプル中にあるMタンパクの亜型の量までは測定できません。最初に、Mタンパクの有無やその量を測定するために SPEP 法による検査が行われ、SPEP 法でMタンパクの存在が明らかになったら、Mタンパクの亜型を調べるために IFE 法による検査が行われるのです。

SPEP 法、UPEP 法、IFE 法には、それぞれ利点と欠点がありますが、その欠点の中でも、遊離軽鎖の検出感が比較的低いことが挙げられます。つまり、一般的に、遊離軽鎖を SPEP 法や UPEP 法あるいは IFE 法で検出するには、遊離軽鎖の濃度が正常値の数倍にならないと検出できないのです。例えば、ある型の遊離軽鎖の正常な血中濃度は、1 リットル当たりおよそ 10mg (10mg/L) ですが、SPEP 法で検出するには、遊離軽鎖の血中濃度は正常値の 50 倍、また IFE 法で検出するには、少なくとも 15 倍以上なければなりません。



## 血清遊離軽鎖分析法

血清遊離軽鎖分析法には、遊離軽鎖の血中濃度が正常(高くない)場合でも、検知する能力があります。重要な点は、SPEP 法や IFE 法では検出できない濃度でも、遊離軽鎖濃度のわずかな上昇を検知できることです。このことは、SPEP 法や IFE 法を使うよりも早く骨髄腫の検出ができることを意味していますので、特に骨髄腫が産生する軽鎖の量が少ない場合に役立ちます。

遊離軽鎖分析は、腎臓に濾過作用があるため、尿よりも血清で多く行われます。正常な腎臓機能のひとつは、体内のタンパク質が尿中に失なわれないようにすることですが、その結果、Mタンパクの濃度が上昇した場合、尿で検知されるよりも早く血清で検知されることになります。したがって、骨髄腫およびその関連形質細胞疾患の初期診断においては、血清遊離軽鎖分析法による尿検査の必要性はなくなるかもしれません。しかし、継続的な病態監視の手段のひとつとして、まだ尿検査は重要です。血清では、血清遊離軽鎖分析の方が高感度であり、24 時間蓄尿サンプルは、採取や持ち運びが難しく、そのサンプルの保管は血清より困難ではありますが、尿検査を行えば、腎臓障害などの骨髄腫に起因する他の側面が明らかになるのです。

Mタンパクが検出できる他の検査法と同じく、血清遊離軽鎖分析にも利点と欠点があります。上述のように、利点のひとつは、検出感が、SPEP 法、UPEP 法、IFE 法で得られる感度より高いことです。もうひとつの利点は、血清遊離軽鎖分析は、自動化されているため、SPEP 法、UPEP 法、IFE 法よりも検査時間を短くできることです。



軽鎖のみを産生する骨髄腫(ベンスジョーンズ型[BJ型])の場合、骨髄腫細胞が産生する軽鎖の型によって、型または型のどちらかの軽鎖の量が増加します。しかし、軽鎖型(BJ型)だけでなく、全ての型の骨髄腫でも、多少の差はあれ、ある程度過剰な軽鎖が生じることがあります。したがって、遊離軽鎖の測定は、骨髄腫の亜型とは無関係に、ほとんどの骨髄腫患者の診断や経過観察に使用することができます。

### 血清遊離軽鎖分析 :正常値対異常値

血清遊離軽鎖の正常値\*は、

- 型軽鎖: 3.3~19.4 mg/L\*
- 型軽鎖: 5.71~26.3 mg/L\*
- / 比: 0.26~1.65

\* 注記:ここでの遊離軽鎖の単位は、mg/Lですが、検査施設ごとに使用単位は異なります。検査値を比較する際には、使用されている単位を再度チェックすることが大切です。

骨髄腫細胞が産生する軽鎖は、型または型のいずれか一方のみで、骨髄腫の型によって決まります。ですから、骨髄腫細胞が型軽鎖を産生している場合は、型の遊離軽鎖の血中濃度が増加しますし、逆に、骨髄腫細胞が型軽鎖を産生している場合は、型の遊離軽鎖の血中濃度が増加することになります。医師は、血清遊離軽鎖分析結果について最終的な結論を下すために、他の臨床情報と合わせて解釈する必要があります。血液専門医や腫瘍専門医は、このような決定を下す高い技能を持っています。

しかし、血清遊離軽鎖分析は、遊離軽鎖の検出には優れているものの、全免疫グロブリンを検出することはできません。骨髄腫には全免疫グロブリンのみを分泌する型もあるので、多くの場合、損なわれていない全免疫グロブリン濃度の上昇を検出するためのSPEP法やIFE法と、遊離軽鎖を検出するための血清遊離軽鎖分析法を組み合わせて実施することが最も優れています。

## ： / 比

- / 比は、型や型の遊離軽鎖濃度と同じくらい骨髄腫の診断や経過観察に重要です。
- 型または型のいずれか一方の遊離軽鎖の濃度が非常に高く、それに対するもう一方の遊離軽鎖の濃度が正常か低い場合は、 / 比が異常になるため、骨髄腫が活動性になっていることがわかります。



- 型と型の遊離軽鎖の濃度がどちらも高い場合、 / 比が正常範囲に収まることがあります。このような場合は、一般的に、腎臓機能の悪化など、骨髄腫以外の障害を示しています。腎臓が正常に働かない場合、遊離軽鎖は両方も血中に留まり、腎臓から排泄されません。その結果、型と型の遊離軽鎖の血中濃度がどちらも高くなるのです。このような状況では、一般的に、遊離軽鎖の血中濃度が異常に高いといっても、それ自体が必然的に、そのとき骨髄腫が活動的であるという結果を示すものではありません。
- 型と型の遊離軽鎖の濃度がどちらも正常範囲なのに、 / 比が異常になることもたまにあります。このような状況は、異常な軽鎖を過剰に産生する活動性骨髄腫が、わずかですが持続的に存在している可能性が考えられます。
- 治療後に / 比が正常になることは、特に良好な寛解を示し、**厳密な完全寛解**と呼ばれます。 / 比の正常化と長期寛解の可能性には、相関関係が認められ、この関連性の本質について詳しく調べるために研究が進められています。

## 血清遊離軽鎖分析は、 治療にどのように役立つか？

血清遊離軽鎖分析は、次のいくつかの点で有用です。

### 1. 治療効果や再発の早期評価

遊離軽鎖は、かなり早く(数時間以内に)分解されたら腎臓から排泄されたりするため、治療効果があれば血中濃度はすぐに変化します。

ですから、治療効果が高ければ、骨髄腫細胞は死に至って軽鎖の産生を止め、遊離軽鎖の血中濃度は、数時間から数日で減少することになります。このような状況では、遊離軽鎖の減少は、IgG や IgA などの免疫グロブリンの減少よりも早くに起きます。なぜなら、免疫グロブリンは体内でもっとゆっくりと分解されるからです。従って、治療効果を早く検知する指標として、遊離軽鎖濃度の減少は、非常に感度が高いのです。一般的に、血清遊離軽鎖分析法を使用すれば、治療への反応は、数時間から数日のうちに検知できます。ところが、SPEP 法や IFE 法を使用して治療への反応を検知しようとすると、1～3 週間は必要となるのです。

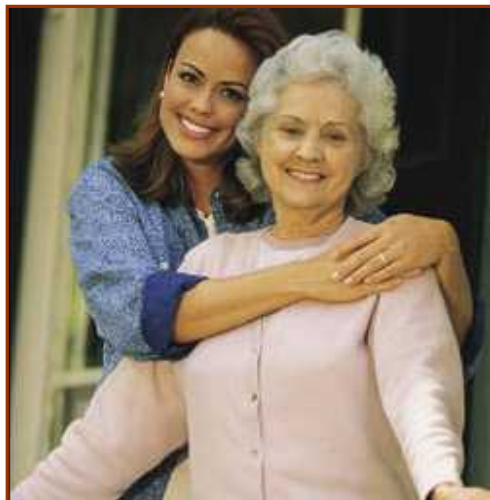
再発した時点でも、血清遊離軽鎖分析の感度は重要です。一部の再発に見られるように、増殖をはじめ骨髄腫細胞が非常にわずかな数でも、ほとんどの場合、測定できるほどの遊離軽鎖を産生します。骨髄腫の型によって決まる 型または 型の血清遊離軽鎖の濃度は、多くの場合、IgG や IgA などの免疫グロブリンが増加して SPEP 法や IFE 法で検知可能になる以前に増加します。骨髄腫の微小病変を評価する際には、FDG-PT や CT-PET などの画像検査も有用です。

## 2. 骨髄腫タンパク(Mタンパク)の分泌量が少ない患者の経過観察

Mタンパクの分泌量が少ない骨髄腫は、非分泌型あるいは低分泌型と呼ばれます。血清遊離軽鎖分析を使用すると、非分泌型や低分泌型の骨髄腫患者のおよそ 70%～80%でMタンパクの異常値が測定できることがあります。低分泌型骨髄腫の患者では、治療の有効性を評価する補助手段として、治療効果判定基準にフリーライト™検査が採用されています(表2 参照)。

表 2. 低分泌型骨髄腫におけるフリーライト™を使用した治療効果判定

厳密な完全寛解 (sCR)	遊離軽鎖の / 比が正常
部分寛解 (PR)	骨髄腫細胞が産生する軽鎖とその他の軽鎖との差が、50%以上減少



### 3. 臨床試験への参加

新薬を利用可能にし、治癒を明らかにできるのは、臨床試験だけが唯一の手段です。多発性骨髄腫患者は、臨床試験に参加して、新しい治療法の安全性や有効性の試験を手伝うことができます。骨髄腫患者が臨床試験に参加する資格を得るためには、血中または尿中のMタンパク濃度を監視する方法がなければなりません。Mタンパク濃度を監視する方法がなかったため、低分泌型(以前は非分泌型)の骨髄腫患者は、これまで臨床試験から除外されていました。血清遊離軽鎖分析法が利用可能になって、このような患者でも血液検査でMタンパク濃度が監視できるようになりますので、これからは、低分泌型骨髄腫患者でも、臨床試験に参加する資格が得られるでしょう。

### 4. 骨髄腫の活動性の指標

メイヨークリニックが行った試験によると、遊離軽鎖比が異常な MGUS 患者は、進行して活動性骨髄腫となる可能性が高いことが明らかになりました。軽鎖型(BJ型)または非分泌型の患者ばかりではなく、ほぼ全ての骨髄腫患者にとって、骨髄腫の状態を追跡するために、フリーライト™検査値の変化は有用です。

### 5. 治療による厳密な完全寛解の評価

骨髄腫治療の目的のひとつは、Mタンパクの濃度をできる限り減らすこと、できれば完全に排除することです。

治療の後で遊離軽鎖比が正常になれば、治療が極めて有効だったという非常に優れた感度の高い指標になりますし、異常な軽鎖(パラプロテイン)の濃度が極めて少なくなったことを意味しています。治療によって遊離軽鎖比が正常化すれば、この効果は、厳密な完全寛解と呼ばれます。このような効果は、多発性骨髄腫の国際効果判定基準によると、一番優れた効果です。定義によると、厳密な完全寛解には、SPEP 法で正常、かつ UPEP 法で正常、かつ IFE 法で正常であり、かつ特殊な検査で骨髄中に骨髄腫細胞が認められないことも含まれています。



## フリーライト™濃度と治療効果判定

フリーライト™検査で測定したときの遊離軽鎖の血清濃度は、単クローン性タンパク測定値と同じように、治療効果の判定に利用できますが、治療期間が短くても高頻度で使用することができます。骨髄腫患者は、(あたかも、血糖値を毎回記録している糖尿病患者のように)、ノートや表計算ソフトを使って、自分の血清遊離軽鎖の値を毎回記録していくと役立つことがあります。血清遊離軽鎖分析の検査結果を記録していくために利用できる表を巻末に用意しています。

厳密な完全寛解(sCR)および完全寛解(CR)を判定する具体的な基準は、国際骨髄腫ワーキンググループが制定していますが、表3に概要を示します。

表3. 厳密な完全寛解(sCR)と完全寛解(CR)

厳密な完全寛解 (sCR)	遊離軽鎖比が正常で、骨髄に骨髄腫細胞が認められないこと。
完全寛解 (CR)	血清および尿の免疫固定法が陰性で、形質細胞腫が認められない上に、骨髄の形質細胞が5%以下であること。

血清遊離軽鎖分析についてまとめると、診断と治療効果の監視に次のような利点があります。

- 血清遊離軽鎖分析を採用することで、骨髄腫の発見や診断を行うためのスクリーニング過程での検出感度を高めることができます。
- 他の検査法とともに血清遊離軽鎖分析により、MGUS患者に有用な情報が得られます。
- 治療効果の監視に血清遊離軽鎖分析を使用すれば、他のSPEP法などの検査よりも早く治療効果を知ることができます。
- 血清遊離軽鎖分析は、IFE法より高感度なため、骨髄腫の再発が早く検知できる場合があります。

## 血清遊離軽鎖分析で得られる利益が最も大きい患者

- 治療開始時点で血清遊離軽鎖分析の検査値が異常な骨髄腫患者。血清遊離軽鎖分析により監視することで、治療の有効性を早く判定できることがよくあります。
- 他のSPEP法、UPEP法、IFE法などの検査法で、軽鎖濃度がきわめて低い患者。通常、非分泌型または低分泌型もあるため、血清遊離軽鎖分析を利用すれば、非分泌型患者の約80%で監視が行えます。

## IMF について

「一人の力でも変革を起こせます。

二人いれば奇跡を起こせます。」

**IMF の創設者** ブライアン・ノビス

■ AL 型アミロイドーシスの症状で軽鎖の沈着が認められる患者。AL 型アミロイドーシス患者が必ずしも活動性骨髄腫を併発するとは限りませんが、病態を評価するには、軽鎖濃度を毎回記録していくことが非常に役立ちます。

■ ベンスジョーンズ型(BJ 型、軽鎖しか分泌しない)の骨髄腫患者。このような患者に対する主な利点は次の通りです。

- ・ 24 時間蓄尿\*に比べて血液検査の方が簡単。
- ・ 血液検査の方が非常に高感度(わずかな濃度上昇は、血液では検出されるが、尿では検出されない)。

\* 軽鎖排泄濃度を 2 重チェックするため、および腎臓障害がないか監視するためには、定期的に 24 時間蓄尿検査を行うことが、依然として推奨されているとともに、必要でもあることに注意することが大切です。

### 血清遊離軽鎖分析の費用は 保険の補償対象か。

米国\*では、血清遊離軽鎖分析は、メディケア(米国の医療保険制度)で補償されています。この件に関しては、医局または保険会社に相談してください。

\* 注記)日本では保険適応外です。

骨髄腫は、ほとんど知られておらず、症状が複雑なため、よく誤診されることがある骨髄のがんで、骨が攻撃され破壊される病気です。米国では、7 万 5 千 ~ 10 万人の患者がおり、毎年およそ 2 万人が新たに骨髄腫と診断されています。現時点では、骨髄腫を治癒する方法は知られていませんが、骨髄腫患者が、より快適に、より長く生きることができるように、数多くの治療法が行われています。

国際骨髄腫財団(IMF: International Myeloma Foundation)は、1990 年にブライアンとスージー・ノビスによって設立されましたが、それは当時 33 歳のブライアンが骨髄腫と診断された直後のことです。ブライアンの夢は、これからの患者は、骨髄腫の闘病中には、いつでも医療情報や心理的サポートを簡単に手に入れられるようになることでした。ブライアンは、治療法・教育・研究という 3 つの目的を掲げて IMF を設立しました。そして、患者とその家族や友人、あるいは医療関係者に対して、幅広いサービスを提供しようとしてきました。骨髄腫と診断されてから 4 年後にブライアンは亡くなりましたが、彼の夢は生き続けています。今日、世界各国の IMF 会員数は、18 万 5000 人を超えています。IMF は、骨髄腫に特化した最初の患者支援組織であり、今日でも最大の規模を誇っています。

IMFは、骨髄腫に関する研究・診断・治療・管理を支援するプログラムやサービスを提供します。IMFは、何人たりともひとりで骨髄腫に立ち向う必要がないことを保障します。

IMFは今日の患者を大切にしつつ、明日の治癒のために働いています。

## IMF が支援できること

### 教育事業

#### 情報小包 (Information Package)

無料の情報小包『IMF InfoPack』により、骨髄腫、治療選択肢、疾病管理、IMFのサービスなど、包括的な情報を提供しています。この中には、高い評価を頂いている患者の手引き『Patient Handbook』も含まれています。

#### インターネット・アクセス (Internet Access)

骨髄腫、IMF、教育内容、支援プログラムについて情報を入手するには、24時間いつでも

「[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)」にアクセスしてください。

#### 骨髄腫オンライン会議 (Online Myeloma Forum)

「[www.myeloma.org/listserve.html](http://www.myeloma.org/listserve.html)」のIMFインターネット会議室に参加して、貴方の思いや体験を共有してください。

#### 骨髄腫メールマガジン (myeloma minute)

この無料のインターネットメールによる週刊IMF会報に登録して、骨髄腫について最新の情報を入手してください。

#### 患者・家族セミナー (Patient & Family Seminars)

骨髄腫の治療では一流の専門医に会って、最新の治療や研究の進展について学べます。

#### 骨髄腫マトリックス (Myeloma Matrix)

骨髄腫で開発中の薬について、IMFウェブサイトと冊子で提供している総合ガイドです。

### IMF 会報誌 (Myeloma Today)

季刊発行のIMF会報誌で、登録すれば無料で配送します。(日本などの海外では有料)

### 支援事業

#### 骨髄腫ホットライン: 800-452-CURE (2873)

米国内とカナダからはフリーダイヤルです。このIMFホットラインには訓練を受けた情報専門家を配置しており、IMF学術顧問委員会のメンバーと頻繁に連携しています。

#### 支援団体 (Support Groups)

世界各地の100を超える骨髄腫支援団体のネットワークにより、骨髄腫に関係する人々を対象に定期的に会合が開催されており、IMFは、骨髄腫支援団体のリーダーを対象に毎年研修会を催しています。

### 研究事業

#### 遺伝子銀行 (BANK ON A CURE®)

このDNA銀行は、新薬開発研究のために遺伝子データを提供するものです。

#### 国際病期分類基準 (ISS: International Staging System)

この最新の骨髄腫病期分類基準は、医師が個々の患者に最も適した治療法を選択する能力を高めるものです。

#### 研究助成金 (Research Grants)

共同研究の分野で世界をリードし、たくい稀な研究成果を達成するため、IMFの助成金制度は、広範囲の研究プロジェクトを進めている若手研究者と上級研究者を支援しています。IMFにより、多数の若手研究者が骨髄腫の分野に招かれ、この分野に留まって、骨髄腫の治癒を追い求めて活発に研究を行っています。

