

多発性骨髄腫における化学療法の治療効果と 骨病変に関する臨床的検討

第 2 編

骨髄腫における骨状態の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

和 泉 健

(平成 5 年 12 月 6 日受稿)

Key words: 多発性骨髄腫, 骨状態, 骨塩量, エルカトニン負荷試験,
ハイドロキシプロリン

緒 言

我々は骨髄腫における治療効果と各種予後因子に関する臨床的検討において骨病変の病態は化学療法の効果や生存率に密接に関係し重要であると報告した。瀬崎らは骨病変の評価に骨 X 線による骨病変と骨髄浸潤様式による病型分類を行い、各病型は各々特徴があり骨髄腫の病態と予後を反映し臨床上重要であると報告している。¹⁾そこで本稿では抗破骨細胞物質であるエルカトニンを用いたエルカトニン負荷試験と骨 X 線、骨シンチグラフィにより骨状態の検討を行い、さらに CT を利用した骨塩量の定量法 (quantitative computed tomography; 以下 QCT)²⁾³⁾⁴⁾を用いて骨病変を総合的に評価検討した。

対象と方法

対象症例は、骨髄腫 87 例および骨髄腫における病型分類¹⁾の内の骨粗鬆症型と比較検討するため加齢に伴う骨粗鬆症 15 例とした。骨塩量測定は骨髄腫 58 例、骨粗鬆症 24 例について検討した。

エルカトニン負荷試験は Bataille の方法⁵⁾に準じて行った、つまりエルカトニン 60 単位/m²を筋注し、投与前の血清 phosphate (以下: P), alkaliphosphatase (以下: ALP), albumine (以下: Alb) および投与前と投与後 3, 6, 9, 12,

24 時間の血清 calcium (以下: Ca) を原子吸光法により測定後, Payne's の式 (補正血清 Ca mg/dl = 血清 Ca mg/dl - Alb g/dl + 4) で補正し mmol/L で表した。さらに 24 時間蓄尿中のハイドロキシプロリン, creatinine (以下: Cr) を投与前と投与後 2 日間測定した。ハイドロキシプロリンはアミノ酸加水分解後高速液体クロマトグラフィー法により測定した。治療前日より Ca, P 一定食とし、化学療法施行中の患者では治療終了後少なくとも 2 週間の間隔をあけて行った。エルカトニン試験開始前後の血清 Ca 値の経時的变化の平均値は、正常人群では最大変動が 0.05 mmol/L 以内でほとんど変化がなかったが、骨髄腫では 6 時間から 12 時間に最大低下値がみられた。¹⁴⁾エルカトニン試験の判定は血清 Ca 値が投与前に比較し 0.25 mmol/L 以上低下する群を異常反応, 0.25 mmol/L 未満低下群を正常反応の 2 群に分類した。我々は本症の腫瘍増殖様式の分類⁷⁾を参考にして骨 X 線, 骨シンチグラフィ, CT scan, 骨髄生検により骨病変を 4 型に分類した病型分類を報告している。¹⁾本研究では骨髄腫の病型分類の単発病変型 (以下: SF 型), 骨粗鬆症型 (以下: DP 型), 多発融解型 (以下: MF 型), 骨粗鬆症型 + 多発融解型 (混合型, 以下: Mixed 型) について骨状態の特徴を検討し、さらに加齢に伴う骨粗鬆症とも比較検討した。骨状態は骨 X 線, 骨シンチグラフィ, エ

ルカトニン試験の所見により Bataille の基準⁶⁾に従って hot, osteoblastic inhibition, osteoblastic predominance と cold との 4 型に分類した。(表 1) さらに骨病変の評価のため全身の骨代謝状態を忠実に反映する海綿骨の骨塩量を非侵襲的に測定する方法として QCT⁹⁾¹⁰⁾を用いた。原則として椎骨の傾斜角度に合わせて栄養孔を含み椎体終板に平行となる骨の中央部をスライス厚 5 mm でスキャンし、第 1 腰椎から第 5 腰椎の海綿骨の骨塩量の平均値を mg/cm² で表した。関心領域 (以下 ROI : region of interest) は栄養孔や皮質骨を含めないで海綿骨全体の骨変化を見るためできるだけ大きくした。ただし圧迫骨折部、石灰化部は集計より除外した。骨塩量の求め方は、骨塩量ファントム内の炭酸カルシウム (CaCO₃) の濃度を骨塩等価物質とした京都化学標本製造の B-MAS ファントムを使用し、ROI 内の平均 CT 値より回帰式 (検量線) を求め、測定対象物質の ROI 内の平均 CT 値から測定対象物質の標準物質相当量を計算によって得た。CT 装置は TOSHIBA TCT60A を使用した。

結 果

1. エルカトニン試験を行った骨髄腫の病型別の臨床的特徴

平均年齢は DP 型は 70 歳と MF 型, Mixed 型に比較し高く, MF 型は 50 歳と低年齢であった。男女差は認めなかった。血清 Ca 値は DP 型に低く, MF 型, Mixed 型に高い傾向がありそれぞれ平均 2.55 と 2.40 mmol/L であり, 高 Ca 血症は DP 型には見られなかったが, MF 型 24%, Mixed 型 11% に高 Ca 血症を認めた。血清 P 値には各病型間において差が認められなかったが, 血清 ALP 値は Mixed 型において DP,

MF 型に較べて高値を示した。M 蛋白型では IgG 型は DP 型, MF 型に比較して Mixed 型において 74% と高率であり, IgA 型は, DP, MF 型では Mixed 型に比較し多かった。また κ/λ 比は DP 型において λ 型に多く, Mixed 型では λ 型は低率であった。病期分類¹¹⁾では Mixed 型と比較し DP 型において II 期 45% と高率で, III 期は 50% であったが, Mixed 型では III 期が 80% と高率であった。骨髄浸潤様式¹²⁾を検討した 66 例において DP 型は軽度瀰慢性浸潤型 52% と高率であったが, 結節浸潤型は低率であった。MF 型, Mixed 型では軽度瀰慢性浸潤型は DP 型に比べ低率であったが結節浸潤型はそれぞれ 17%, 19% と高率に認めた。(表 2)

2. エルカトニン試験の比較

骨髄腫において正常反応は 66 例, 76%, 異常反応は 21 例, 24% であった。両群を比較すると年齢, 性, 血清 P 値には差がなかったが, 異常反応において平均血清 Ca 値 2.83 mmol/L, ALP 値は 7.80 K-A であり正常反応に比較し高値を示した。また高 Ca 血症は正常反応 2 例, 3%, 異常反応は 7 例, 33% に認めた。M 蛋白型では明瞭な差が認められなかったが, 病期分類では異常反応において III 期は 74% と正常反応 55% と比較して高率で I 期は認めなかった。病型分類では異常反応において Mixed 型 62% と正常反応 36% と比較して高率であり, 正常反応は DP 型が 29% であり異常反応の 10% と比較して高率であった。骨髄浸潤様式では異常反応は高度瀰慢性浸潤型が 65% と正常反応 41% と比較して高率であり, 正常反応は軽度瀰慢性浸潤型が 45% と高率であった。(表 3)

3. 骨状態の比較

DP 型 (Osteoporosis 型) では cold が 62%

表 1 骨状態の分類 (文献 6) より引用)

	骨 X 線	骨シンチ	エルカトニン試験
1) Hot	(#)	(#)	異常反応
2) Osteoblastic inhibition	(#)	(+)	異常反応
3) Osteoblastic predominance	(+)	(#)	正常反応
4) Cold	(+)	(+)	正常反応

表2 エルカトニン試験を行った骨髓腫の骨病変による病型別の比較

		骨粗鬆症型 (DP)	多発融解型 (MF)	混合型 (Mixed)
症例	79	21	21	37
年齢 (平均)		70 (32-83)	50 (34-67)	64 (44-79)
性 (男/女)		10/11	12/9	20/17
血清 Ca (mmol/L)		2.28 (2.00-2.50)	2.55 (1.84- 4.05)	2.40 (2.31- 4.11)
P (mmol/L)		1.35 (0.83-2.27)	1.40 (1.00- 1.95)	1.30 (0.73- 2.50)
ALP (K-A)		6.30 (4.50-8.40)	6.30 (4.30-12.4)	7.68 (4.90-14.9)
高 Ca 血症例		0	5 (24)	4 (11)
M蛋白型	IgG	12 (57)	10 (48)	26 (74)
	IgA	6 (29)	5 (24)	5 (14)
	IgD	1	3	0
	BJP	2 (10)	3 (14)	4 (11)
非分泌型		0	0	2
	κ	7 (33)	10 (48)	25 (71)
	λ	14 (67)	11 (52)	10 (29)
病期	I	1 (5)	0	0
	II	9 (45)	9 (50)	7 (20)
	III	10 (50)	9 (50)	28 (80)
	A	20	16 (89)	27 (77)
	B	0	2 (11)	8 (23)
骨髓浸潤様式				
	軽度瀰慢性浸潤型	11 (52)	6 (33)	12 (32)
	高度瀰慢性浸潤型	9 (43)	9 (50)	18 (49)
	結節浸潤型	1 (5)	3 (17)	7 (19)

() %

と高率で hot は認めなかったが、老人性骨粗鬆症では cold は20%と低率で osteoblastic predominance が高率であった。MF型、Mixed型ではDP型と比較しDP型で見られなかった hot がそれぞれ24%、27%に認めたが、cold はそれぞれ24%、30%とDP型に比較して低率であった。またMF型では osteoblastic predominance が52%と高率であった。(表4)

4. 骨病変の治療効果の判定にエルカトニン試験が有用と考えられた代表例

症例は60歳女性、IgG(λ)、病期II_A、病型は多発融解型(MF)であった。1987年8月に突然の腰痛のため入院し、疼痛運動障害は立位のみ可能な状態であった。骨X線で頭蓋骨に融解像、骨シンチグラフィにて頭蓋骨と第2、第4腰椎に異常集積を認め、エルカトニン試験で異常

反応を示し骨状態は hot と判定した。同年8月より ACR-VCP の多剤併用療法とエルカトニン40単位/日を開始した、以後M蛋白量は急激に低下し化学療法の効果は good response の状態であった。疼痛運動障害は10月より改善し歩行可能となり、12月には痛みが少しあるだけになった。1988年2月には骨X線と骨シンチグラフィ像は改善し、エルカトニン試験は正常反応となり骨状態は cold に変化していた。(図1)

5. QCT による各種骨病変の骨塩量の検討

骨粗鬆症24例、骨髓腫58例について骨塩量を検討した。骨塩量の正常値は鈴木らによると、男性は40歳175±75mg/cm²、50歳150±60mg/cm²、60歳125±60mg/cm²、70歳110±60mg/cm²、女性は40歳195±75mg/cm²、50歳175±50mg/cm²、60歳125±60mg/cm²、70歳100±60mg/cm²と報告してい

表3 骨髓腫におけるエルカトニン試験の比較

エルカトニン判定		正常反応	異常反応	高Ca血症
症例	87	66(76)	21(24)	9(10)
年齢(平均)		64(32-83)	64(47-86)	61(55-75)
性(男/女)		35/31	10/11	4/5
血清Ca (mmol/L)		2.20(1.84- 2.58)	2.83(2.77- 4.11)	3.39(2.77- 4.11)
P (mmol/L)		1.30(0.73- 2.27)	1.39(1.03- 2.50)	1.52(1.03- 2.50)
ALP(K-A)		7.05(4.30- 13.6)	7.80(4.90- 14.9)	9.00(5.80- 14.9)
高Ca血症例		2(3)	7(33)	9
M蛋白型	IgG	42(65)	13(60)	4(44)
	IgA	13(20)	4(20)	3(33)
	IgD	3	1	1
	BJP	7(11)	2(10)	1
非分泌型		1	1	0
	κ	34(52)	11(55)	4
	λ	31(48)	9(45)	5
病期	I	4(6)	0	0
	II	22(34)	5(26)	2(25)
	III	36(55)	14(74)	6(75)
	A	57(88)	15(80)	3(38)
	B	5(12)	4(20)	5(62)
病型	単発病巣型(SF)	7(11)	0	0
	骨粗鬆症型(DP)	19(29)	2(10)	0
	多発融解型(MF)	16(24)	5(24)	5(56)
	混合型(Mixed)	24(36)	13(62)	4(44)
	硬化型	0	1	0
骨髓浸潤様式				
	軽度瀰慢性浸潤型	29(45)	4(20)	2(22)
	高度瀰慢性浸潤型	26(41)	13(65)	6(67)
	結節浸潤型	9(14)	3(15)	1(11)

() %

表4 骨粗鬆症および骨髓腫における骨状態の比較

	Osteoporosis	骨病変による病型分類		
		Osteoporosis	Multiple lytic lesion	Mixed
No. of case	15	21	21	37
Hot	1(5)	0	5(24)	10(27)
Osteoblastic inhibition	2(15)	2(9)	0	3(8)
Osteoblastic predominance	9(60)	6(29)	11(52)	13(35)
Cold	3(20)	13(62)	5(24)	11(30)

() %

図1 60歳, 女性, IgG(λ), 病期IIA, 多発融解型

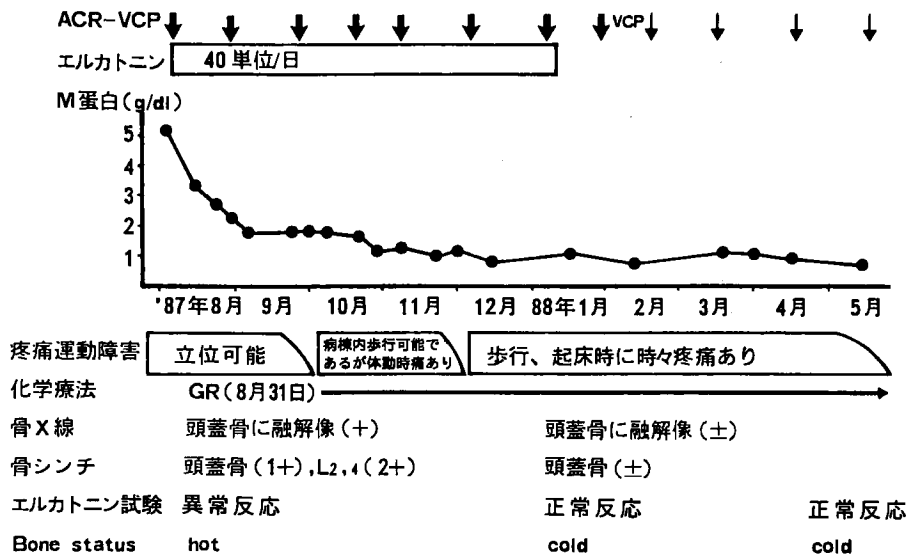


図1 60歳, 女性, IgG(λ), 病期IIA, 多発融解型

表5 骨粗鬆症および骨髄腫の骨塩量の比較

	症例	評価椎骨数	骨塩量(平均値±SD)
骨粗鬆症	24	93	71±42
年齢 <60	3	14	58±62
60 ≤ X <70	7	30	66±31
≥70	14	49	77±40
性 男性	6	24	81±31
女性	18	69	67±45
骨髄腫	58	260	101±64
年齢 <60	20	93	140±57
60 ≤ X <70	21	92	80±55
≥70	17	75	79±59
性 男性	25	116	121±48
女性	33	144	85±70

る。我々の検討では骨塩量は、骨粗鬆症71±42 mg/cm², 骨髄腫101±64mg/cm²とともに正常値より低値を示した。年齢別の検討では加齢に伴う骨粗鬆症においては、加齢に伴う骨塩量の低下傾向は明らかではなかったが、骨髄腫では加齢に伴い骨塩量はやや低下していた。性別の比較では骨粗鬆症、骨髄腫とともに男性に比較し女性は低値であった。(表5)病期別ではII期, III期に明瞭な差はなく、M蛋白型ではIgG型99±55 mg/cm²に比較しIgA型は83±63mg/cm²とやや低値を示したが、BJP型は142±85mg/cm²とIgG, IgA

型と較べ高値であった。さらに病型分類ではSF型, DP型およびMF型の間に明瞭な差が認められなかったが、Mixed型は79±53mg/cm²と低値を示した。(表6)骨髄浸潤様式では、高度瀰慢性浸潤型の130±74mg/cm²に比較し軽度瀰慢性浸潤型、結節浸潤型は低値を示した。エルカトニン試験における判定では異常反応は90±52mg/cm²と正常反応に比較しやや低値を示した。骨状態の判定では、hotは88±54mg/cm²とcold, osteoblastic inhibitionと較べて低値であった。(表7)

6. 尿中ハイドロキシプロリンの検討

対象は検討できた未治療例14例, 既治療例39例計53例であった。M蛋白型ではIgG型33例, IgA型10例, BJP型5例, IgD型1例, 非分泌型4例で、病期分類¹⁾ではI期2例, II期13例, III_A期27例, III_B期6例であった。また病型分類ではSF型3例, DP型12例, MF型9例, Mixed26例, 硬化型3例であった。ハイドロキシプロリンの正常値は32-45mg/日であるが、高値を示したのは9例, 17%で中央値は53(45-117)mg/日であった。平均年齢は60歳で、男女差は認めなかった。M蛋白型はIgG型が7例と多く、病

表6 骨髄腫における骨塩量の比較(1)

		症例	評価椎骨数	骨塩量(平均値±SD)
病期	II	18	83	100±49
	III	32	140	106±72
M蛋白型	IgG	37	167	99±55
	IgA	7	30	83±63
	BJP	6	26	142±85
病型	Solitary lytic lesion(SF)	2	10	99±27
	Osteoporosis(DP)	15	67	108±80
	Multiple lytic lesion	17	77	130±51
	Mixed	22	96	79±53

表7 骨髄腫における骨塩量の比較(2)

		症例	評価椎骨数	骨塩量(平均値±SD)
骨髄浸潤様式				
	軽度瀰慢性浸潤型	20	88	81±53
	高度瀰慢性浸潤型	17	79	130±74
	結節浸潤型	8	35	75±39
エルカトニン試験				
	正常反応	35	159	112±65
	異常反応	11	46	90±52
Bone status				
	Hot	10	41	88±54
	Osteoblastic inhibition	1	5	108±16
	Osteoblastic predominance	15	68	89±70
	Cold	16	73	128±57

期はII期2例, III期6例とIII期に多かった。病型分類では硬化型1例, SF型2例, MF型2例, Mixed型4例とMixed型に多かった。ハイドロキシプロリンが117mg/日と高値を示した症例は, 高Ca血症, 高ALP血症を示し, M蛋白型はIgA(λ), 病期はIII_B, 病型はMixed型でエルカトニン試験にて異常反応を示し, 骨状態はhotの症例であった。治療前後でハイドロキシプロリンを測定できた8例で検討してみると, 治療前にハイドロキシプロリンが異常高値を示したのは2例で, いずれもM蛋白はIgG型, 病期はIII_A, 病型はMixed型および硬化型で化学療法の効果はgoodおよびpartial responseであり治療後にハイドロキシプロリンはほぼ正

常値となっていた。(表8)

考 察

多発性骨髄腫の予後を知る上で骨病変は重要であるが, 骨X線所見のみでは骨病変の予後を正確に反映していない。⁶⁾また骨シンチグラフィは骨髄腫においては腫瘍が存在するにも関わらず, 正常像や欠損像を示すことも稀ではない。¹²⁾そこでエルカトニンの破骨細胞活性の抑制作用を利用した負荷試験において, 誘導された血清Ca値の低下が骨梁表面の骨吸収の程度に関係することを利用し¹³⁾破骨細胞活性の指標として骨状態の判定に利用した。さらに骨X線, 骨芽細胞活性の指標とされている骨シンチグラフィと

表8 高ハイドロキシプロリン尿症を示した9症例

症例	年齢	性	Hypro (mg/日)	血清 Ca (mmol/L)	血清 ALP (K-A)	M蛋白型	病期	病型	エルカトニン 試験	骨状態
(1)	72	男	51	2.43	6.5	IgG(κ)	III A	Mixed	AR	inhibition
(2)	47	女	99	2.15	9.2	IgG(λ)	III A	硬化型	AR	inhibition
(3)	61	男	117	4.11	14.9	IgA(λ)	III B	Mixed	AR	hot
(4)	66	女	49	2.33	5.1	IgG(κ)	I A	SF	NR	cold
(5)	54	女	53	2.51	6.2	IgG(κ)	II A	MF	NR	cold
(6)	53	男	69	2.47		IgG(κ)	III A	SF	NR	cold
(7)	71	男	47	2.43	6.5	IgG(κ)	III A	Mixed	NR	inhibition
(8)	54	女	45	2.25		IgG(κ)	III B	Mixed	NR	inhibition
(9)	64	男	67	2.11		IgG(κ)	II A	MF	NR	inhibition

NR：正常反応，AR：異常反応，inhibition：osteoblastic inhibition

SF：単発病巣型，MF：多発融解型，Mixed：混合型

組み合わせることにより骨状態を判定し検討した。

多発性骨髄腫の骨破壊の機序として Bataille らはバランスの取れた骨の改築は過度の骨吸収を欠くのではなく、骨量の減少無しに骨吸収と骨形成の両方が亢進した状態で通常骨融解を伴わない状態であり、バランスの欠いた骨の改築は骨形成が正常から低下で、骨吸収が亢進した状態で骨融解を伴うと述べている。さらに骨髄腫21例の骨の改築の検討で、72%がバランスの取れていない骨髄腫、20%がバランスの取れた骨髄腫、8%が骨芽細胞活性の亢進した骨髄腫であったと報告している。¹⁵⁾骨破壊の状態についてエルカトニン試験により異常反応を示すものは破骨細胞活性の亢進した状態の hot および osteoblastic inhibition であり、正常反応を示すものは osteoblastic predominance および cold と分類し骨状態を検討した。

1. エルカトニン試験を行った骨髄腫の骨病変による病型別の比較

DP 型は MF 型に比較し高齢者に多く、病期では Mixed 型に比較して II 期が高率であった、また血清 Cr は全例 2 mg/dl 未満であったが、Mixed 型では 23% が 2 mg/dl 以上と腎障害を認めた、このことは高 Ca 血症と関係があると考えられた。DP 型では MF、Mixed 型に比較し骨髄浸潤様式は軽度瀰慢性浸潤型が高率で結節浸潤型は低率であった。MF 型は各パラメーターがすべて DP 型と Mixed 型の間接的存在であ

った。

2. エルカトニン試験の比較

異常反応と正常反応の臨床像を比較検討すると異常反応は正常反応と比較してエルカトニン投与前の血清 Ca、P 値が高く、病期では III 期が高率であり、病型においては Mixed 型が高率で DP 型は低率であった。正常反応では Mixed 型は低率であった。また異常反応では骨髄浸潤様式は高度瀰慢性浸潤型が高率であり、軽度瀰慢性浸潤型は低率であった。以上より異常反応の方が病期が進行し、骨病変の進行した症例に多いと言える。高 Ca 血症を示した 9 例は血清 ALP 値が正常反応に比較し高く、病型分類の MF、Mixed 型に多く SF、DP 型に認められないこと、骨髄浸潤様式においても軽度瀰慢性浸潤型が 22% と低率で高度瀰慢性浸潤型が 67% と高率であることより骨病変の進行した症例であり、エルカトニン試験の判定では異常反応が高率であり、また骨状態は hot 6 例、67% と高率であった。高 Ca 血症は腎障害と密接な関係が指摘されているが、血清 Cr 2 mg/dl 以上の症例は 5 例、62% と高率であった。エルカトニン試験において異常反応を示した 7 例にエルカトニン療法が有効であり、エルカトニン試験は高 Ca 血症に対するエルカトニン療法の有効性の判定に有用であると考えられる。

3. 骨状態の比較

DP 型は正常反応が 91% であり、骨状態は cold が 62% と高率で hot は認めなかったことより、

DP型は骨状態の進行していない症例と考えられる。MF, Mixed型はDP型で認められなかった骨状態のhotをそれぞれ24%, 27%に認め、DP型に比べcoldは低率であり破骨細胞活性が高い状態であると推察できた。またMF型はosteoblastic predominanceが高率であったがその理由としてMixed型と比較し年齢が若いこと、骨粗鬆症型がなく骨の改築が盛んである状態と考えられる。

本報においても代表例を示したが、エルカトニン試験を同一症例で経時的に行えた症例において正常反応から正常反応と変化しなかった症例では疼痛運動障害の改善、骨X線、骨シンチグラフィも変化することが少なかった。しかし異常反応から正常反応に変化した症例では骨状態を表す骨X線、骨シンチグラフィが改善し、さらに骨髄浸潤様式、疼痛運動障害に改善がみられたことによりエルカトニン試験が骨病変の治療効果判定にも重要であり、さらに破骨細胞活性と密接な関係があると推察できた。⁵⁾

4. QCT法による骨病変の検討

QCT法は全身の骨代謝状態を忠実に反映すると考えられる海綿骨を用いて測定する方法で、皮質骨と海綿骨を分けて、さらに異所性石灰化の影響を受けずに定量できる特性を有しており臨床的診断価値は高い。⁴⁾また良好な再現性を得るためには常に一定の関心領域(ROI)を設定することが必要である。海綿骨内のいかなる場所にROIを設定するかにより骨塩量に大きな差がでるため、海綿骨全体の骨変化を測定できるように、栄養孔や皮質骨を含めないでできるだけ大きなROIを設定した。標準的には面積が200-300mm²程度の楕円形、すなわち最大ROIに対する比率が50-70%であることが望ましいといわれている。一方ROIを小さくすると誤差が大きくなる可能性があり好ましくないとの報告もあるが、同一のROIを使用する限り臨床的に問題となることは少ない。³⁾骨粗鬆症における骨病変も皮質骨にくらべて表面積のはるかに大きい海綿骨に早期に出現する。¹⁰⁾また骨髄腫の骨障害は老人性骨粗鬆症と比べてX線的に皮質骨が保たれており、⁸⁾海綿骨内を主に障害する、DP型では特に問題とならないが、MF型、Mixed型では

海綿骨内の骨変化が均一ではなく極端な場合脂肪変性が強いところではCT値はマイナスになる。そこで第1腰椎から第5腰椎までを測定しその平均CT値をmg/cm²で表した。正常人の骨塩量は50歳まで直線的に下降し、それ以後は減少率は低下する。⁴⁾我々の今回の検討では、骨粗鬆症は加齢による骨塩量の低下は見られなかったが症例数が少なかったためと考えられる。QCT法ではCT装置により測定値に差がでるため既報の数値と比較するには慎重でないといけないうが⁴⁾、今までの報告によると骨粗鬆症の骨塩量の平均値は110mg/cm²以下に分布している。我々の測定においても平均71±42mg/cm²と低下していた。骨髄腫では加齢に伴って骨塩量の減少がみられた。しかし病期により骨塩量には差がなかった。M蛋白型ではBJP型はIgG, IgA型に比較して予後不良である¹⁶⁾、BJP型において骨塩量が高かったがその理由としてBJP型にDP, MF型が多く、年齢も比較的lowであったためと考えられる。また病型の検討において我々が骨病変が強く予後不良と報告しているMixed型に骨塩量が最も減少していた。骨髄浸潤様式では軽度瀰漫性浸潤型、結節浸潤型の骨塩量が減少していた。最後に骨状態の検討ではosteoblastic predominance, hotの骨塩量が低値を示した、このことは骨病変の進んだMixed型にDP型と比較してosteoblastic predominance, hotが多いことに関係があると考えられた。以上より骨塩量は骨髄腫の予後および骨病変の程度に関係があると考えられた。

5. ハイドロキシプロリンの検討

ハイドロキシプロリンはコラーゲンに多く、そのほかエラスチンにも分布している。コラーゲンの13%はこのアミノ酸が占めておりハイドロキシプロリン-ペプチドの尿中排泄は病的状態によっても異なるためコラーゲンの代謝の一環として用いられており、骨疾患、悪性腫瘍の骨転移¹⁷⁾によって高値を示すことが報告されている。¹⁸⁾またHarveyらは¹⁹⁾夜間10時間の蓄尿中のハイドロキシプロリンを測定し骨病変を伴う骨髄腫においては、骨病変を伴わない症例よりハイドロキシプロリンが高値であり、診断および骨病変の経過観察にハイドロキシプロリンが

有用であると報告している。今回検討できた53例中ハイドロキシプロリンが高値を示したのは9例、17%であり病期ではⅢ期、病型分類ではMF型2例、Mixed型4例、硬化型1例と骨破壊の進んでいる症例に多い傾向にあり、高Ca血症を1例に認めた。ハイドロキシプロリンが異常高値を示し経過が観察できた2例でいずれも異常反応、病期Ⅲ_A、M蛋白型はIgGであり、化学療法の効果に伴いハイドロキシプロリンはほぼ正常値となっていた。骨髄腫においてハイドロキシプロリンが高値を示す症例では化学療法の治療効果、経過観察に有用と考えられる。硬化型および骨病変の進行した病型分類のMF、Mixed型においては一度は測定してみる価値はあると考えられる。ハイドロキシプロリンの測定誤差を少なくするため、ハイドロキシプロリンを尿中Crで除した方が変化率が少なく体表面積である程度補正したこととなり正常範囲が狭くなるとの報告もあるが²⁰⁾、今回の検討ではハイドロキシプロリンのみと較べて差がなかった。

結 論

骨髄腫の予後を推定することは多くの要因が複雑に関係するため困難なことであるが、骨病変は重要であると考えられるため多発性骨髄腫87例、骨粗鬆症15例にエルカトニン試験を行い骨状態を検討し、さらに尿中ハイドロキシプロリンを測定した。またCTを利用した骨塩量の定量法(QCT法)により骨塩量を測定し以下の結果を得た。

1. エルカトニン試験の判定は、正常反応76%、異常反応24%であり正常反応とくらべ異常反応は、骨病変が進行している病期分類Ⅲ期、病型分類の混合型、骨髄浸潤様式の高度瀰漫性浸潤型に高率であった。また高Ca血症にエル

カトニンが有効かどうかの判定に利用が可能であった。

2. 高Ca血症は病型分類の骨粗鬆症(DP)型には認められなかったが、骨病変の進行した多発融解型では56%、混合型においては44%に認めた。また破骨細胞活性の高いと考えられる異常反応群には33%であったが、正常反応群では3%と低率であった。

3. 骨状態の検討では骨粗鬆症(DP)型において骨状態の分類のcoldが62%と高率でhotは認めず、多発融解型、混合型では骨粗鬆症(DP)型で見られなかったhotをそれぞれ24%と27%に認め破骨細胞活性が高い状態であると考えられた。

4. QCTでは骨髄腫において加齢にともない骨塩量の減少が見られた。また骨病変の進行した病型分類の混合型では骨粗鬆症(DP)型と比較して骨塩量の減少を認め、骨状態ではhot、osteoblastic predominanceの骨塩量が減少していた。以上より骨塩量は骨病変の程度に関係し、その低下は予後不良と考えられた。

5. ハイドロキシプロリンを測定した53例中高値を示したのは17%と低率であったが、病期、骨病変の進行した症例に多く、骨髄腫の骨状態の病態の評価に有用であった。

稿を終えるに当たり、御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に感謝の意を表します。また終始御懇篤なる御指導を賜りました国立岡山病院院長瀬崎達雄先生に深謝申し上げます。さらに研究に御協力いただきました諸先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第51回日本血液学会総会において発表した。

文 献

- 1) Sezaki T and Izumi K : Tumor distribution classification system for multiple myeloma : Clinical features and prognosis. *Acta Haematol Jpn* (1986) **49**, 1784-1791.
- 2) Genant HK : Quantitative computed tomography in the assessment of osteoporosis : in *Osteoporosis Update 1987*, Genant HK ed, University of California Press, San Francisco (1987) pp 49-71.
- 3) Steiger P : Spinal bone mineral density measured with quantitative, C. T. : effect of region of

- interest, vertebral level and technique. *Radiology* (1990) **175**, 537—543.
- 4) 鈴木 聰 : QCT 法. *臨放* (1990) **35**, 49—56.
 - 5) 和泉 健, 瀬崎達雄 : Bone status の変化とエルカトニンテストの関係. *骨転移* (1988) **5**, 127—130.
 - 6) Bataille R, Legendre C and Sany J : Acute effects of salmon calcitonin in multiple myeloma : A valuable method for serial evaluation of osteoblastic lesions and disease activity-A prospective study of 125 patients. *J Clin Oncol* (1985) **3**, 220—236.
 - 7) Brucher H : Myelomprobleme. *D Tsch Med Wochenschr* (1966) **37**, 1629—1634.
 - 8) 江口正雄 : 骨粗鬆症と鑑別を要する疾患の臨床検査所見と画像診断. *Orthopedics* (1990) **26**, 13—21.
 - 9) 福永仁夫, 森田陸司 : 骨粗鬆症と非侵襲的骨塩定量. *整・災害* (1990) **33**, 1245—1251.
 - 10) 横井秋夫 : 骨粗鬆症の臨床 (第3報) — QCT 法による腰椎骨塩量測定について —. *医療* (1991) **45**, 42—46.
 - 11) Dure BMG and Salmon SE : A clinical staging system for multiple myeloma : Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* (1975) **36**, 842—854.
 - 12) 大塚信昭 : 多発性骨髄腫の骨病変の検出における骨, 骨髄シンチグラフィの有用性について. *骨転移* (1986) **3**, 19—24.
 - 13) Blanc D, Chapuy MC and Meunier P : Evaluation de l'activité ostéoclastique par le test d'hypocalcémie provoquée par la calcitonine de saumon. *Nouv Presse Med* (1977) **6**, 2489—2494.
 - 14) 和泉 健, 瀬崎達雄, 足立富郎 : 骨髄腫におけるエルカトニン試験による骨病変の評価 — 第2報 —. *骨転移* (1988) **5**, 67—71.
 - 15) Bataille R : Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma : The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* (1989) **7**, 1909—1914.
 - 16) 瀬崎達雄 : 多発性骨髄腫. *臨床血液* (1989) **30**, 1216—1219.
 - 17) Bonadonna G, Merlino MJ, Myers WPL and Sonenberg M : Urinary hydroxyproline and calcium metabolism in patients with cancer. *N Engl J Med* (1966) **275**, 298—305.
 - 18) Dull TA and Henneman PH : Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone. *N Engl J Med* (1963) **268**, 132—134.
 - 19) Niell HB, Neely CL and Palmieri GM : The postabsorptive urinary hydroxyproline (Spot-Hydro) in patients with multiple myeloma. *Cancer* (1981) **48**, 783—787.
 - 20) Allison DJ and Walker A : Urinary hydroxyproline : Creatinine ratio of normal humans at various ages. *Clin Chim Acta* (1966) **14**, 729—734.

**Studies on the effect of chemotherapy for multiple myeloma
with analysis of bone lesion**

Part 2. Examination of bone status in multiple myeloma

Ken IZUMI

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Bone status is the most important finding in multiple myeloma. The changes in the bone were examined by various methods such as elcatonin test, bone x-ray, bone scintigraphy, urine hydroxyproline and quantitative bone mineral by computed tomography (QCT).

The elcatonin test was evaluated in 87 patients with multiple myeloma and 15 with osteoporosis. The maximum value of hypocalcemia induced by elcatonin was ≥ 0.25 mmol/L which was considered as an abnormal response compared with the normal response. The elcatonin test is related to the prevailing rate of osteoclastic bone resorption. Myeloma patients with advanced bone disease (multiple lytic lesion, Mixed type) had a higher abnormal response such as hypercalcemia, hyper ALP, hot of the bone status, urine hydroxyproline and decrease in the bone mineral than myeloma patients with slight bone disease (diffuse proliferation type). Moreover, the elcatonin test can indicate whether the drug will be effective in the hypercalcemia.

We conclude that the elcatonin test is important in the evaluation of the bone resorption as a simple test for the prognosis and followed up the skeletal disease in the patients with multiple myeloma.