

科学と臨床:骨髄腫における血清免疫グロブリン遊離軽鎖検査 アンジェラ・ディスペンジェリー先生との対談

Scientific & Clinical

Serum Immunoglobulin Free Light Chain Assay in Myeloma
Myeloma Today in conversation with Dr. Angela Dispenzieri

(2008年12月26日)

外部に出す場合(主治医に提示するなど)は必ず訳文と原文(英語)の両方を出してください。

血清免疫グロブリン遊離軽鎖検査の目的はな
んですか? What is the purpose of the serum
immunoglobulin free light chain assay?

多発性骨髄腫の診断や経過観察に有用な
マーカーとして知られているものは単クローン
性蛋白ですが、これは、M蛋白やMスパイク、
あるいは免疫グロブリンとも呼ばれます。1990
年代まで、このマーカーを測定・記録する検査
法として使用されたのは、蛋白電気泳動法、
免疫電気泳動法、免疫固定電気泳動法でし
た。ほとんどの骨髄腫の患者さんや意義不明
の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)と
して知られている良性疾患でも同じですが、こ
のような検査方法で十分だと考えられていまし
た。しかし、単クローン性蛋白の分泌量が非常
に少ない患者さん、つまりアミロイドーシスの
ほとんどの患者さんや、骨髄腫では3%を超え
る「非分泌性」あるいは「低分泌性」の患者さん
などにとっては、このような検査方法では不十
分でした。

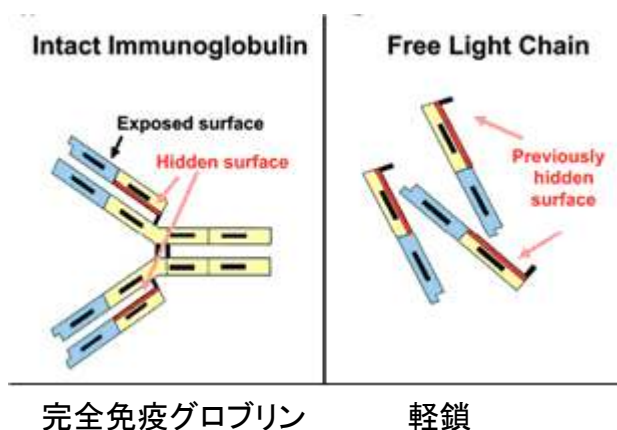
In multiple myeloma, the marker used
to help diagnose and follow patients is
known as monoclonal protein, which
also goes by the names, M-protein,
M-spike, and immunoglobulin. Until the
1990s, the repertoire of tests to
document and measure this marker
included electrophoresis (PEL),
immunoelectrophoresis, and
immunofixation electrophoresis (IFE).
For most myeloma patients, as well as
for individuals with the often benign
condition known as monoclonal
gammopathy of undetermined
significance (MGUS), these
measurements appeared to be
sufficient. However, they were
inadequate for patients with minimal

正常な免疫グロブリンは、2つの重鎖と2つ
の軽鎖から作られています。健康な人でも、骨
proteins, including the majority of

髄腫のほとんどの患者さんでも、血液中に含まれる軽鎖のほとんどは、重鎖に結合しています。もし軽鎖と重鎖の数に食い違いが生じると、過剰な(つまり遊離した)軽鎖が血液中に含まれるようになります。英国の Binding Site 社が開発した「フリーライト(FREELITE®)検査」として知られている血清免疫グロブリン遊離軽鎖(FLC)検査法では、 κ (カッパ)型と λ (ラムダ)型と呼ぶ2種類の遊離した免疫グロブリン軽鎖が測定され、 κ 型軽鎖の絶対値、 λ 型軽鎖の絶対値、 κ 型軽鎖と λ 型軽鎖の比率(κ/λ 比)の3つが検査値として得られます。「 κ 型」の患者さんは、 λ 型軽鎖より κ 型軽鎖が多く、「 λ 型」の患者さんは、 κ 型軽鎖より λ 型軽鎖が多いということです。低分泌性多発性骨髄腫および軽鎖型多発性骨髄腫の患者さんを対象にした複数の試験で、この血清 FLC 検査法が FLC の検出感度に優れていることは既にも実証されています。

patients with amyloidosis and more than 3% of patients with “non-secretory” or “oligosecretory” myeloma.

A normal immunoglobulin is made up of two heavy chains and two light chains. In healthy individuals and in the majority of myeloma patients, most of the circulating light chain is bound to heavy chains. When there is a disconnect in the proportion, this results in some people having excess (or “free”) light chains in their blood stream. The serum immunoglobulin free light chain (FLC) assay, known as the FREELITE® test developed by The Binding Site Ltd in the United Kingdom, measures levels of the two types of free immunoglobulin light chains: κ (kappa) and λ (lambda). The measurements are reported in three values: the “absolute κ value,” the “absolute λ value,” and the ratio of κ to λ values. A “kappa patient” is someone who has more κ than λ , and a “lambda patient” is someone who has more λ than κ . Several studies that have demonstrated excellent sensitivity of the serum FLC assay in detecting FLC in patients with oligosecretory myeloma and in patients with light chain multiple myeloma (LCMM).



注)遊離軽鎖検査は、軽鎖構造のうち完全免疫グロブリンでは表面に現れない部分を認識するため、完全免疫グロブリンの軽鎖とは反応しません。

骨髄腫では、FLC 検査はどういった用途に適

In myeloma, what are the indications

応されるのですか？

血液中に含まれる単クローン性免疫グロブリンを測定する FLC 検査法は、骨髄腫では、主に診断、予後判定、治療管理という3つの用途に適応されます。

診断

ほとんどの形質細胞疾患に共通して、過剰な FLC が認められますので、FLC が簡単に測定できれば、早期診断につながります。骨髄腫または類似疾患 (AL アミロイドーシスを除く) のスクリーニングにおいては、血清 FLC 検査を血清の蛋白電気泳動 (SPEP) と免疫固定法と併用することにより、24 時間尿の蛋白電気泳動と免疫固定法 (それぞれ FLC の量の測定と型の検出が可能) の必要がなくなります。患者さんも医師も、強いられる不便さのために、24 時間の蓄尿を嫌がるのがよくあります。しかし、形質細胞疾患の診断が確定すれば、必ず 24 時間尿の検査は必要です。

予後判定

FLC 関連疾患の診断精度が向上することと、診断過程で尿検査を無くせることに加えて明らかになったことは、診断時の血清 FLC の基準値を予後判定に利用できることです。形質細胞疾患のすべての患者さんに、診断時に血清 FLC 検査を行うことが勧められます。新たに活動性骨髄腫と診断された患者さんでは、診断時の FLC の基準値で生存予後が予想できることが、既に数件の試験で示されています。活動性骨髄腫、くすぶり型 (無症候性) 骨髄腫、MGUS、AL アミロイドーシス、孤発性形質細胞腫など、ほとんどすべての形質細胞疾患で、診断時の FLC の基準値には、大きな予後的価値があります。

for the FLC assay?

In myeloma, there are three major indications for the FLC assay to measure circulating monoclonal immunoglobulins — diagnosis, prognosis, and management.

Diagnosis

Having excess FLC is common to most plasma cell disorders, and the ease of performing the FLC measurement could lead to earlier diagnosis of these disorders. In the context of screening for myeloma or related disorders (except for AL amyloidosis), the serum FLC assay in combination with serum protein electrophoresis (SPEP) and immunofixation negates the need for 24-hour urine protein electrophoresis and immunofixation (which measures and detects FLC, respectively). Both patients and physicians are often reluctant to do 24-hour urine collections because of the inconvenience posed. However, if a diagnosis of a plasma cell disorder is established, 24-hour urine studies are required for all patients.

Prognosis

In addition to the increased diagnostic sensitivity for the FLC diseases and the ability to eliminate urine from the diagnostic process, it was discovered that baseline values of serum FLC can

活動性骨髄腫の約 97%の患者さんは、FLC の比率が異常です。くすぶり型骨髄腫で既に明らかにされていることは、FLC の値が異常であれば、治療が必要な活動性骨髄腫に進行する危険性が高いと予測できることです。私たちの研究によると、くすぶり型骨髄腫で FLC 比率が正常な患者さんでは、5 年後に活動性骨髄腫へ進行した割合は 25%でしたが、FLC 比率が異常で、最も大きな危険因子を持つ患者さんでは、76%でした。私たちの施設で経過観察を行っているくすぶり型骨髄腫の患者さんの診察頻度は、個々の患者さんごとの危険因子の数に基づいており、危険因子の数が多いほど、診察間隔を短くしています。

くすぶり型骨髄腫に比べて、MGUS の患者さんに FLC 比率の異常が認められる可能性は低いので、MGUS の患者さんが活動性骨髄腫へ進行する可能性は、かなり低いと考えられます。私たちの調査によると、FLC 比率が正常で、IgG 型単クローン性蛋白が少ない MGUS の患者さんが骨髄腫に進行する危険性は低く、20 年間で 5%でした。メイヨークリニックでは、今までのやり方を捨てて、このような FLC 比率が正常な患者さんには、「骨髄腫へ進行する危険性はかなり低いので、必ずしも経過観察を続ける必要はありません」と話しています。しかし、このような事例は、MGUS の約 3 分の 1 を占める、FLC 比率が異常で、骨髄腫に進行する危険性が高い患者さんには当てはまりません。持っている危険因子の数にも依りますが、MGUS の患者さんが骨髄腫に進行する危険性は、20 年間で 58%にもなりますので、6 カ月ごとに経過観察を密に行う必要があるかもしれません。

be used for prognostication. It is recommended for the serum FLC assay to be measured at diagnosis for all patients with plasma cell disorders. Several studies have shown that baseline FLC measurement is prognostic for survival in patients with newly diagnosed active myeloma. It is of major prognostic value in virtually every plasma cell disorder, including active and smoldering (asymptomatic) myeloma, MGUS, AL amyloidosis, and solitary plasmacytoma.

Approximately 97% of patients with active myeloma will have an abnormal FLC ratio. In smoldering myeloma, it has been found that an abnormal FLC measurement predicts for higher rate of progression to active disease that requires treatment. In our study, patients with smoldering myeloma who do not have an abnormal FLC ratio had 5-year progression rates of 25%. Patients with smoldering myeloma who have an abnormal FLC ratio, and the most risk factors, were found to have a 5-year progression rate as high as 76%. The frequency of visits by smoldering myeloma patients I follow in my practice is based on the number of risk factors an individual patient has. The higher the number of risk factors, the more closely the patient is followed.

孤発性形質細胞腫の患者さんを対象とした研究によると、47%の患者さんに血清 FLC 比率の異常が見られ、このような患者さんは骨髄腫へ進行する危険性がより高いことが分かりました。診断時に FLC 比率が異常な患者さんでは、5 年後に骨髄腫に進行する危険性は 44%にのぼり、それに対し、FLC 比率が正常な患者さんでは 26%でした。

予後判定の領域では、これからの研究で解決しなければならない疑問が数多くあります。たとえば、FLC 比率の異常は確かに完璧なマーカーではありませんが、FLC 比率の異常が大きい患者ほど、細胞遺伝学的異常が多いという関係があるようです。但し、これは、まだ確証が得られていない観察研究によるものです。

治療管理

FLC 検査により、骨髄腫では必須となる量的モニタリングが、低分泌性 (Ig 分泌量が少ない) 骨髄腫のほとんどの患者さんで可能になります。低分泌性骨髄腫の場合、正式に確証が得られたものではありませんが、経時的に FLC 検査を行うことにより、患者さんが骨髄生検を頻繁に受ける必要性が少なくなります。強調しておきたい重要な点は、低分泌性骨髄腫に唯一推薦されるのは、ルーチンで経時的に FLC 検査を行うことです。

尿 M 蛋白が測定可能な患者さんをモニターする場合に、24 時間尿蛋白電気泳動法に代えて FLC 検査を使用することはできません。血清および尿の電気泳動法で M 蛋白が測定可能な患者さんの経過を観察する場合に、FLC

There is a lesser likelihood that a patient with MGUS will be found to have an abnormal FLC ratio than a patient with smoldering myeloma, and MGUS patients are far less likely to progress to active myeloma. Based on our investigation, MGUS patients who do not have an abnormal FLC ratio and have a small IgG monoclonal protein have a low risk of progression to myeloma — 5% in 20 years.

Breaking with the traditional approach, patients in this group who are seen at Mayo Clinic are told that they do not necessarily require follow-up on their condition because their risk of progression is so low. This is not the case for the approximately one third of MGUS patients who have abnormal FLC ratios and have a higher rate of progression to myeloma. Depending on the number of risk factors present, a patient with MGUS may have as high a rate of progression to myeloma as 58% in 20 years, and may require follow-up as frequently as every six months.

In a study of patients with solitary plasmacytoma, an abnormal serum FLC ratio was present in 47% of patients and was associated with a higher risk of progression to myeloma. The 5-year risk of progression was 44% in patients with an abnormal FLC ratio at diagnosis, compared with 26%

検査が果たすべき役割は、まだ確立していませんが、電気泳動法で M 蛋白が測定可能な患者さんに対して、経時的に FLC を測定する方法は適応されないと思われます。

完全免疫グロブリンを分泌する骨髄腫の患者さんでも、約 97%は、血清 FLC を過剰に産生していますので、最終的には、血清 FLC によるモニタリングが適切であることが実証されるかもしれませんが、現時点では、これを推奨するデータはほとんど得られていません。一般に、完全免疫グロブリンを分泌する骨髄腫の患者さんでは、24 時間の尿採取を頻繁に行うことはありません。

通常の間接免疫電泳の検査法に比べ、血清 FLC の検査法の方が、早期の奏効(または、非奏効)や早期の再発の検知精度が優れているかもしれないと注目されています。しかし、治療に奏効していないことを早期に検知することで、最終的に治療の効果が無いことが予測できるのか、あるいは、間接免疫電泳を用いた場合に生じることがある 3~4 週間の検知の遅れが、最終的な患者さんの予後に本当に影響を及ぼすのかは、全く分かっていません。血清 FLC を経時的に測定していけば、蛋白電気泳動法より早く再発が見つかるかもしれませんが、再発または治療の効果が無いことに気づくのが数ヶ月早ければ、患者さんの全体的な予後に差が出るといったことを支持するデータはありません。

骨髄腫が進行した場合に、「軽鎖エスケープ」(訳注:再発時に通常の Ig ではなく軽鎖だけが増加する現象)が発生することがあり、髄外性病変(骨髄外の腫瘍)を伴う場合も伴わな

in those with a normal FLC ratio.

There are many more questions in this arena that are yet to be answered by research. For example, while an abnormal FLC ratio is certainly not a perfect marker, there seems to be an association between higher abnormal measurements and patients with more of the cytogenetic abnormalities, although this is an observation that is yet to be confirmed.

Management

The FLC assay allows for essential quantitative monitoring of the majority of patients with oligosecretory (low-secreting) myeloma. In oligosecretory myeloma, although not formally validated, serial FLC measurements reduce the need for patients to be subjected to frequent bone marrow biopsies. It is important to emphasize that routine serial use of the FLC assay is only recommended for oligosecretory diseases.

The FLC assay cannot replace the 24-hour urine protein electrophoresis for monitoring patients with measurable urinary M-proteins. We have yet to determine what role the FLC assay should play in following patients with myeloma that is measurable using serum and urine electrophoresis, but it seems that

い場合もありますので、注意しなければなりません。定期的な尿検査または血清 FLC 検査を行わなければ、この現象が見逃される恐れがあります。

serial FLC measurements are not indicated for patients who have M-proteins measurable by electrophoresis.

FLC 検査の値がばらついて心配される患者さんがおられますが、気にしなくてもいいですか？

Monitoring of serum FLC may eventually prove to be appropriate in myeloma patients with intact immunoglobulin, since approximately 97% also produce excess serum FLC, but there are few data to support this recommendation presently. For myeloma patients with intact immunoglobulin, 24-hour collection is typically done infrequently.

FLC の検査結果を詳しく追跡すると、測定値や FLC 比率が少しばらつくことに気づかれるかもしれません。これはしかたがないことで、必ずしも心配する必要はありません。助言するとすれば、一貫性を保つために、FLC 検査を、同じ検査施設で経時的に行うよう勧めます。そうすれば、検査するたびに検査値が変動することは減るはずですが、飛び離れた検査値がでたら、もう一度検査することを勧めます。

It has been noted that measurements of serum FLC may be more sensitive for early response (or lack thereof)

FLC 検査の使用に関して、未解決の問題はありますか？

and early relapse of disease than are standard measurements of the involved heavy chain. However, no one has shown that early detection of lack of response predicts for ultimate treatment failure, or that the 3-4 week time delay that may occur when using measurements of heavy chains actually affects the ultimate outcome for the myeloma patient. Serial measurement of serum FLC may detect relapse sooner than do the protein electrophoresis studies, but there is an absence of data to support that knowledge of disease reactivation or drug failure a few months early has any impact on overall patient

将来の研究で最も重要な領域として挙げられることは、完全形の血清免疫グロブリンまたは尿 M 蛋白が測定可能な患者さんを対象に、FLC によって「奏効」または「再発」を早期発見する臨床的意義を確定することです。現時点では、初期診断と厳密な完全寛解の判定を除けば、FLC 検査をこのような患者さんに使用することへの賛同は得られていません。

最後に何かありますか？

結論を言えば、診断時の FLC の基準値は、形質細胞疾患のほぼすべての患者さんの予後判定に有用です。低分泌型骨髄腫の患者さんは、ルーチンで FLC の値を経時的に確認していくべきです。最後になりましたが、CR に達

した患者さんはみな、国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)が定義した「厳密なCR」に達したかどうかも判定しておくべきです。

編集者注記: ディスペンジェリー先生は、多発性骨髄腫、免疫グロブリン軽鎖型アミロイドーシス、POEMS 症候群などの形質細胞疾患の分野で、200 以上の論文と本の著者となっており、米国立癌研究所(NCI)が後援する臨床試験で、再発難治性多発性骨髄腫の治療へ遺伝子組み替え麻疹ウイルス(MV-NIS)を使用する臨床試験の主任研究員です。また、メイヨークリニックの血液科の臨床試験研究議長を務められておられるとともに、アミロイド論説委員会「Editorial Boards of Amyloid」、実験臨床研究国際ジャーナル「The International Journal of Experimental and Clinical Investigation」、アメリカ血液学ジャーナル「The American Journal of Hematology」の委員も務められています。

アンジェラ・ディスペンジェリー医師
医学・実験医学教授
メイヨークリニック(ミネソタ州ロチェスター)

outcome.

It must be noted that myeloma patients with advanced disease can develop light chain escape with or without extramedullary (outside the bone marrow) disease and, if periodic urinary evaluations or serum FLC measurements are not done, this phenomenon can be missed.

Some patients become concerned by the inconsistencies of their measurements. Should they worry? Myeloma patients who closely track their test results might see their FLC measurements and ratios jump around a bit. This does happen, and this is not necessarily cause for worry. For the sake of consistency, I would advise that patients have their serial FLC tests done at the same lab, as this should reduce the measurement fluctuations from test to test. However, if a particular test brings dramatically outlandish measurements, I would suggest having the test repeated.

Are there questions pending regarding the use of the FLC assay?

The most important area for future investigation includes defining the clinical relevance of early FLC “response” or “relapse” in patients with measurable intact serum

immunoglobulins or measurable urinary M-proteins. At present, apart from initial diagnosis and documentation of stringent complete response, its use is not advocated in these patients.

Any closing comments?

In conclusion, baseline measurement of FLC is helpful for prognostication in virtually all patients with plasma cell disorders. Serial FLC ascertainment should be routinely performed in myeloma patients with oligosecretory disease. Finally, it should also be done in all patients who have achieved a CR to determine whether they have attained a stringent CR as defined by the International Myeloma Working Group (IMWG).

Editor's Note: Dr. Dispenzieri has authored over two hundred manuscripts and book chapters in the field of plasma cell disorders, including multiple myeloma, immunoglobulin light chain amyloidosis, and POEMS syndrome. She is the principal investigator of a National Cancer Institute supported clinical trial using a genetically modified measles virus (MV-NIS) to treat patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Dr. Dispenzieri serves as the Clinical Trials Research Chair for

the Mayo Clinic Division of Hematology. She serves on the Editorial Boards of Amyloid, The International Journal of Experimental and Clinical Investigation, and The American Journal of Hematology.

Angela Dispenzieri, MD
Professor of Medicine and
Laboratory Medicine
Mayo Clinic
Rochester, MN

出典:「Myeloma Today」2008年 Fall Volume 7, Issue 8 : Page9,10
http://myeloma.org/pdfs/mt708_b3web.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

メイヨークリニックのアンジェラ・ディスペンジエリー先生によるフリーライト(遊離軽鎖)検査についてのインタビュー記事です。近年、微量な遊離軽鎖を定量的に測定する方法が確立されました。本稿ではフリーライト検査が多発性骨髄腫をはじめとする形質細胞疾患において有用であることが述べられています。

多発性骨髄腫においては新規治療薬の登場により寛解率が向上したことから、国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)は新たに「厳密なCR」を定義しました。その中で、この血清フリーライト検査の正常化という項目が盛り込まれました。本邦では寛解の指標として血清免疫電気泳動が用いられていますが、より高感度の免疫固定法やフリーライト検査なども実施する必要があります。

翻訳者:一休

監修者:日本の顧問医師