

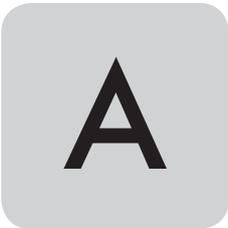


ONE POINT MEMO No.193

臨床検査ひとくちメモ



ベンスジョーンズ蛋白 (Bence Jones Protein : BJP) は、「なぜ測定値 (数値) として検査結果が出ないんですか?」と研修医の先生に聞かれたのですが、どうしてですか (病棟医)?



北里大学医学部
臨床検査診断学教室
大谷 慎一

はじめに

免疫グロブリンの基本構造は、2本のH鎖と2本のL鎖から構成されている (図1) が、H鎖の種類により5つのクラス ($\gamma, \alpha, \mu, \delta$ および ϵ 鎖) に、またL鎖の種類により2つのタイプ (κ および λ 型) に分類される。免疫グロブリンのフラグメントは、遊離L鎖、H鎖のFc部分、Fab部分などがあり、それらのフラグメントは低分子量のため尿中に容易に排泄される。

ここでは尿中遊離L鎖 (free light chain : FL 鎖) の測定法、ならびにその臨床的意義について述べていく。

I. 遊離L鎖とは

免疫グロブリンのFL鎖は血清中、尿中に微量に存在している。分子量は、通常44,000の2量体 (dimer) として認められ、他に分子量22,000のmonomer、まれに4量体 (tetramer) もみられる。FL鎖は免疫グロブリンと同じく κ 型と λ 型に区別される。これらのFL鎖には monoclonal (単クロー

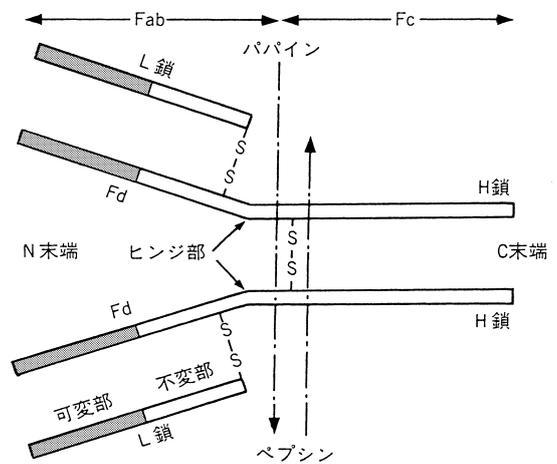


図1 免疫グロブリンの基本構造

性FL鎖)に存在するものと polyclonal (多クローン性FL鎖)のものがあり、それらは免疫電気泳動により判別が可能である^{1, 2)}。中でも、単クローン性FL鎖であるBJPは単クローン性の免疫グロブリン産生細胞(通常、形質細胞)により産生され、H鎖の生合成の低下や欠如によりFL鎖が過剰産生され遊離した形で血清中に出現したものであり、その測定は診断的価値が大きい²⁾。それに対して、多クローン性FL鎖は、少しずつ構造が変化した多数のFL鎖が存在し、 κ 型と λ 型がほぼ同程度に混在している。このFL鎖は、多数の異なった免疫グロブリン産生細胞により産生されるため構造上異なるのである。

II. 尿中遊離L鎖測定法

尿中遊離L鎖の測定法は、特にBJPの検出法として熱凝固試験があり、半定量法にはセルロースアセテート(セ・ア膜)電気泳動法や免疫電気泳動法などが用いられる。免疫電気泳動法は単クローン性FL鎖(BJP)と多クローン性FL鎖の判定が可能である¹⁾。

定量法には、SRID法、RIA法、EIA法、LIA法などが用いられる。抗L鎖血清(κ および λ 型)としては、遊離L鎖のみに反応するものとIgGなどの完全分子の免疫グロブリンに含まれるL鎖に反応するものがある。前者には抗BJP血清(κ および λ 型)やポリクローナル抗FL鎖血清(κ および λ 型)が市販されており、遊離L鎖にのみ反応する抗FL鎖血清は、遊離L鎖にのみ存在する抗原が露出しているため、それに特異的に反応するのである。後者には通常の抗L鎖血清がある。

1) 一元放射免疫拡散法 (Single radial immunodiffusion : SRID 法)

抗FL鎖血清(κ および λ 型)を用い、それぞれの抗体を含む寒天ゲル平板に穴を作製し一定量の尿検体を注入すると、ゲル内を拡散し抗原抗体反応が起こり円い沈降輪が形成される。既知量の標準物質(抽出精製したBJP- κ およびBJP- λ)の沈降輪の直径から検量線を作り被検検体濃度を定量する。

本法は分子量の大きさに左右され、測定誤差が大きくなる欠点があげられる。また、感度は鈍いが広

範囲の濃度の測定が可能である。

2) Radioimmunoassay (RIA 法)

マイクロプレートに¹²⁵I標識FL鎖抗原(κ および λ 型)と1次抗体である抗FL鎖血清(κ および λ 型)、被検尿検体を混和し、1時間静置後さらに2次抗体を添加し24時間反応させる。反応停止後、洗浄しマイクロプレート中の放射能を測定する。

本法は感度がよく低濃度域の測定に適しているが、ラジオアイソトープを使用するため特定の施設が必要で一般的ではない。

3) Enzyme immunoassay (EIA 法)

マイクロプレートに抗FL鎖血清(κ および λ 型)をそれぞれ固定し、酵素標識FL鎖抗原(κ および λ 型)と被検尿検体中のFL鎖を競合反応させ、洗浄後酵素活性を測定する。

本法は酵素を用いるため一般の検査室でも測定可能であるが、測定操作が多少複雑である。

4) Latex immunoassay (LIA 法)

自動分析法として、感度の高い免疫凝集比ろう法が開発されたが、詳細は文献3)を参照されたい。

抗FL鎖抗体結合ラテックス試薬(κ および λ 型)に被検尿検体を加えると抗原抗体反応が起こり、ラテックス凝集塊は時間に比例して大きくなる。これに入射光が当たり散乱した光の増加をRate assayとして測定しFL鎖が定量される。

本法は自動機器のため多数の検体を迅速に処理することが可能である。

III. 尿中遊離L鎖の基準値

健常者尿中FL鎖のFL κ 鎖、FL λ 鎖および κ/λ 比は、表1に示すように種々の方法で検討されている。LIA法ではFL κ 鎖 $1.6 \pm 4.9\text{mg/l}$ 、FL λ 鎖 $0.8 \pm 3.7\text{mg/l}$ 、 κ/λ 鎖比 2.5 ± 4.1 で他法と大体同様の傾向がみられる。

IV. 尿中遊離L鎖測定の臨床的意義

A. 定性および半定量法 (BJP 同定法)

尿の BJP は、熱凝固試験および免疫電気泳動法が一般に用いられているが、尿中 BJP の検出される場合はその臨床的意義が大きい。

BJP が検出される場合は、形質細胞やリンパ球様細胞などの B 細胞の造血系悪性腫瘍が考えられる。特に、多発性骨髄腫 (MM: BJP 陽性頻度約 40%)、原発性マクログロブリン血症 (約 15%)、また、良性疾患では原発性アミロイドーシスがあげられ、リンパ節腫瘍 (慢性リンパ性白血病や B 細胞性リンパ肉腫では陽性頻度は低い) などで見られ、BJP は特定の病態において検出されるため、それらの疾患を診断するうえで役に立つ。

B. 定量法

表 2 のように単クローン性増加を示す場合、多クローン性増加を示す場合などに分けて考える必要がある。実際は各疾患における検査データとの総合的な判断が必要である。

1) 尿中単クローン性遊離 L 鎖

遊離 L 鎖 (FL κ および λ) の定量値については、著者らの成績を示す。尿中に単クローン性遊離 L

鎖 (BJP) が検出される場合、遊離 L 鎖の定量値 (κ 鎖か λ 鎖かの 1 つ) が著明に増加していることが多い。すなわち、 κ 型 BJP を伴う MM では尿中 FL κ 鎖の異常増加がみられ、 κ/λ 比は 12.6 ~ 923.0 と健常人と比較して有意な増加がみられる。他方、 λ 型 BJP を伴う MM では尿中 FL λ 鎖が多量であり、 κ/λ 比は 0.071 ~ 0.001 と健常人と比較して有意な低下がみられる。特に、多発性骨髄腫 (MM)、原発性マクログロブリン血症などでは遊離 L 鎖の一方が著増することが多い。

Benign monoclonal gammopathy (良性 M 蛋白血症) では尿中 FL 鎖排泄量 (SRID 法) は MM に比し低下傾向を示すが有意差はみられないといわれるが、これらについてはさらに検討する必要がある。従来 Benign monoclonal gammopathy と呼称されたものが最近では Kyle らの長期観察により Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) という呼び名が用いられている。Kyle ら⁴⁾の成績は、20 ~ 35 年間にわたり追跡調査した 241 例において多発性骨髄腫やリンパ系関連悪性腫瘍を発症した例は 22.0%みられたと報告している。

シェーグレン症候群や慢性関節リウマチ (RA) が経過中に悪性リンパ腫やマクログロブリン血症を合併した場合に尿中単クローン性 FL 鎖が増加することが知られている。

表 1 尿中遊離 L 鎖の基準値

報告者	症例数	FL κ 鎖	FL λ 鎖	κ/λ 比	測定法
Solling (1975)	20	3.2 (1.4~5.7)*	1.1 (0.6~1.9)*	2.9	RIA
Robinson (1982)	22	3.1 (1.9~7.1)*	1.5 (0.7~3.4)*	2.4 (1.2~3.7)	RIA
沼田 (1983)	8	2.8 (0.96~4.64)*	1.1 (0.33~1.97)*	2.6 (1.5~3.7)	RIA
Brouwer (1985)	40	1.8 (0.20~7.5)*	0.75 (0.15~2.1)*	2.4 (0.75~4.5)	EIA
須藤 (1972)	22	4.3 ± 3.6*	0.9 ± 1.6*	4.8	SRID
大谷 (1995)	114	1.6 (0.1~6.5)**	0.8 (0.1~4.5)**	2.5 (0.8~6.6)	LIA

* :mg/日, ** :mg/l

表 2 尿中遊離 L 鎖の増減を示す病態

	FL κ 鎖	FL λ 鎖	κ/λ 比	考えられる病態
(1)	↑または↑↑	~または↓	↑または↑↑	単クローン性高 γ 血症 (κ 型)
(2)	~または↓	↑または↑↑	↓または↓↓	単クローン性高 γ 血症 (λ 型)
(3)	↑または↑↑	↑または↑↑	~	多クローン性高 γ 血症

~:正常, ↑:増加, ↑↑:著増, ↓:減少, ↓↓:著減

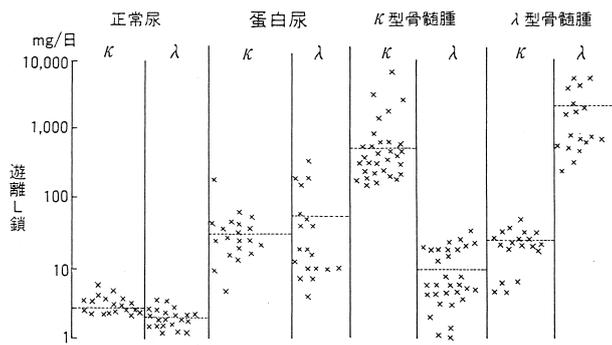


図2 尿中遊離L鎖⁵⁾

正常尿 22例、蛋白尿を伴う非骨髄腫患者 21例、BJPを伴う骨髄腫患者 49例 (κ型骨髄腫 30例、λ型骨髄腫 19例)

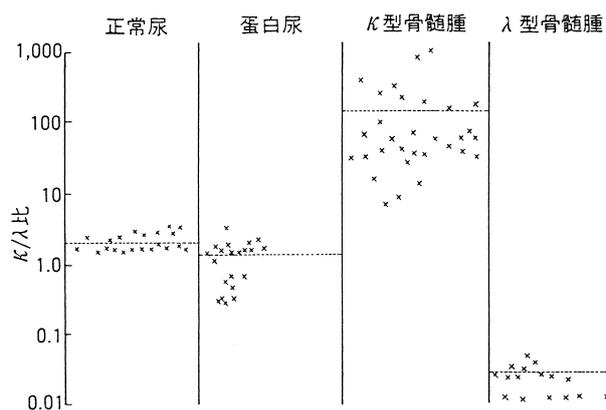


図3 尿中遊離L鎖のκ/λ比⁵⁾

2) 尿中多クローン性遊離L鎖

尿中に多クローン性遊離L鎖である多クローン性のFLκ鎖とFLλ鎖の両方が増加する病態は、尿細管障害を来す腎疾患、類腫瘍性疾患および多クローン性免疫グロブリン増加症を起こす疾患に伴うことが多い。κ/λ比は健常人と同様の傾向がみられる。

尿細管障害を来す腎疾患として急性尿細管壊死、腎移植後の拒絶反応、慢性カドミウム中毒、低カリウム腎症、Wilson病、Fanconi症候群など尿細管性蛋白尿の原因となる疾患があげられる。ネフローゼ症候群では軽度増加を示し、腎不全では著明に増加することが知られており、尿中FL鎖の測定は腎障害の指標として有用であることが指摘されている。また、腎障害を合併した蛋白尿のみられる糖尿病でも増加がみられる。

類腫瘍性疾患のIBL (immunoblastic lymphadenopathy) ではB細胞系細胞 (Bリンパ球から形質細胞) の増加がみられ、またCastlemanリンパ腫では形質細胞が増加し、多クローン性FL鎖 (κ鎖およびλ鎖) が尿中に増量する。

多クローン性免疫グロブリン増加症を来す感染症やSLEなどの自己免疫性疾患、肝硬変などにおいても尿中遊離L鎖 (κおよびλ鎖) の増加が認められる。それらの多クローン性免疫グロブリンFL鎖は分解産物か産生過剰によるものかは明らかではない。

おわりに

尿中遊離L鎖の定量法は、従来よりSRID法、RIA法、EIA法などが用いられてきたが、ルーチン化されうる検査法には至っていない。自動機器によるLatex immunoassay (LIA)法を用いた新たな尿中遊離L鎖の定量法が開発されたが、まだ改良が必要である。以上より今なお完全には測定しきれていないのが現状である。本法は迅速性、再現性に優れ、多数の検体処理が可能であり、免疫グロブリン異常症、特に多発性骨髄腫などの病態を把握するうえで有用であると考えられるが、尿中遊離L鎖定量の臨床的意義については、なお十分に明らかにされていないので、今後さらに症例を重ねて詳細に検討する必要がある。

文献

- 1) 大谷英樹：Polyclonal-free L鎖とは。臨床検査 31: 1152-1153, 1987.
- 2) 大谷英樹：免疫グロブリンフラグメント。臨床検査 32: 886-890, 1988.
- 3) 大谷慎一, 市川恵子, 大谷英樹, 他：尿中遊離L鎖測定法の基礎的検討。生物物理化学 39: 207-214, 1995.
- 4) Kyle R.A., Lust J.A.: Semine. Hematol. 26: 176-200, 1989.
- 5) Robinson E.L., Gowland E., Ward I.D., et al.: Radioimmunoassay of free light chains of immunoglobulines in urine. Clin Chem. 28: 2254-2258, 1982.