

# Mたんぱくについて

公立置賜総合病院  
血液内科 石澤悠樹

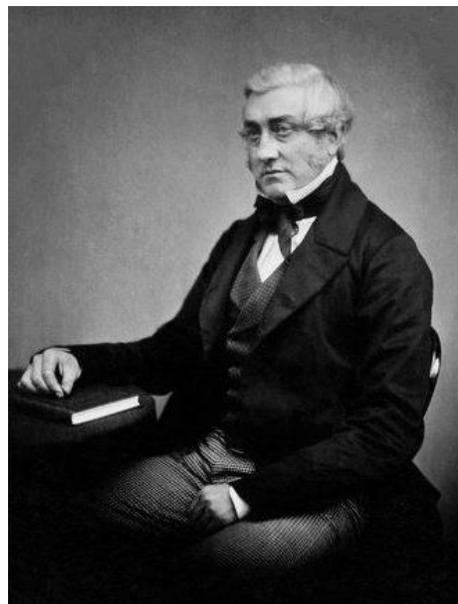


- Mタンパクの発見
- Mタンパク検出方法
- Mタンパク血症精査の流れ
- 症例

- Mタンパクの発見
- Mタンパク検出方法
- Mタンパク血症精査の流れ
- 症例

# Mタンパクの発見のきっかけ

1844年イギリスの医師 William Macintyre が胸痛を訴える患者の尿が付いた布が固くなっていることを発見

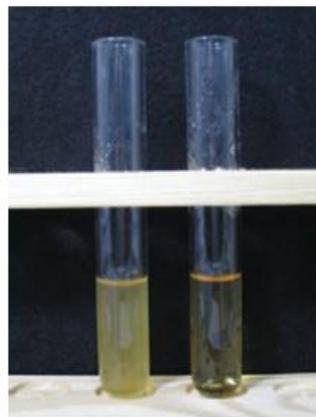


Henry Bence Jones

ロンドンの病態化学者Henry Bence Jonesに尿の解析を依頼

# BJP発見までの流れ

Henry Bence Jonesは様々な方法で患者の尿を分析した



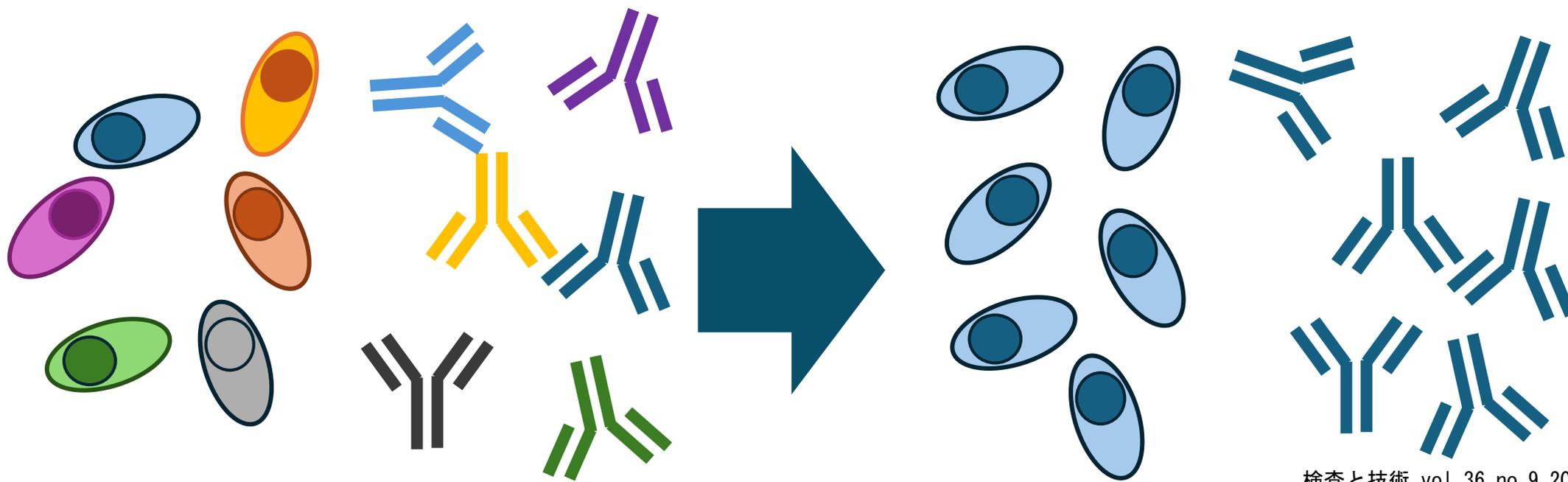
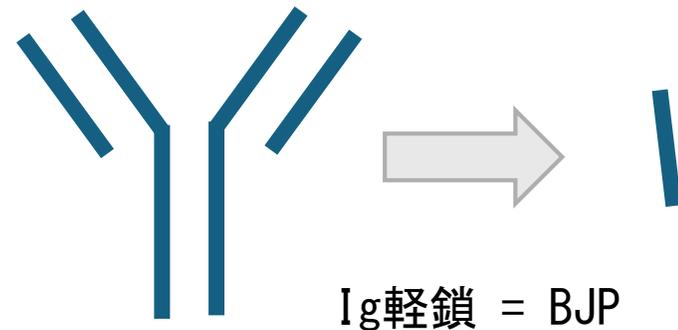
↑ 60°C 加温  
↑ 100°C 沸騰直前

酸性条件で60°C付近で混濁するが、100°C近くなると溶解しさらに冷却すると再度混濁することがわかりその成分はBJPと命名された

Macintyreは剖検時骨病変部分から形質細胞の存在を認めBJP型多発性骨髄腫として発表した

# Mタンパクの発見

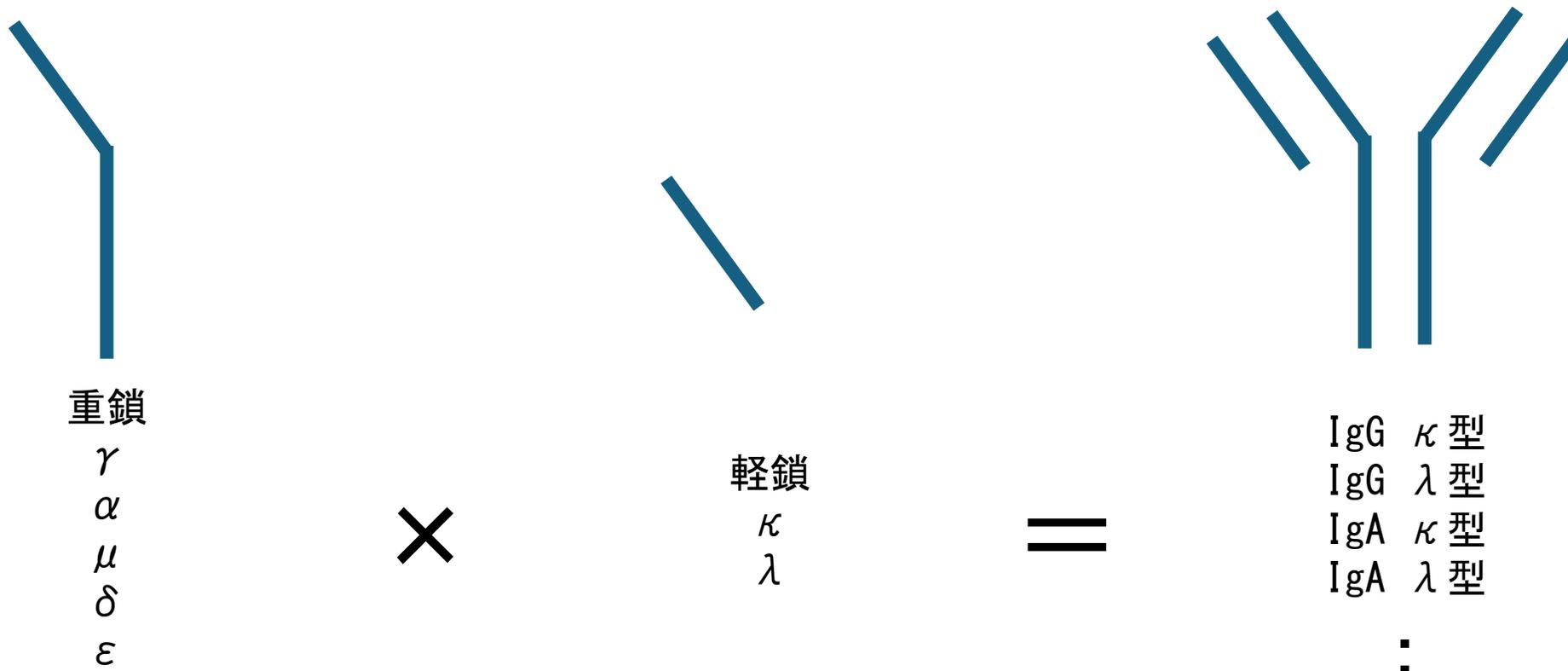
- 1960年代に入るとImmunoglobulin (Ig)の構造が判明
- Igの軽鎖とBJPが同一構造であることがわかる
- 1種類のB細胞/形質細胞が著しく増殖し産生される均一なIgがMタンパクと判明した



- Mタンパクの発見
- **Mタンパク検出方法**
- Mタンパク血症精査の流れ
- 症例

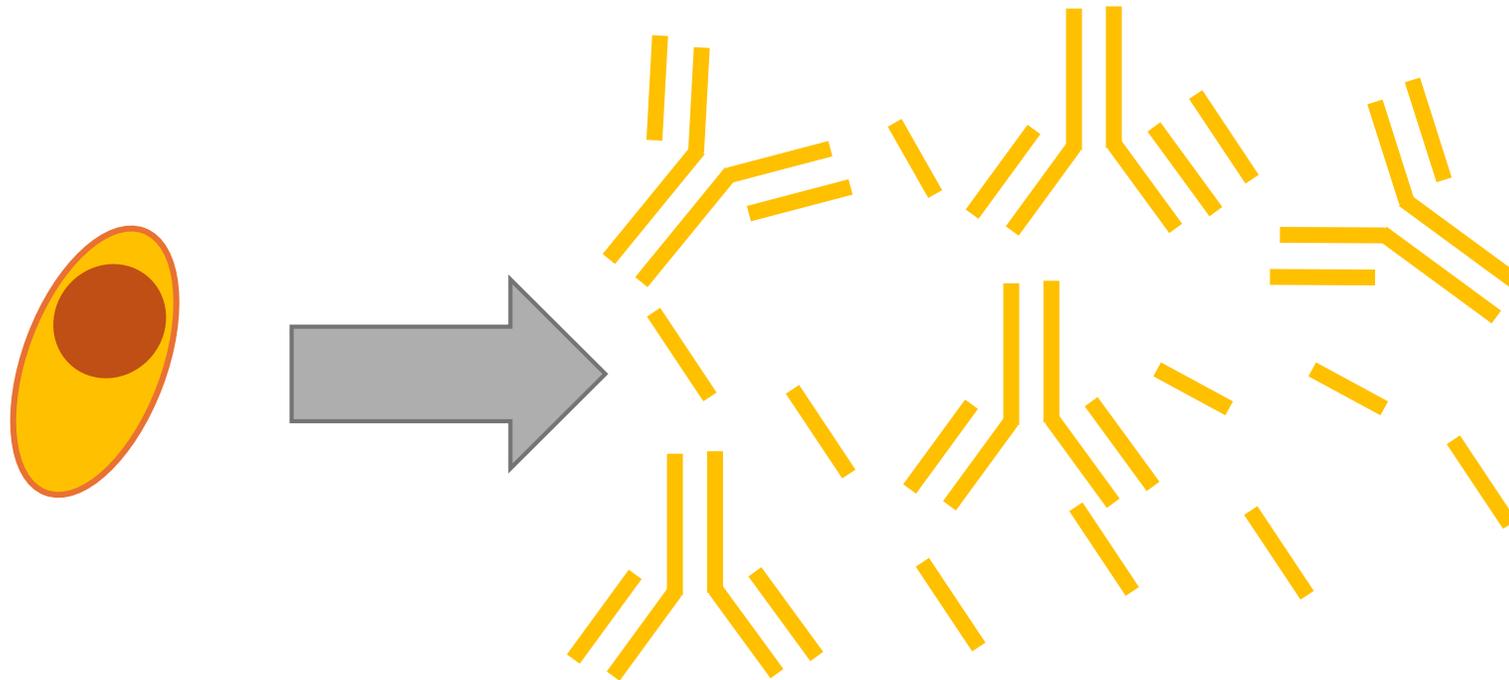
# 抗体の構造

免疫グロブリンは1種類の重鎖、1種類の軽鎖から構成されている



# 抗体産生の特徴

- 1つの形質細胞から1種類の重鎖と1種類の軽鎖が産生される。
- 軽鎖は重鎖より約40%過剰産生されるため重鎖と結合できない軽鎖は遊離軽鎖となり細胞外へ放出される



# Mタンパクの検出方法

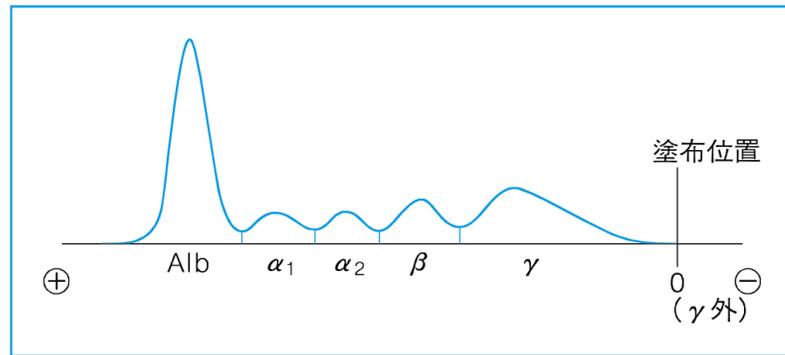
血清蛋白電気泳動法

免疫電気泳動法 (IEP)

免疫固定電気泳動法 (IFE)

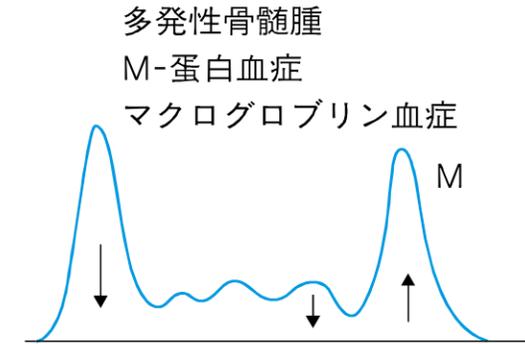
遊離軽鎖測定法 (FLC)

# 血清蛋白電気泳動法

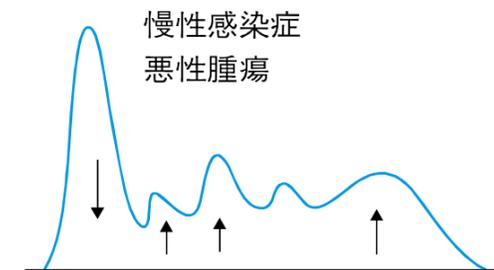


Alb	60%
α1	2%
α2	8%
β	10%
γ	10%

図1 血清蛋白分画<sup>5)</sup>



**g** M 蛋白血症型



**f** 慢性炎症型

Albと同様のシャープなピークが出現した際はグロブリンのタイプを決定するため血清免疫電気泳動を行う  
BJP型ではMピークが出ないため他の検査での確認が必要となる  
それぞれの分画の%が出るのが後に大切となる

# BJPの特徴と疑う方法

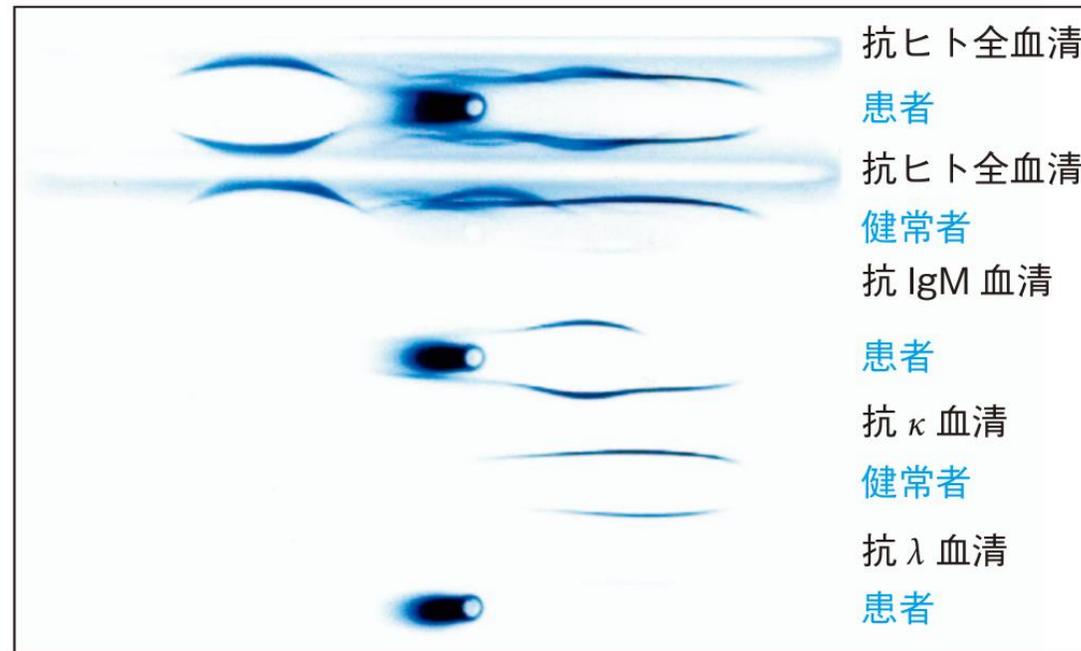
- BJP（免疫グロブリン軽鎖）の特徴  
低分子のため糸球体から濾過されるため、血中濃度が低くタンパク電気泳動で検出しにくい  
健常者では近位尿細管で再吸収されるので尿中にはほぼ検出されない
- 尿蛋白の検査方法

尿試験紙法	尿蛋白定量
アルブミンへの感度が高い BJP含むその他タンパクでは感度が低い	タンパクの種類に関係なくタンパクを測定
- 15 mg/dL未満	尿蛋白定量では随時尿では10 mg/dL以下が正常
± 15-29 mg/dL	
1+ 30 mg/dL	
2+ 100 mg/dL	
3+ 300 mg/dL	
4+ 1000 mg/dL	

尿試験紙法と蛋白定量で差がある場合アルブミン以外のタンパクが尿中にあることが示唆される

# 免疫電気泳動法 (IEP)

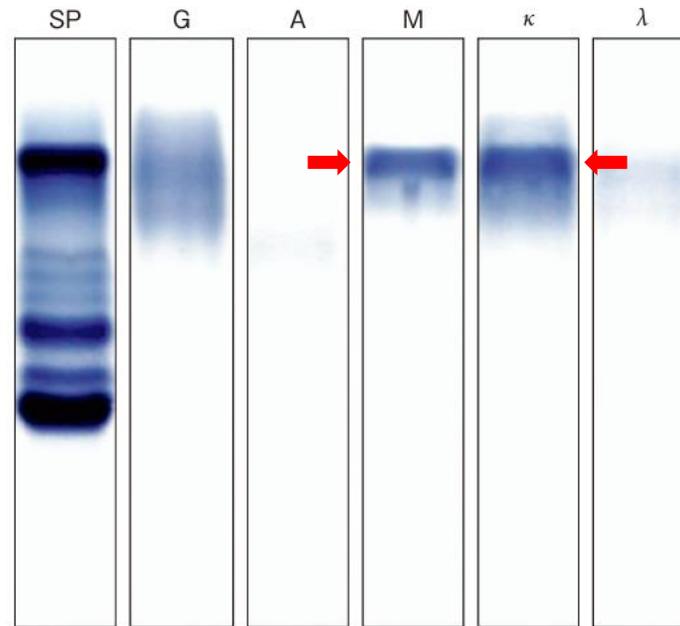
IgM- $\kappa$  型M蛋白血症のIEP



検査の解釈に慣れが必要  
あまり使用されなくなっている

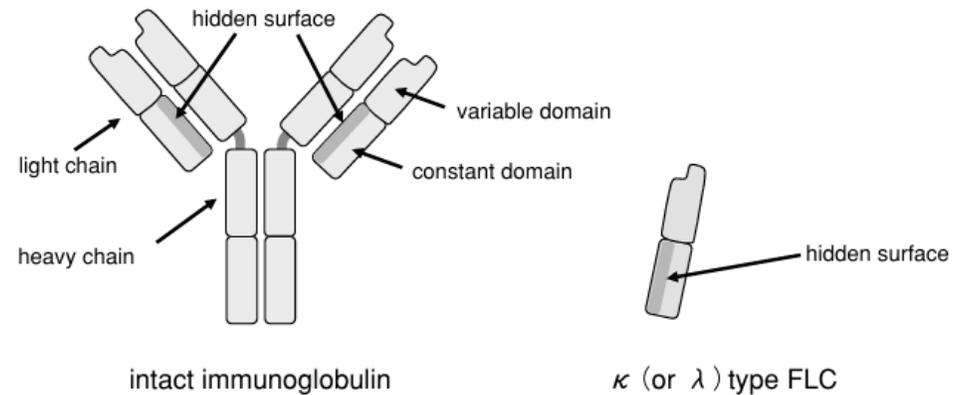
# 免疫固定電気泳動法（IFE）

IgM- $\kappa$ 型M蛋白血症のIEP



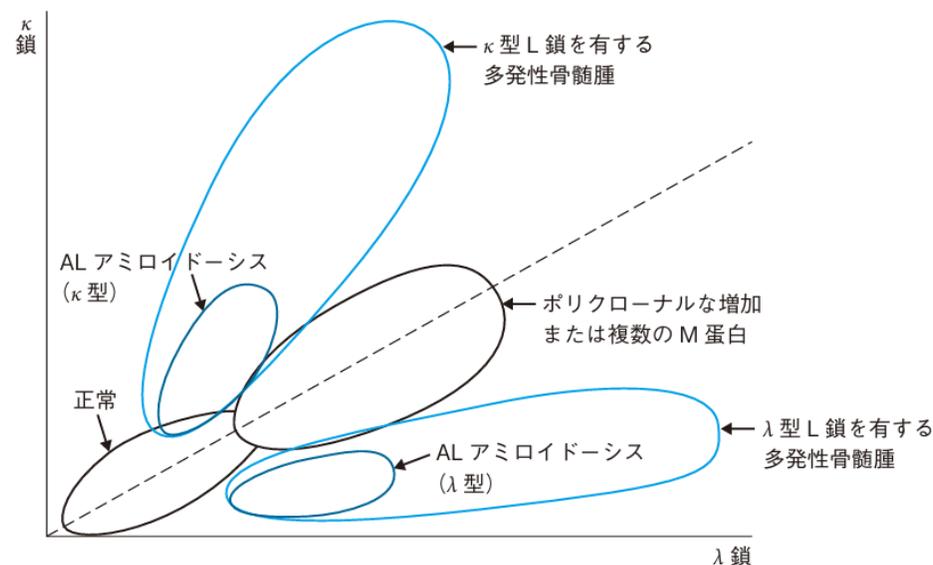
バンドの濃さで判定するので微量のM蛋白でもわかりやすい  
半日で検査が終わる（IEPは2日かかる）

# 遊離軽鎖測定法



軽鎖の定常領域の内面 (hidden surface) を認識する抗体を使用  
完全型Igでは抗体は反応しないが遊離軽鎖は反応することが可能

# 遊離軽鎖測定法の解釈



FLCは感染によるIg上昇や腎機能低下によるFLCクリアランス低下で上昇する

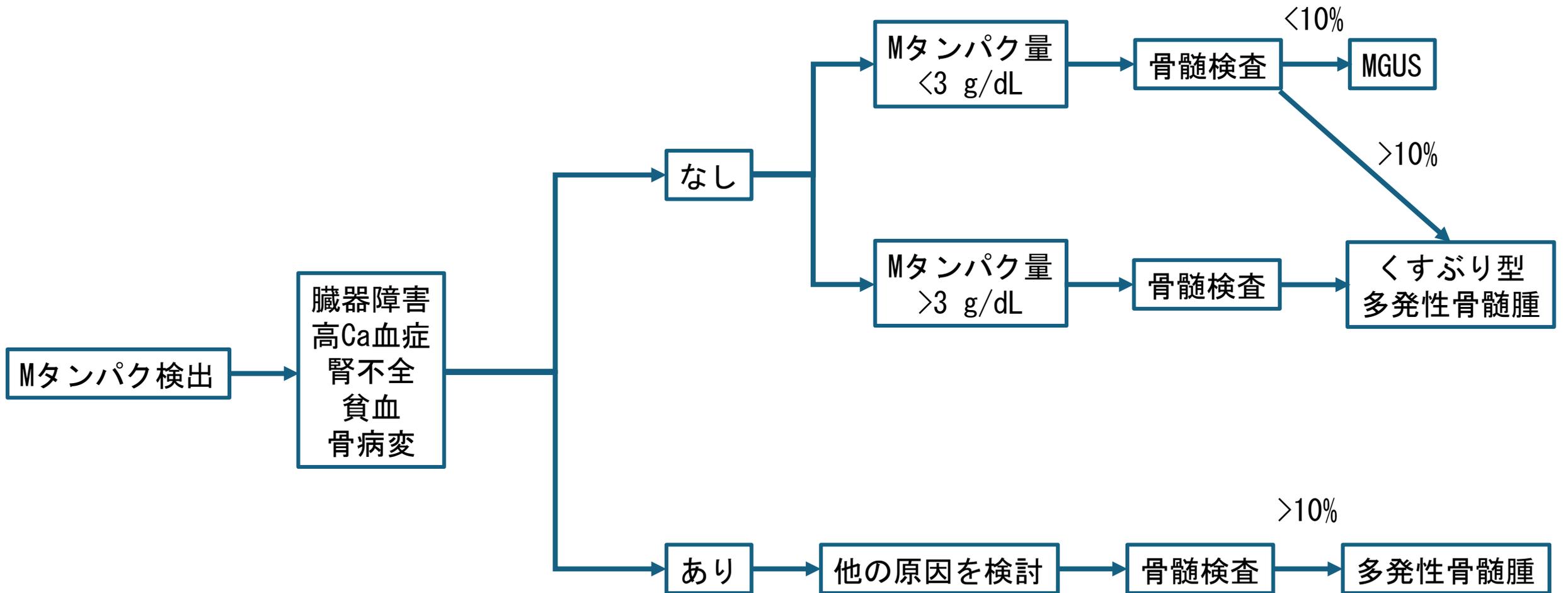
この場合  $\kappa / \lambda$  比には変化は生じない

一方単クローン性の増殖性疾患の場合  $\kappa$  または  $\lambda$  一方のFLC上昇があり  $\kappa / \lambda$  比が変化する

単クローン性を確認するためには  $\kappa / \lambda$  比が重要となる

- Mタンパクの発見
- Mタンパク検出方法
- **Mタンパク血症精査の流れ**
- 症例

# Mタンパク疾患精査の流れ



# 形質細胞腫瘍の状態

- MGUS（意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症）

腫瘍細胞が少量。 “悪さ” もしていない。

- くすぶり型骨髄腫

Mタンパク  $\geq 3 \text{ g/dl}$  | 尿M蛋白  $500 \text{ mg/24時間}$   
骨髄中の形質細胞  $\geq 10\%$

腫瘍細胞が多い。 でも“悪さ” はしていない。

- 多発性骨髄腫（症候性骨髄腫）

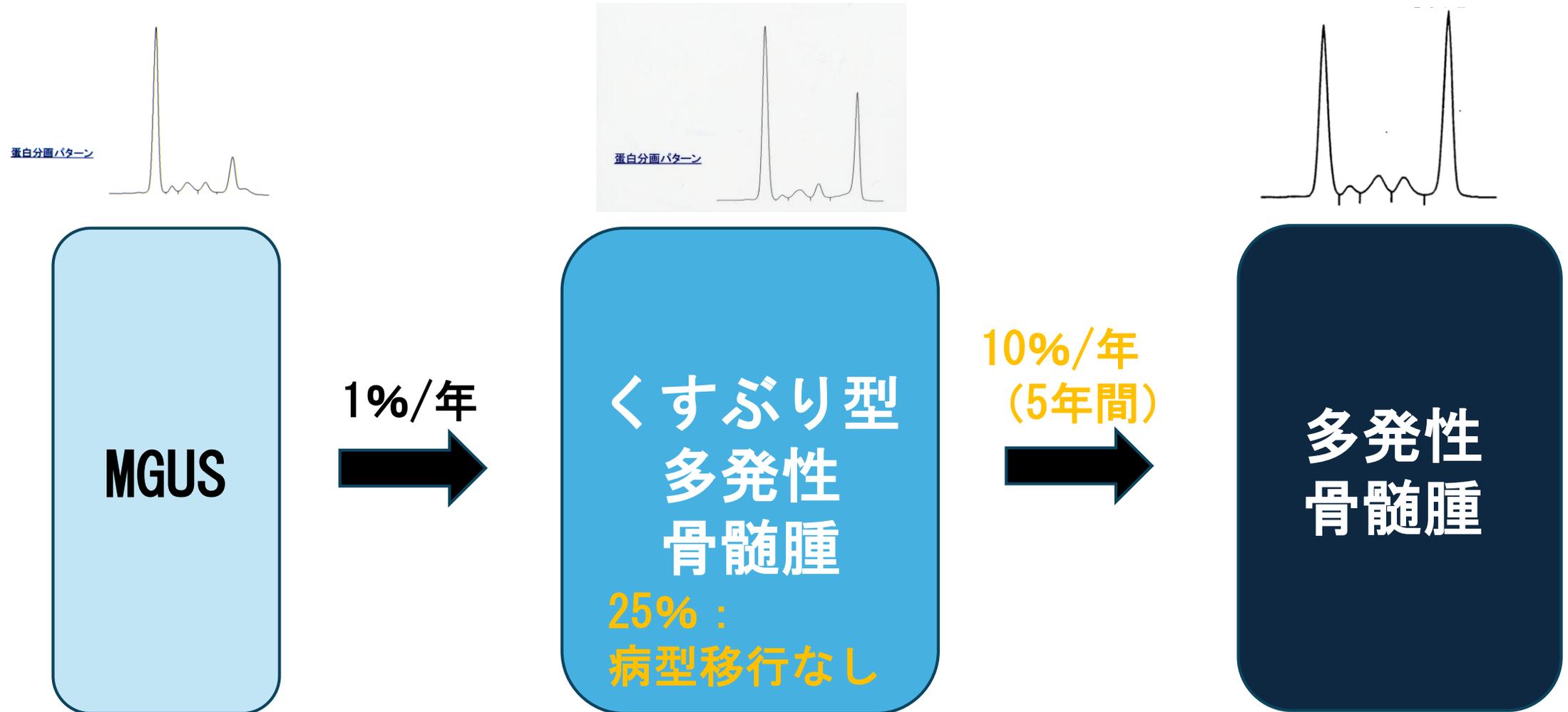
腫瘍細胞あり。 “悪さ” をしている。

# “悪さ”とは？

## —多発性骨髄腫と診断する事象—

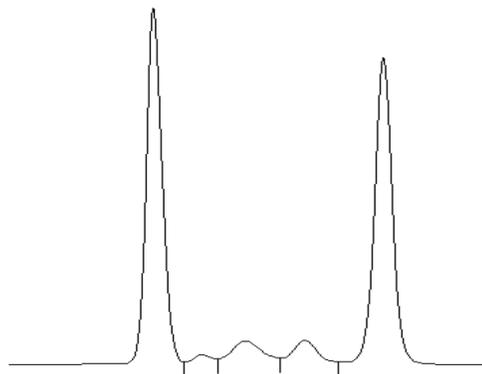
臓器障害	
高カルシウム血症	>正常上限+1mg/dl / >11mg/dl
腎障害	Crクリアランス<40ml / Cr>2mg/dl
貧血	<正常下限-2g/dl / <10g/dl
骨病変	1個以上の溶骨性病変 (X-P、CT、PET)
バイオマーカー (2年で80%以上進行)	
形質細胞比率	≥60% (くすぶり型の3%、2年で90%以上進行)
フリー軽鎖	$\kappa/\lambda \geq 100$ / $\leq 1/100$ (くすぶり型の15%)
MRIによる局所病変	>1個 (くすぶり型の15%、2年で70%が進行)

# 形質細胞腫瘍の時間的推移



# Mタンパクの定量方法（IgG型M蛋白血症の場合）

総蛋白×Mピークの%と免疫グロブリン定量の2つの方法がある



IgG = 4.5 g/dL

$\gamma$ 分画 42.9% × 総蛋白 9.5 g/dL = 4.0 g

M蛋白+通常のIgGの合計となる

総蛋白×Mピークの%が正確

- Mタンパクの発見
- Mタンパク検出方法
- Mタンパク血症精査の流れ
- **症例**

# 60歳代女性貧血で紹介

WBC 2500 /  $\mu$ L

芽球 0.0 %

骨髄球 0.0 %

後骨髄球 0.0 %

分葉核球 42.0 %

リンパ球 54.0 %

単球 1.0 %

好酸球 3.0 %

赤芽球 0.0 %

RBC  $2.86 \times 10^6$  /  $\mu$ L

Hb 9.3 g/dl

MCV 105.9 fL

PLT  $17.9 \times 10^4$  /  $\mu$ L

TP 9.5 g/dL

Alb 3.7 g/dL

LDH 131 IU/L

ALP 62 IU/L

$\gamma$  GTP 11 IU/L

BUN 15.1 mg/dL

Crea 0.59 mg/dL

Na 137 mEq/L

K 4.4 mEq/L

Cl 101 mEq/L

CRP 0.05 mg/dL

補正Ca 9.1 mg/dL

血清鉄 78  $\mu$ g/dL

UIBC 130  $\mu$ g/dL

TIBC 208  $\mu$ g/dL

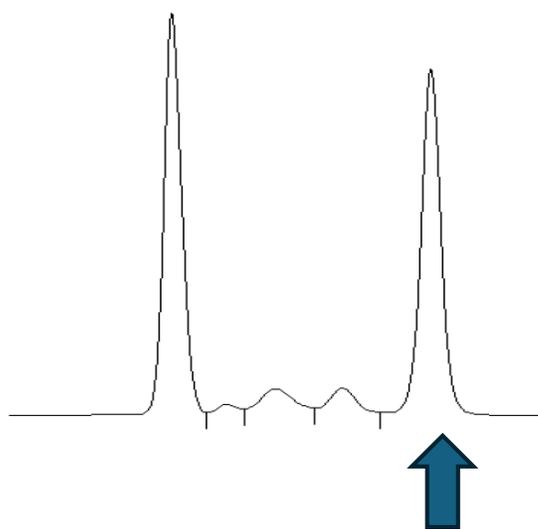
フェリチン 260.8 ng/mL

VitB12 316 pg/mL

葉酸 23.6 ng/mL

# Mタンパク関連検査

IgG	4511	mg/dL
IgA	19	mg/dL
IgM	19	mg/dL
$\kappa$	17.9	mg/L
$\lambda$	4.7	mg/L
$\kappa / \lambda$	3.81	

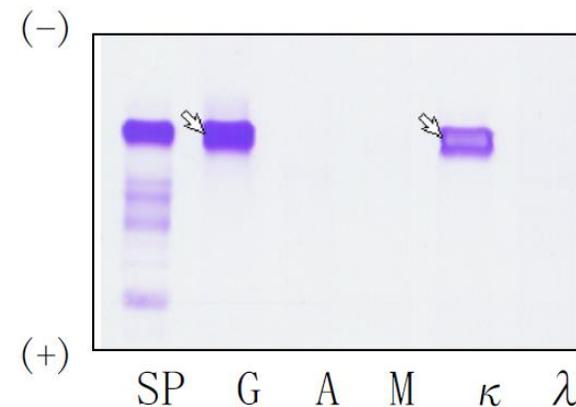


Alb同様の鋭いピークがある

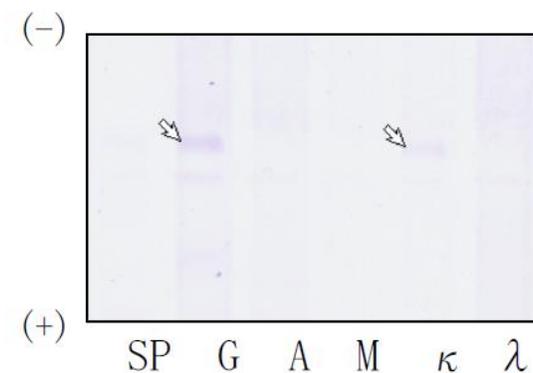
骨髄検査

形質細胞 47%

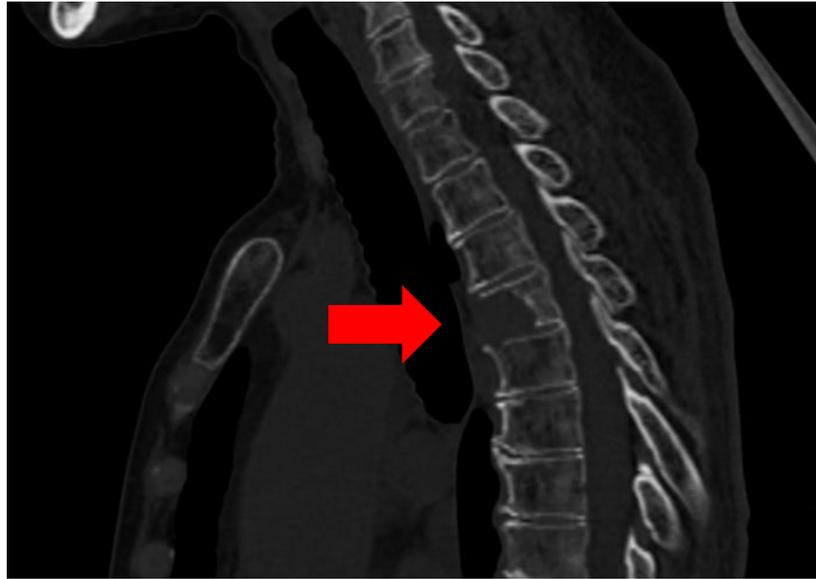
検査項目 免疫電気泳動 / IFE



検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE



# 画像検査



IgG  $\kappa$  型多発性骨髄腫

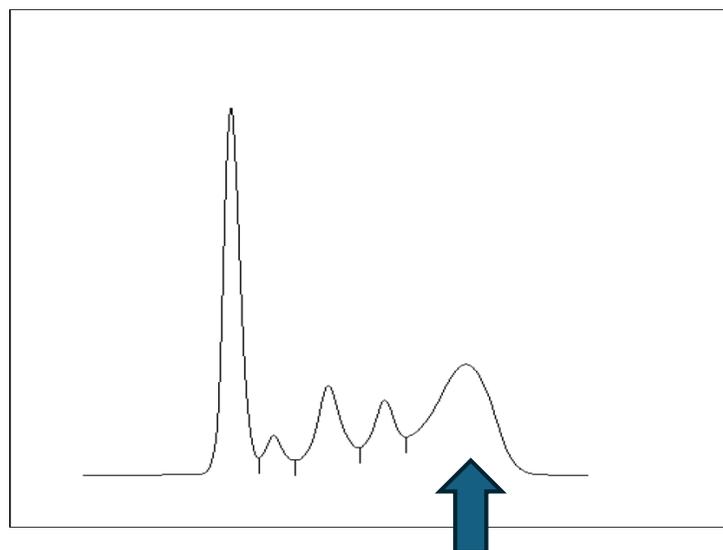
# 50歳代女性 乳がん治療中 TP/Alb乖離

WBC	8600 / $\mu$ L
Neut	61.5 %
Lymph	26.9 %
Mono	6.1 %
Eosino	4.8 %
Baso	0.7 %
RBC	$3.03 \times 10^6$ / $\mu$ L
Hb	7.4 g/dl
MCV	80.9 fL
PLT	$41.7 \times 10^4$ / $\mu$ L
TP	9.3 g/dL
Alb	2.6 g/dL

T.Bil	0.13 mg/dL
AST	14 IU/L
ALT	16 IU/L
LDH	101 IU/L
ALP	148 IU/L
$\gamma$ GTP	221 IU/L
BUN	14.2 mg/dL
Crea	0.86 mg/dL
Na	137 mEq/L
K	4.0 mEq/L
Cl	98 mEq/L
CRP	13.64 mg/dL

# Mタンパク関連検査

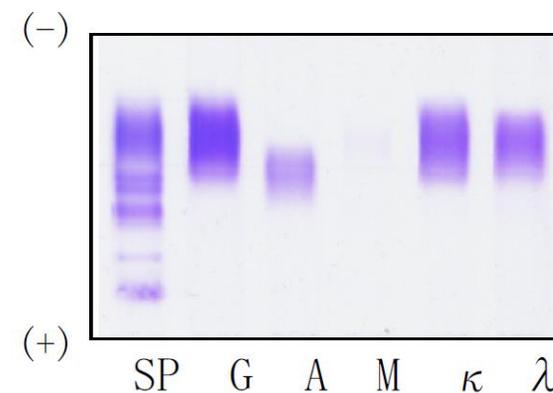
IgG	3605	mg/dL
IgA	450	mg/dL
IgM	62	mg/dL
$\kappa$	107.0	mg/L
$\lambda$	135.0	mg/L
$\kappa / \lambda$	0.79	



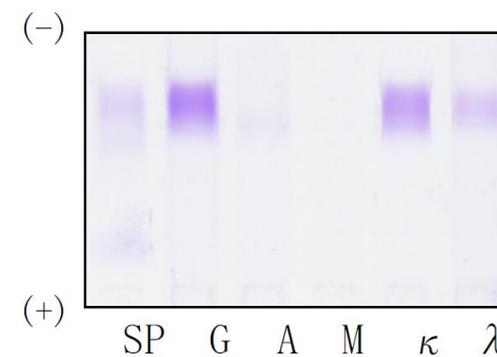
Albのような鋭いピークはない

炎症によるポリクローナルなIgの増加

検査項目 免疫電気泳動 / IFE



検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE



# 40歳代女性 敗血症性ショック後腎機能低下で Mタンパクを指摘された

WBC 10100 /  $\mu$ L

Neut 54.3 %

Lymph 21.7 %

Mono 4.4 %

Eosino 17.6 %

Baso 2.0 %

RBC  $3.08 \times 10^6$  /  $\mu$ L

Hb 8.4 g/dl

MCV 85.4 fL

PLT  $37.3 \times 10^4$  /  $\mu$ L

TP 8.2 g/dL

Alb 3.0 g/dL

T.Bil 0.36 mg/dL

AST 20 IU/L

ALT 13 IU/L

LDH 271 IU/L

ALP 95 IU/L

$\gamma$  GTP 63 IU/L

BUN 14.0 mg/dL

Crea 1.57 mg/dL

Na 141 mEq/L

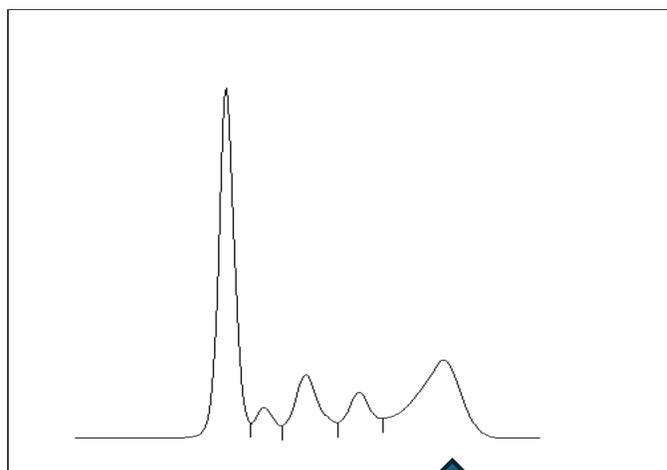
K 4.0 mEq/L

Cl 95 mEq/L

CRP 3.65 mg/dL

# Mタンパク関連検査

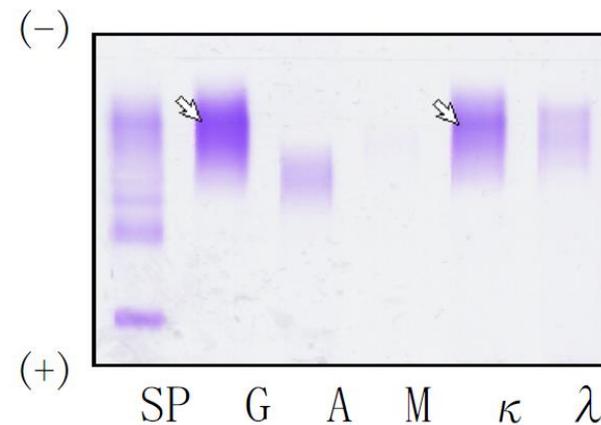
IgG	2914	mg/dL
IgA	379	mg/dL
IgM	117	mg/dL
$\kappa$	53.7	mg/L
$\lambda$	23.9	mg/L
$\kappa / \lambda$	2.25	



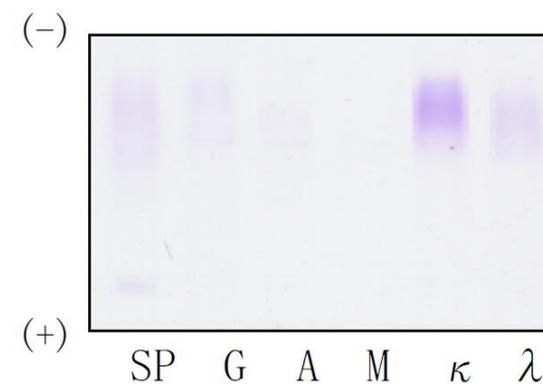
↑  
Albのような鋭いピークはない

MGUS ?

検査項目 免疫電気泳動 / IFE

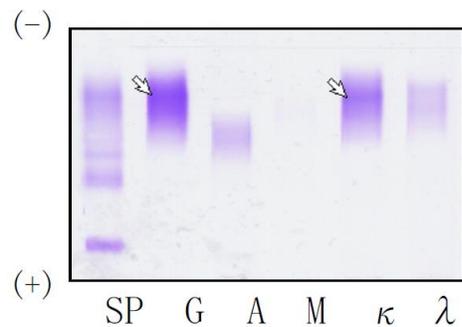


検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE

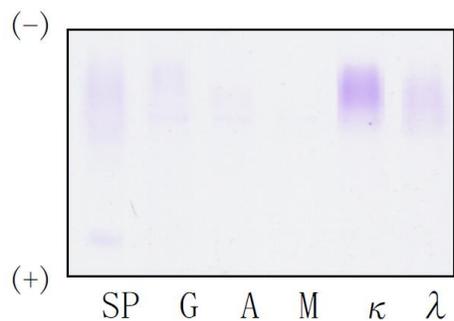


# 経過

検査項目 免疫電気泳動 / IFE

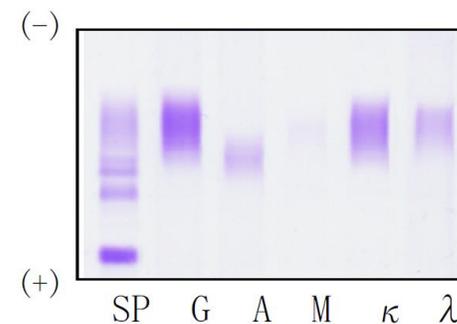


検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE

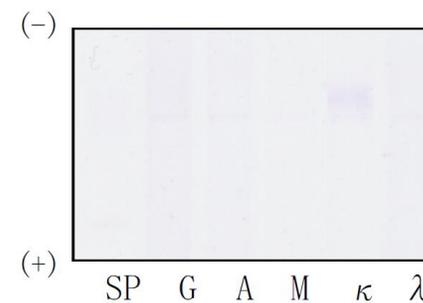


3カ月後

検査項目 免疫電気泳動 / IFE



検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE



2 次的なMタンパクの増加疑い

# 90歳代女性貧血で紹介

WBC 7700 /  $\mu$  L

芽球 0.0 %

骨髄球 0.0 %

後骨髄球 0.0 %

分葉核球 77.0 %

リンパ球 16.0 %

単球 7.0 %

好酸球 0.0 %

赤芽球 0.0 %

RBC  $3.13 \times 10^6$  /  $\mu$  L

Hb 9.0 g/dl

MCV 92.0 fL

PLT  $29.4 \times 10^4$  /  $\mu$  L

TP 7.7 g/dL

Alb 3.1 g/dL

LDH 134 IU/L

ALP 73 IU/L

$\gamma$  GTP 15 IU/L

BUN 18.6 mg/dL

Crea 1.04 mg/dL

Na 137 mEq/L

K 4.2 mEq/L

Cl 101 mEq/L

CRP 5.73 mg/dL

補正Ca 9.6 mg/dL

血清鉄 35  $\mu$  g/dL

UIBC 162  $\mu$  g/dL

TIBC 197  $\mu$  g/dL

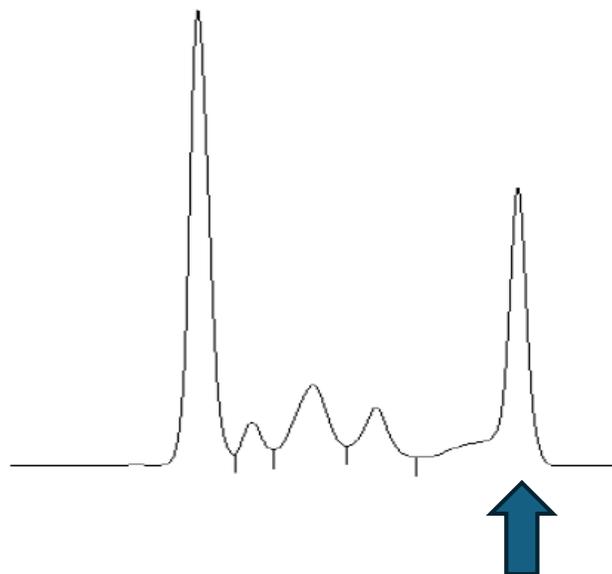
フェリチン 56.83 ng/mL

VitB12 317 pg/mL

葉酸 5.1 ng/mL

# Mタンパク関連検査

IgG	2833	mg/dL
IgA	94	mg/dL
IgM	82	mg/dL
$\kappa$	448.0	mg/L
$\lambda$	38.2	mg/L
$\kappa / \lambda$	11.72	

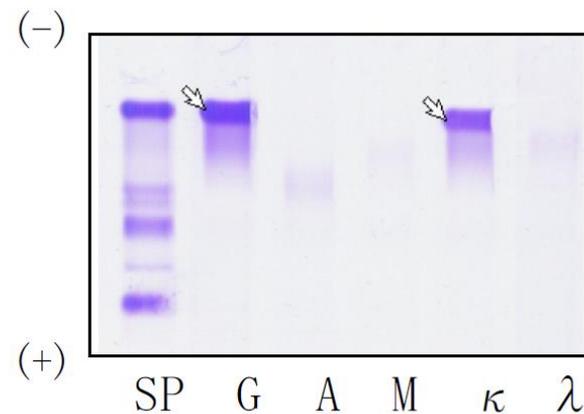


Albのような鋭いピークがある

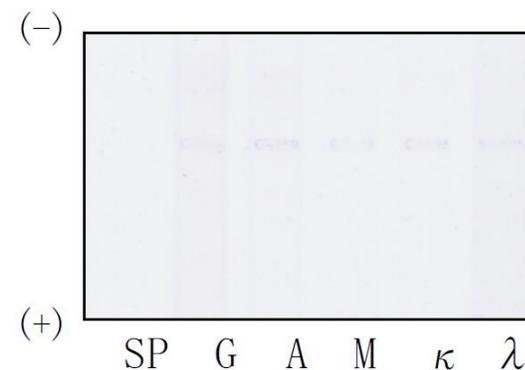
骨髓検査 形質細胞 10.4%

多発性骨髄腫？

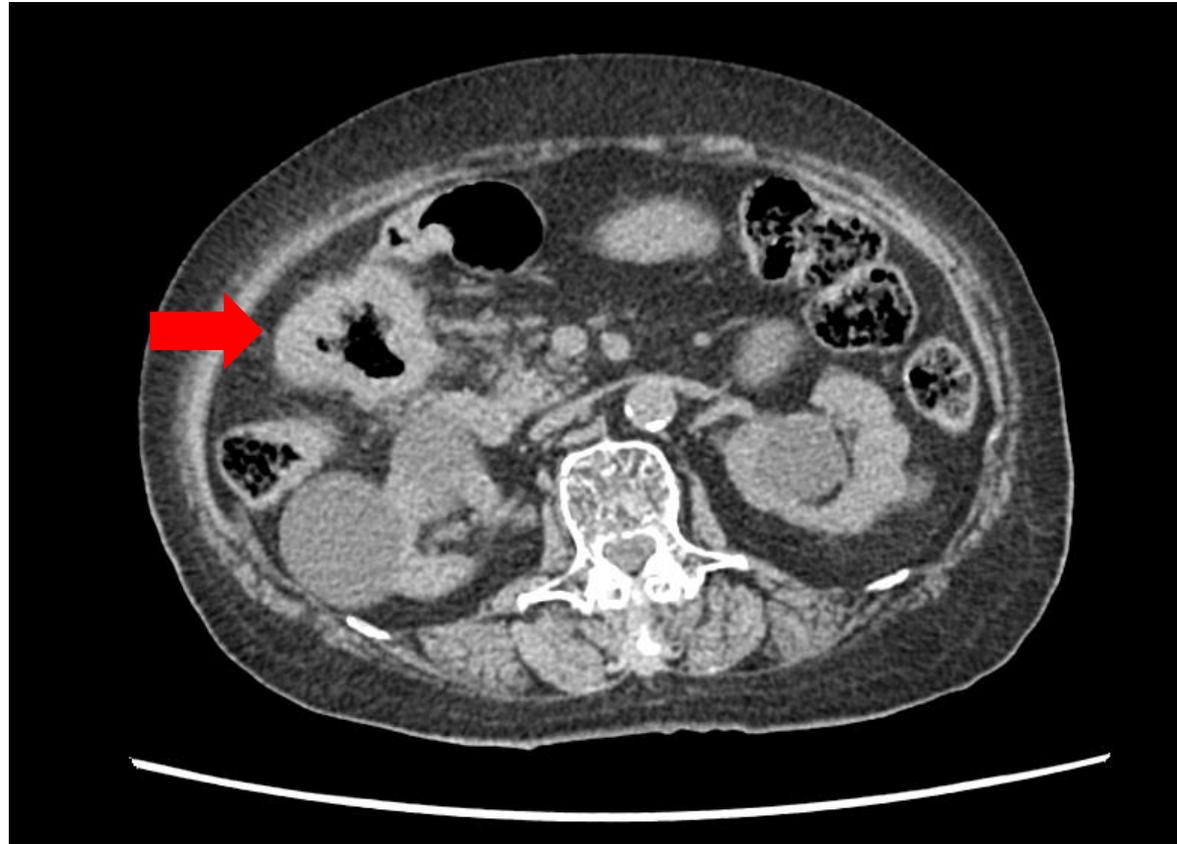
検査項目 免疫電気泳動 / IFE



検査項目 尿中免疫電気泳動 / IFE



# 画像検査



進行大腸がん

# 2 次性にMタンパクがみられる疾患

感染症（結核，サイトメガロウイルス，HIVなど）

自己免疫性疾患（SLEなど）

免疫不全症

肝疾患（各種慢性肝炎，肝硬変）

造血器悪性腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫など）

その他悪性腫瘍

非腫瘍性血液疾患（von Willebrand病など）

化学療法，放射線療法，骨髄移植後

# まとめ

- 検査では量を見ているのか種類を同定したいのかが大切
- Mタンパクが検出されても治療するかどうかの判断は難しい

