

## Q&A No. 9

今回のテーマ:

### 形質細胞腫に関して

#### 質問:

形質細胞腫に関して CD38Gating を行ったときの、 $\kappa$ 、 $\lambda$ についての質問です。

二峰性 M 蛋白の産生機序には Ban らの仮説によると、①免疫グロブリン産生前駆細胞から x と y の M 蛋白を産生する細胞に分化し、x と y の M 蛋白を別々に分泌する、②一つの前駆細胞が x、y の両方の M 蛋白を産生する、③ x、y の M 蛋白を産生する細胞は別々の前駆細胞より分化する、の 3 パターンあると言われております。

そのうちの②一つの前駆細胞 x、y の両方の M 蛋白を産生する場合は、FCM にて、 $\kappa$ 、 $\lambda$ もダブルポジティブの集団になるのでしょうか。

もし、①や③であれば、 $\kappa$ 、 $\lambda$ それぞれ陽性の集団がある(2つの集団に分かれる)と思われます。

当院では CD38Gating にて、細胞質内染色に  $\kappa$  (APC)、 $\lambda$  (PE) を使用して染色しています。両陽性になるような形質細胞腫の症例はあるものなのでしょうか。

勉強不足で大変申し訳ないですが、何か教えていただけると助かります。

よろしくお願いいたします。

#### 回答:

質問の件

実際にどのようなことに困られているのか不明ですので、内容を確認させて下さい。

ご質問の内容は、MM で二峰性 M 蛋白の際、

1. ②の場合が考えられると、同一の MM 細胞が、軽鎖タイプの異なる 2 種類のイムノグロブリンを産生することが本当にあるのか? 実際の経験談? 文献的検索? というのでしょうか。

何か実際の症例でそのように見えて解釈が困っているスキヤッタグラムの提示などは、ございませんでしょうか。

1. 2 峰性 MP の出現症例で、 $Ig\kappa$  と  $Ig\lambda$  の LCR がはっきりしない症例?

2.  $Ig\kappa$  と  $Ig\lambda$  のスキヤッタグラムで  $y=x$  の軸上に細胞集団が出現し非特異反応と区別がつかない症例?

3.  $Ig\kappa$  と  $Ig\lambda$  の doubles produce 細胞を検出した?

=====

#### 追加質問:

質問内容は、②の場合、FCM ではどのようなスキヤッタになるのか、ということです。

文献的検索、経験談含め、何か知っていれば教えていただきたい、という内容です。

$\kappa$ - $\lambda$  のダブルポジティブ集団が見られたことがあり、②のような考察もあったのですが、非特異反応だったので、特に実際に困った症例があったわけではないのですが、もし②のようなことがあった場合、フローサイトで気付くことは可能なのか、と疑問に思い、質問させていただくこととなりました。

### 追加回答【1】:

実際に②のような症例の経験はないです。①と③に関してはあると思いますが、②に関してはあり得ないと思いますがいかがでしょうか？

以前 IgG と IgM 別々のコロナリティーのある症例を経験したことがあります。その症例は別々の細胞集団と主治医が言うておりました。残念ながらその時のデータはないです。

### 追加回答【2】:

M 蛋白の解析による多クローン性の症例で 2 峰性 M 蛋白の出現では、心配されるように MM が疑われる場合には苦慮すると思われ。これまでに FCM による 200 例以上の MM の解析では、②のような症例の経験はありません。

②で  $\kappa$  型と  $\lambda$  型の同時産生があれば、 $\kappa/\lambda$  プロット図で  $y=x$  に添った斜めの分布になると思いますが、産生量に差がある場合には、 $y=x$  に一致せずどちらかにシフトする可能性があります。B 細胞性リンパ腫の細胞表面免疫グロブリン軽鎖 (sIgL) 解析時に Fc レセプターの高発現症例では、 $y=x$  に近いけれどもどちらかに僅かにシフトしたプロットになり同様のパターンを示すと思います。

①のサブクローンの場合では、遺伝子学的な発癌メカニズムが一致していることから免疫形質の異常も一致しており、正常な形質細胞と異常細胞との鑑別は可能と考えられます。幸いに MM では多くの異常マーカーが知られていることから、cIg $\kappa$ /cIg $\lambda$  を含めたマルチパラメトリックな解析で異常な形質細胞の存在が明らかになった場合には、異常細胞を絞り込み cIg $\kappa$ /cIg $\lambda$  の解析にて異なるサブクローンの存在を明らかにすることは容易です。クローンの異同についての精査は PCR 法による BCR 遺伝子再構成や FISH 法、さらには軽鎖の mRNA を対象とした ISH 法の利用が可能と思います。

③の場合は遭遇する可能性が十分にあると思いますが、考慮すべき点として AITL などの Tfh 由来リンパ腫では B 細胞性リンパ腫を合併することがあり、そのような症例では検査材料で異なる複数のクローンが検出されます。AITL の検査所見の特徴の一つとして高グロブリン血症があり、生検組織や末梢血などで形質細胞の増生が目立ちます。B 細胞性リンパ腫を伴う AITL 症例では、形質細胞への分化を認めることもあることから、腫瘍性およびクロナリティーの判断に注意が必要です。その他に低悪性度 B 細胞性リンパ腫は形質細胞への分化が散見され、特に LPL における non IgM 型症例など重鎖が異なる症例が考えられます。

また、MM とは異なりますが、バーキットリンパ腫やダブルヒットリンパ腫では軽鎖のシフトを起こすことがあり、sIg $\kappa$  型と sIg $\lambda$  型の混在や double positive cell、double negative cell が様々に混在することがあります。また FL から進展したダブルヒットリンパ腫では軽鎖や重鎖が異なるクローンを派生させる場合があり、注意する必要があります。MM 症例から離れましたが、現在ではマルチカラー解析が容易となり、MM と B 細胞性リンパ腫の鑑別やクローンの異同の解析は、それほど困難ではないと思われ。