

# 多発性骨髄腫・全身性アミロイドーシスと腎障害の診断と治療

腎臓内科医、血液内科医が知っておくべき  
基礎と臨床を症例から学ぶ

## 目次

### ◆ 序

3

## 第I部 免疫グロブリンに関する基本的知識

|    |                         |    |
|----|-------------------------|----|
| 1  | 免疫                      | 12 |
| 2  | グロブリン                   | 13 |
| 3  | アルブミン                   | 14 |
| 4  | 免疫グロブリンの構造              | 15 |
| 5  | 抗体の標識化と（抗原）物質の認識        | 16 |
| 6  | 免疫グロブリンの種類              | 17 |
| 7  | IgMの役割                  | 18 |
| 8  | IgGの役割                  | 19 |
| 9  | IgAの役割                  | 21 |
| 10 | IgA免疫の主体：消化管と分泌液        | 22 |
| 11 | IgEの役割                  | 23 |
| 12 | 免疫グロブリンの合成と遺伝子発現        | 24 |
| 13 | 遺伝情報の格納                 | 26 |
| 14 | 免疫グロブリンの構造と遺伝情報         | 28 |
| 15 | ユビキチン/プロテアソームの役割と多発性骨髄腫 | 29 |
| 16 | 多発性骨髄腫とMGUS             | 31 |
| 17 | MGRS                    | 32 |
| 18 | MGRS診断の手順               | 33 |

## 第II部 アミロイドーシスに関する基本的知識

|   |             |    |
|---|-------------|----|
| 1 | アミロイド       | 36 |
| 2 | アミロイドーシスの定義 | 38 |

|    |   |    |
|----|---|----|
| 3  | 前駆タンパク質によるアミロイドーシスの分類                           | 40 |
| 4  | LC-MS/MSによるアミロイドタンパクの解析                         | 42 |
| 5  | 全身性と限局性の分類                                      | 43 |
| 6  | 全身性アミロイドーシスの臨床症状                                | 45 |
| 7  | アミロイド線維の伸展と全身性アミロイドーシスの進展機序                     | 48 |
| 8  | アミロイドの関連する疾患：タンパク質ミスフォールディング病                   | 50 |
| 9  | ALアミロイドーシスとAHアミロイドーシス                           | 52 |
| 10 | AAアミロイドーシス                                      | 53 |
| 11 | SAA   | 54 |
| 12 | SAAの動態と機能                                       | 55 |
| 13 | 腫瘍とAAアミロイドーシス                                   | 56 |
| 14 | 炎症性サイトカインとインフラマソーム                              | 58 |
| 15 | ピリントタンパク（ピリンインフラマソーム）と<br>家族性地中海熱とAAアミロイドーシス    | 60 |
| 16 | SAAとCRP   | 62 |
| 17 | IL-1とIL-1阻害薬（アナキンラ）                             | 63 |
| 18 | TNF- $\alpha$ とTNF- $\alpha$ 阻害薬                | 65 |
| 19 | IL-6とIL-6受容体拮抗薬                                 | 67 |
| 20 | IL-6のシグナル伝達                                     | 69 |
| 21 | トランスサイレチン（TTR）                                  | 71 |
| 22 | 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）                          | 73 |
| 23 | 遺伝性ATTRアミロイドーシス                                 | 74 |
| 24 | 老人性全身性アミロイドーシス                                  | 75 |
| 25 | 透析アミロイドーシスと $\beta_2$ -マイクログロブリン（ $\beta_2$ -m） | 76 |
| 26 | $\beta_2$ -マイクログロブリン（ $\beta_2$ -m）とHLA         | 78 |

## 第Ⅲ部 タンパク尿に関する基本的知識から 最新の知見まで

---

|   |                         |    |
|---|-------------------------|----|
| 1 | 尿タンパク試験紙法と尿タンパク定量の違い    | 82 |
| 2 | 毛細血管の定義                 | 83 |
| 3 | 糸球体の発生とネフロン形成           | 84 |
| 4 | 糸球体の構造                  | 86 |
| 5 | 基底膜の構造とタンパク尿のメカニズム      | 88 |
| 6 | 上皮細胞の機能障害とタンパク尿         | 94 |
| 7 | 尿異常検査・治療にあたっての患者・家族への説明 | 95 |

|    |                             |     |
|----|-----------------------------|-----|
| 8  | タンパク尿と血尿でわかる病理組織型の7タイプ      | 96  |
| 9  | タンパク尿主体の疾患                  | 98  |
| 10 | IgG サブクラス                   | 103 |
| 11 | 膜性腎症の抗原と抗体                  | 105 |
| 12 | 血尿主体の疾患                     | 107 |
| 13 | 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と NETs の概念 | 114 |
| 14 | 慢性腎臓病 (CKD)                 | 116 |
| 15 | パラプロテイン腎症と MGRS             | 118 |
| 16 | MIDD と MGRS                 | 119 |
| 17 | 原線維性糸球体腎炎とイムノタクトイド糸球体症      | 121 |

## 第Ⅳ部 多発性骨髄腫の治療薬

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1  | 多発性骨髄腫治療薬の歴史                                | 124 |
| 2  | メルファラン                                      | 125 |
| 3  | シクロホスファミドの作用と有害事象                           | 126 |
| 4  | シクロホスファミドは、アルキル化薬であり有機リン化合物である              | 128 |
| 5  | プレドニゾロンとデキサメサゾン                             | 132 |
| 6  | 多発性骨髄腫におけるステロイド薬                            | 135 |
| 7  | プロテアソーム阻害薬                                  | 139 |
| 8  | 免疫調節薬 (IMiDs)                               | 143 |
| 9  | ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬                             | 145 |
| 10 | HDAC 阻害薬 パノビノスタット (ファリーダック <sup>®</sup> )   | 147 |
| 11 | 抗 CD38 抗体 [(ダラツムマブ (ダラザレックス <sup>®</sup> )] | 148 |
| 12 | 新規薬剤の多発性骨髄腫に対する有効性のメタアナリシス                  | 149 |

## 第Ⅴ部 ケーススタディ

|             |                                |     |
|-------------|--------------------------------|-----|
| <b>症例 1</b> | <b>Ⅳ型尿細管性アシドーシスを合併した軽鎖沈着腎症</b> | 152 |
| 1           | 赤血球沈降速度検査 (赤沈)                 | 154 |
| 2           | CRP (C reactive protein)       | 155 |
| 3           | IgM                            | 157 |
| 4           | IgM が異常高値を示す3つの疾患              | 158 |
| 5           | 低レニン低アルドステロン症                  | 163 |
| 6           | レニンとプロレニン                      | 164 |

|    |                  |     |
|----|------------------|-----|
| 7  | 糸球体に結節性病変を生じる4疾患 | 167 |
| 8  | 軽鎖による腎臓の障害       | 168 |
| 9  | 軽鎖沈着腎症           | 169 |
| 10 | WMの最新の治療         | 170 |

## 症例2 単クローン性クリオグロブリン血症 (IgM- $\lambda$ ) を合併した 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 172

|   |                           |     |
|---|---------------------------|-----|
| 1 | IL-2 と IL-2R              | 174 |
| 2 | 可溶性インターロイキン-2受容体 (sIL-2R) | 176 |
| 3 | 血清補体：C3, C4, CH50         | 177 |
| 4 | クリオグロブリン血症とクリオフィブリノーゲン血症  | 179 |
| 5 | レクチン                      | 180 |
| 6 | 補足：悪性リンパ腫と血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 | 185 |

## 症例3 腎不全，意識障害を呈した全身性軽鎖沈着症 187

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 1  | 羽ばたき振戦   | 189 |
| 2  | 意識障害   | 190 |
| 3  | アルカリホスファターゼ  | 192 |
| 4  | ALPの基本構造   | 193 |
| 5  | グリコシルホスファチジルイノシトールとGPIアンカー型タンパク質                         | 194 |
| 6  | GPIアンカー型タンパク質と分泌機能                                       | 196 |
| 7  | uromodulin (Tamm-Horsfallタンパク) と cast nephropathy (骨髄腫腎) | 197 |
| 8  | 多発性骨髄腫と腎障害   | 199 |
| 9  | $\gamma$ -GTあるいは $\gamma$ -GTP                           | 200 |
| 10 | グルタチオン代謝とGGT   | 201 |
| 11 | 多発性骨髄腫   | 206 |

## 症例4 治療により結節性病変が消失した軽鎖沈着腎症 210

|   |                               |     |
|---|-------------------------------|-----|
| 1 | 腎機能と貧血の関係                     | 212 |
| 2 | EPO産生のメカニズム                   | 213 |
| 3 | 腎性貧血の原因                       | 214 |
| 4 | 尿毒症物質：インドキシル硫酸                | 215 |
| 5 | インドキシル硫酸の代謝                   | 216 |
| 6 | 結節性病変は，糖尿病性腎症でも軽鎖沈着腎症でも可逆性である | 220 |

|            |  |     |
|------------|--|-----|
| <b>症例5</b> | <b>治療により安定している結節性病変を呈した軽鎖沈着症</b>                                       | 222 |
| 1          | CKD重症度分類   | 224 |
| 2          | 糸球体結節性病変   | 226 |
| 3          | アミリン (IAPP)  | 228 |
| 4          | 原因不明の結節性病変 (ING)   | 229 |
| 5          | NT-proBNP  | 230 |
| 6          | トロポニンC (cTnC), トロポニンT (cTnT), トロポニンI (cTnI)                            | 232 |
| 7          | FLC (free light chain)   | 234 |
| 8          | LC-MS/MS   | 237 |
| <b>症例6</b> | <b>膜性腎症を呈するMIDD<br/>(monoclonal immunoglobulin deposition disease)</b> | 240 |
| 1          | MPO-ANCA   | 242 |
| 2          | 血管炎の概念の変遷  | 243 |
| 3          | 糸球体腎炎の病名について   | 245 |
| 4          | 膜性腎症の病理所見を呈するMIDD  | 248 |
| 5          | MIDDの分類  | 250 |
| <b>症例7</b> | <b>低補体血症を合併し比較的若い年齢で発症した重鎖沈着症</b>                                      | 251 |
| 1          | タンパク漏出性胃腸症 (PLGE or PLE)   | 253 |
| 2          | 補体活性化とCD55, CD59の関係  | 254 |
| 3          | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) と GPI アンカーの合成異常                                    | 256 |
| 4          | 重鎖沈着症 (HCDD)   | 259 |
| 5          | HCDと $\gamma$ -HCDD  | 262 |
| <b>症例8</b> | <b>多彩な臨床症状を呈するMタンパク血症: POEMS症候群</b>                                    | 266 |
| 1          | POEMS症候群, Crow-Fukase症候群, Takatsuki (高月) 病                             | 268 |
| 2          | Skin lesion (S): 皮膚症状  | 269 |
| 3          | Polyneuropathy (P): 神経障害   | 273 |
| 4          | Organomegaly (O): 臓器腫大   | 276 |
| 5          | Endocrinopathy (E): 内分泌障害  | 278 |
| 6          | Mタンパク血症 (M)  | 280 |
| 7          | POEMS症候群・成因と予後   | 281 |
| 8          | POEMS症候群と腎臓  | 284 |