

## 科学と臨床

### 骨髄腫におけるフリーライト™ (血清遊離軽鎖分析) および Hevylite™ 血清分析の役割

Myeloma Today とブライアン・G.M.・デュリー博士との対談

ブライアン・G.M.・デュリー博士

Aptium Oncology

シダース・サイナイ総合がんセンター

カリフォルニア州ロサンゼルス

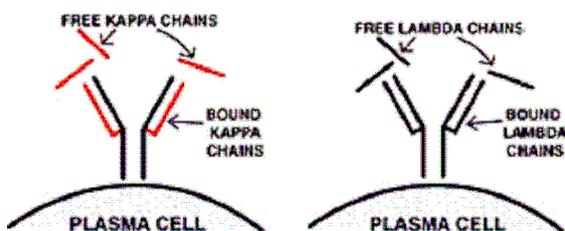
**多発性骨髄腫における最新の Freelite™ serum free light chain assay (血清遊離軽鎖分析テスト)について教えていただけませんか。**

フリーライト™ 血清遊離軽鎖分析は、カッパ ( $\kappa$ ) 型とラムダ ( $\lambda$ ) 型の遊離した免疫グロブリン軽鎖を測定するものですが、最近数年間、低分泌性 (「非分泌性」と呼ばれることもある) 多発性骨髄腫の検出および MGUS (意味不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症) の評価、疾患進行のモニタリング、治療効果の評価に使用されています。低分泌性多発性骨髄腫では典型的な M 蛋白スパイクが血液および尿中に存在せず、フリーライト™ はそのような患者さんの診断およびモニタリングにおいて有効な手段となっています。

**フリーライト™ は M スパイクが存在する骨髄腫の患者さんにも応用できますか？**

フリーライト™ が応用可能かどうかはまだ試験の段階です。例えば、ベースラインレベルのフリーライト™ は、高値であれば進行性の病変を示すといった予後的な意義があるかです。フリーライト™ は、さまざまな設定で実施される骨髄腫の臨床試験の一部として現在使用されていますので、やがて低分泌性骨髄腫以外の患者さんにおけるフリーライト™ の役割がデータによって明らかになるでしょう。つまり、骨髄腫の患者さんに通常の M 成分があるなら、そちらが測定およびモニタリングの必要のあるスパイクです。しかし、新規の抗骨髄腫療法の導入により、ますます多くの患者さんが血清または尿中の M 蛋白を利用した評価で CR (完全寛解) または VGPR (非常に良い部分寛解) を達成しています。患者さんの M 蛋白量が極めて少ない場合でも、測定可能な遊離軽鎖は少量存在します。私たちは現在、わずかに残存している M 蛋白の定量的評価におけるフリーライト™ の役割という疑

間に取り組んでいます。軽度の疾患のモニタリングに対するフリーライト™の応用は有用です。例えば、この検査によって再発がより早く示されます。



免疫グロブリン分子が骨髄の形質細胞によって産生されるときに、重鎖(G, A, M, DまたはE)および軽鎖(κまたはλ)は別々に作られます。κおよびλ分子は重鎖と結合し、完全型の免疫グロブリンが集められ、形質細胞の表面に輸送されます。遊離κおよびλ軽鎖は過剰に作られ、フリーライトテストでは遊離κおよび遊離λ軽鎖濃度を測定します。

#### 微小残存病変を評価するためにフリーライト™試験を実施することで賛否両論はありますか？

フリーライト™試験は、数値として目に見えるため有用です。しかし、軽鎖が極めて少ない場合、数値に変動があり、この数値の増減によって患者さんが当惑し、医師も同様に困惑するかもしれません。そのため、患者さんは、数値の増減があったとしても、骨髄腫を示す数値がとても低い状況でモニタリングされているのですから、検査結果は、通常何らかの処置をとる必要のある数値より低いことを心に留めておかなければなりません。

重要な疑問は、そのようなモニタリングが実際に有用であるのはどのような場合かということです。ひとつ例を挙げると、寛解患者におけるκ/λ比の正常化をみることです。つまり、患者の血清または尿中のスパイクが正常化し遊離κ/λ比が正常化したかということです。これは厳密な完全寛解の定義の一部です。すなわち、Mスパイクが存在せず、免疫固定法が陰性で、骨髄が正常で、κ/λ比が正常であるということです。また、国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)が定める効果判定基準の最終的な主要評価項目であり、現在、実施中の臨床試験の一部として前向きに評価されています。

#### フリーライト™試験は実施中の骨髄腫の臨床試験でどのように使用されていますか？

さまざまなプロトコールと臨床試験において、sCRおよび遊離軽鎖比が異常であるCRの差異を見えています。フリーライト™試験は、最高の治療効果を特定する最良の方法となりえるかもしれませんが、まだ最終的な段階ではありません。進行中の過程であり、継続的にわずかにデータが出ているにすぎません。

試験のもう 1 つの分野は、単クローン性軽鎖蛋白が尿中に見られるベンスジョーンズ型骨髄腫の患者さんを調べることです。尿中の軽鎖を測定する 24 時間蓄尿を、血清中の軽鎖値を調べる血液検査で代用できるかです。蓄尿は精度が高いため、現在、われわれが推奨する状況は変わりません。また、数値が変動するため、血清検査と同じ保証はありません。今いえることは血清検査によって尿検査の頻度が減らせるかもしれませんが、24 時間蓄尿検査は標準検査であるということです。

### 新しい Hevylite™ 試験について教えていただけませんか？

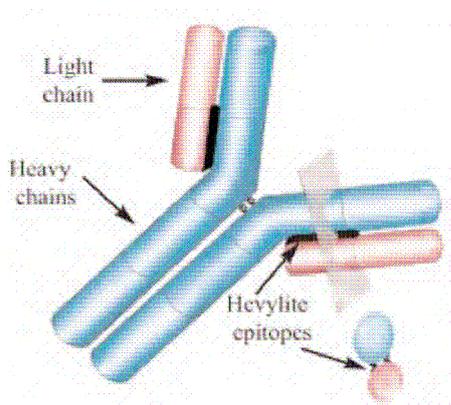
Hevylite™ 試験は、骨髄腫の管理に有用であるか現在評価されている新しい検査法です。この検査により、血清 M スパイクのうちの重鎖を直接見ることが可能になります。たとえば、IgG 骨髄腫である場合、Hevylite 試験では IgG  $\kappa$  を調べます。臨床的に、Hevylite 試験は直接 M 蛋白を測定するので M 蛋白の量が少ない場合や他の蛋白バンドに隠れている場合に重要である可能性があります。M タンパクが定量化できるので、Hevylite™ 試験は血清タンパク電気泳動法 (SPE or SPEP) より感度が高く定量化できない免疫固定法より有望です。IFE の陰性化は CR の定義であり、ヘビーライト試験ではゼロになるだろうと考えられます。

### 現在実施可能な Hevylite™ 試験とは、どのようなものですか？

2010 年の初めに、Hevylite™ 試験を開発中の会社 (The Binding Site 社) は IgA  $\kappa$  および IgA  $\lambda$  キットに対する米国の承認を得て、IgG キットについても承認から 3~6 カ月後には入手可能になるでしょう。これらのキットは、IFE 陰性または IFE の判定が難しい患者さんおよび継時的モニタリングで役立つ可能性があります。

### 米国血液学会 (ASH) 2009 年年次総会で、フリーライト™/Hevylite™ 試験について何か新しい知見はありましたか？

ASH では、骨髄腫に関してフリーライト試験および Hevylite 試験の利用について私たちの疑問に答えるのに、どの臨床試験がもっとも適しているかについて、国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) のメンバーが再検討し、話し合いました。これらの話し合いが、両検査の将来の開発および 2010 年の評価において実のある共同研究をもたらすだろうと予測されます。MT



Hevylite 抗体に対する標的エピトープ（黒い部分）は免疫グロブリン分子の重鎖と軽鎖の間の定常部にあります。

編集後記：

フリーライト試験についてさらに知るには、IMF が発行している [Understanding Serum Free Light Chain Assays](#) の冊子をご覧になるか、<http://www.thebindingsite.com> にアクセスしてください。IMF と IMWG から発表される Freelite と Hevylite 血清試験の多発性骨髄腫に対する応用に関する情報に今後もお注目ください。

翻訳文

出典：「Myeloma Today」 FALL/WINTER 2009/2010, Volume 8, Number 1: Page9

[http://myeloma.org/pdfs/MT801\\_b4.pdf](http://myeloma.org/pdfs/MT801_b4.pdf)

【日本の顧問医師のコメント】

治療が奏功して IgG が 5000 mg/dl から 1500 mg/dl まで低下したとしても、これまでの検査では 1500 mg/dl の中に含まれる正常な IgG と腫瘍細胞が産生する IgG とを区別することはできませんでした。それを（ある程度）可能にするのが Hevylite 検査です。Freelite 検査とともに日本でも早く利用できるようになってほしいものです。

翻訳者： 山本

監修者： 日本の顧問医師