smoldering multiple myeloma

—完成前後の経過（続報）と形質細胞の³HTdR標識率の意義—

京都大学医学部第一内科 加納 正◇ 大仲正志 大野辰治 内野治人

概要 25年以上の定期的観察によりsmoldering multiple myeloma (S-MM) から定型(overt)骨髄腫(MM)に移行する過程を捉えることが出来た。Bence Jones蛋白の出現(BJ escape), ³HTdR標識率(LI%)の上昇, M成分量と骨髄形質細胞数の増加, 次いで骨破壊像の順に定型MM完成の過程が観察された。とくにLI%の低いS-MMにおいて, この値が上昇することは定型MMへの進展を考慮すべきである。また骨破壊像の出現はこの過程の最終像であるから, これに依存する診断の限界も承知すべきである。 [日内会誌 76: 146~147, 1987]

先に本誌上において¹⁾, 24年間経過観察したsmoldering multiple myeloma (S-MM) 例について報告した際, Bence Jones (BJ) 蛋白の出現(痕跡)と形質細胞の異型性の進展から定型(overt)骨髄腫(MM)への移行が懸念されることを論じた。執筆時点(1985年1月)から数えて約1年半後にM成分量とBJ蛋白排せつ量の増量を伴って頭蓋骨に打抜き像を認め定型MMの病像を完成した。ところがこのような病像の変化に先立って形質細胞の³HTdR標識率(labeling index, LI%)の上昇がみられた。再び本誌上を借りて, 定型MMを完成する前後の経過ならびにLI%の変動とその意義について論じたい。

症例: 定型MMの完成前の24年間の経過の詳細については, 先の報告¹⁾を参照していただきたい。患者: 1922年11月生, 女性, 無職。経過の要約(表1): 1961年, 貧血と血清M成分の証明(IgG型, 4.1g/dl), 1979年まで貧血症状をときに訴える他は主要検査成績の変動を認めず, 無症状に経過した。右反回神経麻痺(自然消退), 軽度の腰痛(1980年以降), 転落による左下腿骨骨折(1980

表1. 主要検査成績の経時的変動

	July '84	Feb. '85	Nov. '85	June '86
Total protein (g/dl)	8.1	7.8	7.9	8.5
M-component (IgG-κ) (g/dl)	2.9	2.8	3.0	3.5
IgG (mg/dl)	1,931	2,447	2,459	2,830
IgA (mg/dl)	41	69	30	29
IgM (mg/dl)	53	64	63	50
Bence Jones protein (g/day)	trace	trace	trace	1.5
Bone marrow plasma cells (%)	7.5	5.0		12.2
LI (%)	0.8	5.6		3.2
Hemoglobin (g/dl)	10.3	10.2	9.9	9.4
Calcium (mg/dl)	8.4		9.0	9.1
Creatinine (mg/dl)	0.7	0.6	0.7	0.8
Bone lesions				
Vertebral collapse	(-)	(-)	(+)	(+)
Lytic lesions	(-)	(-)	(-)	(+)

年), 脊椎後わんと脊痛(1984年以降)などを認めたが, 脊腰痛は定型MMの診断直前まではほとんど非進行性であった。1984年7月にはBJ蛋白が痕跡出現(BJ escape)を示し, 1985年2月にはLI%の上昇, M成分量と骨髄形質細胞数の増加, 次いで骨破壊像の順に定型MM完成の過程が観察された。骨破壊像の確認後, 化学療法(melphalan, prednisolone)に入り, 自他覚症の改善を認めている。

考案: MMの診断には骨X線像, 骨髄形質細胞数と形態, M成分量, BJ蛋白排せつ量, 正常免疫グロブリンの態度, 貧血の程度などの指標が利

〔昭和61年8月28日受稿〕

A case of smoldering multiple myeloma in which a transformation into overt multiple myeloma has been completed more than 25 years later: The course of illness before and after the transformation (a further contribution) and the significance of labeling index of plasma cells

Tadashi KANO, Tadashi OHNAKA, Tatsuharu OHNO and Haruto UCHINO The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

用されてきた²⁾。しかし、定型MMと5年後も安定した経過を示すS-MMを当初から区別することは困難である。この鑑別を重大な臨床課題とする理由は、同じMMの診断基準を満足しても後者は当面化学療法の対象とならないからである³⁾。本例にみるごとく、一部のS-MMは長年の経過の後に定型MMに移行し得るが、この過程についての詳細な報告は見当たらない。本例の観察を通じて、安定期 (smoldering) から進期 (overt) に移行する前後の病態変貌について考察し、MMの自然史の一端をうかがいたい。

(1) BJ escape⁴⁾：骨破壊像を確認する2年前に認め、病態の悪化を示す最初の指標であつた。その増量がみられたのは骨破壊の時期に近い。経過中に出現するBJ蛋白は少量といえども見逃してはならないことを教えている。(2) LI%の上昇：骨破壊像を確認する1年半前に認めた。本例においては、LI%の上昇は以後のM成分量と骨髓形質細胞数の増加からみてgrowth fractionの増加を示しているとみられ、腫瘍細胞の回転がplateau状態から脱したことを意味する。その後腫瘍細胞が充分な量に達して後、临床上定型MMの像を呈したと考えられる。LI%の上昇を示したS-MMの定型MMへの移行の可能性は既に指摘されている⁵⁾。LI%の上昇は直ちに骨髓形質細胞数の増加や、形態変化を伴うとは限らない。なお、本例にみたLI%の推移は有意義なものである。LI%の算定は2人以上によつて行ない、ばらつきが無視できる程度であることを確認しており、このことはほかでも指摘されている通りである⁵⁾。MM未治療例(6例)の平均LI%は2.3%(1.0~3.5%)、治療例(8例)では4.9%(2.6~10.5%)であつた。末期MMでtumor burdenが極端に大きくなつたとき、LI%が低値を示す場合があるが、1984年の本例と明らかに区別されるものである。(3) M成分量と骨髓形質細胞数の増加：先に述べたごとく、これらは腫瘍細胞

がplateau状態を脱して増殖した結果であるから、当然遅れて出現する指標である。M成分量の変化を伴わないBJ escapeは腫瘍細胞の質的変貌を示すのに対して⁴⁾、M成分量の増加は腫瘍細胞数の増大を反映しているとみられる。定型MMの完成に20年以上要した例としては、ほかにNorgaardの報告例(24年)⁶⁾が知られているが、経過の詳細なデータを示し得た例としては本例が最初のものであろう。しかし、BJ escape, LI%の上昇が長年の安定期の後に発現する機序は全く不明である。本例において、triggerとみられるepisodeを認めない。強いて言うならば、加齢が考慮される。定型MMへの進展を反映するこれらの指標の相互関係は本例のみに適用される性質のものではないが、より普遍的な原理を求めて同様症例の開発が期待される。

結語：多発性骨髓腫の自然史を真に理解するためには、多彩な姿をとる単クローン性免疫グロブリン血症の経過を長年にわたつて追跡する気構えが診療に当たる医師に要求される。

文 献

- 1) 加納 正、小屋美津彦：24年間にわたり経過観察されたsmoldering multiple myeloma —経過の詳細と意義—。日内会誌 75: 98, 1986.
- 2) 加納 正：骨髓腫と特発性単クローン性免疫グロブリン血症の境界領域をどのように考えるか。日臨免会誌 6: 352, 1983.
- 3) Kyle RA and Greipp PR: Smoldering multiple myeloma. New Engl J Med 302: 1347, 1980.
- 4) Hobbs JR: Monitoring myelomatosis. Arch Intern Med 135: 125, 1975.
- 5) Greipp PR and Kyle RA: Clinical, morphological, and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma. Blood 62: 166, 1983.
- 6) Norgaard O: Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years. Brit J Cancer 25: 417, 1971.