

尿中 Light Chain に関する臨床的研究

須藤 稔 谷内 昭

札幌医科大学内科学第1講座 (主任 和田武雄教授)

Clinical Investigation of Free Light Chains in Urine

Minoru SUDOH and Akira YACHI

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Wada)

Antisera against free light (FL) chains were prepared and the determination of urinary FL chain was carried out by the single radial immunodiffusion technique clinically in various diseases including monoclonal gammopathy (M-proteinemia) and malignant neoplasms. The results obtained are as follows.

1) Determinations of both free κ - and λ -chains ($F\kappa$ and $F\lambda$) showed good reproducibility in concentrations between 10 to 80 mg/dl by use of the standard samples of κ - and/or λ -chain dimer. The error caused by the monomer was negligible in most of the urinary specimens except for those of monomeric Bence-Jones proteinuria.

2) The mean urinary excretions of $F\kappa$ and $F\lambda$ in control subjects were 4.3 and 0.9 mg/day, respectively. The ratio of κ - to λ -chain was in general around 4.8:1 showing a tendency of κ -dominance.

3) A significant increase in urinary excretion of $F\kappa$ was found in the aged control as compared with the adult control whereas the relation of $F\lambda$ to aging was not clearly seen.

4) In diseases with M-proteinemia, FL chains coincident with the light chain types of serum M-proteins were elevated in urine and identified as Bence-Jones proteins. The serial determinations of these appeared to be useful as a monitor of patients with M-proteinemia.

5) It was noted that urinary excretion of FL chains different from light chain types of serum M-proteins increased together with Bence-Jones proteins. These FL chains were confirmed to be polyclonal in nature by immunoelectrophoresis.

6) Polyclonal FL chains often increased in urine from patients with cancer, leukemia and systemic lupus erythematoses, and only one of either $F\kappa$ or $F\lambda$ increased in urine from some patients. Therefore, it was conjectured that an imbalance in immunoglobulin synthesis might be involved in these disease conditions, and a possible relevance to hypergammaglobulinemia was considered to be one of the factors causing the increase of FL chain excretion in urine.

(Received June 19, 1979 and accepted July 23, 1979)

1 緒 言

免疫グロブリン (Ig) の分子構成成分である L 鎖は、微量ではあるが遊離の形で血中および尿中に存在することが知られ、多発性骨髄腫などの単クローン性 Ig 血症 (M 蛋白血症) や多クローン性高 Ig 血症などの Ig 合成異常を呈する病態において、遊離 L 鎖 (FL 鎖) が増加することが Dammacco and Waldenström^{1,2)}, Lindström *et al.*^{3,4,5)} により指摘されている。その場合尿中には whole Ig およびその fragment が排泄されて L 鎖のみを特異的に測定することは困難であるが、L 鎖の hidden antigenic determinant に対する抗血清を作製して whole Ig の影響をうけずに FL 鎖を測定することが可能であるとさ

れた。

教室においては赤保内・谷内⁶⁾ がこれを追試し、その抗血清の反応特性によって結果に著しい差異を生ずる点を指摘したが、正木・赤保内⁷⁾ は κ および λ 型別に (以下それぞれ $F\kappa$ 鎖, $F\lambda$ 鎖) 数種の広反応域の抗 FL 鎖血清を作製し、これを基礎的に検討した結果、この点を是正し得ることを見出した。

本研究においてはこの方法を臨床的に応用すべく測定法上 2, 3 の基礎的吟味を施し、M 蛋白血症および各種悪性腫瘍患者を中心に尿中 FL 鎖の変動を調べた。同時にその免疫化学的同定結果と臨床病態とを対比して尿中 FL 鎖の測定意義を明らかにせんとした。

2 方 法

2.1 対 象

正常対照群としては21~59歳(平均32歳)の成人20例と60歳以上(平均72歳)の高齢者50例,計70例,疾病群は多発性骨髄腫(MM)18例(Bence-Jones Protein (BJP) κ 型3, BJP λ 型4, IgG κ 型6, IgG λ 型3, IgA κ 型2), benign monoclonal gammopathy (BMG) 8例(IgG κ 型4, IgG λ 型1, IgA λ 型1およびIgM λ 型2), 急性骨髄性白血病(AML) 14例, 慢性骨髄性白血病(CML) 5例, 悪性リンパ腫7例, 急性リンパ性白血病(ALL) 2例, 慢性リンパ性白血病(CLL) 1例, 胃癌21例, 大腸癌4例, 肺癌8例, 原発性肝癌3例, その他の癌7例(肝癌2, 胆道癌2, 食道癌, 子宮癌, 乳癌各1), および全身性エリテマトーデス(SLE) 10例, 合計108例である。

2.2 尿 試 料

尿1.5~2.0 lに対しトラジロール25,000単位を加えて4°C下に24時間蓄尿し,その25 mlを遠心し(3,000 rpm, 15分間),上清を48時間蒸留水で透析後凍結乾燥して測定時まで desiccator 中に保存した。測定時にはこれに2 M NaCl 溶液(0.1% NaN₃を含む)0.25 mlを加えて4°C, 24時間振とう下に十分溶解させ,3,000 rpm, 15分間遠心して上清を測定に供した。したがってこの測定試料は原尿の100倍濃縮に相当するから24時間の尿量に補正して1日のFL鎖排泄量を算出した。

2.3 測定方法

FL鎖の測定はL鎖の hidden antigenic determinant に対する特異抗血清を作製し,これを用いる single radial immunodiffusion (SRID) によった。

2.3.1 抗 F κ 鎖血清および抗 F λ 鎖血清

その詳細は既に正木・赤保内⁷⁾が報告したが,MM患者尿より BJP κ および BJP λ を単離・精製し(κ 型5種, λ 型3種),それぞれ型別に等量ずつ混合して家兎に免疫し,力価が十分に高い抗 κ 鎖および抗 λ 鎖血清を作製した。これを正常人血清で吸収し,反応域が広くかつ特異性の高い抗遊離L鎖(F κ およびF λ 鎖)血清を得た。

2.3.2 標準 FL 鎖試料

標準 FL 鎖試料は免疫原に用いた精製 BJP κ および BJP λ を0.85% NaClに溶解して10, 20, 40 および80 mg/dlの溶液を作製した。次いでSRIDにおける BJP monomer および dimer の差異を検討するため BJP dimer を2-mercaptoethanolを用いて還元分解して monomer を作り, dimer と同濃度溶液との間に比較検討を行なった。

2.3.3 Single radial immunodiffusion (SRID)

F κ 鎖および F λ 鎖を測定する immunoplate は1.2%

agarose に抗 F κ 鎖血清(10%)あるいは抗 F λ 鎖血清(8%)をそれぞれに加えて厚さ1 mmの平板とした。次いで直径2 mmの穴をあけ,標準試料および測定試料を2 μ l 注入し,室温において湿潤箱内で約40時間反応させたのち,0.85% NaCl と蒸留水で順次洗浄して除蛋白後,乾燥フィルムを作り,amidoblack 10 B で染色して沈降輪の直径を測定した。標準曲線を作製しておおのの濃度を測定したが,測定領域をはずれる試料については濃度調整を図って測定した。

2.3.4 尿中 IgG の変性・分解による影響についての吟味

抗 Fc(7)血清と抗 F κ ならびに抗 F λ 鎖血清を用いてそれぞれの immunoplate を作製し,尿中に IgG を加えて4°Cに保存し,0, 2, 6, 12, 24 および48時間後と経時的に試料を採取し,IgG の変性・分解の程度と,それがFL鎖測定に及ぼす影響を検討した。

3 成 績

3.1 FL 鎖測定の基礎的検討

3.1.1 SRID 法の測定範囲

Fig. 1 に抗 F κ 鎖血清濃度を10%とした immunoplate における BJP κ monomer および dimer の沈降輪を対比して示した。すなわち dimer の沈降輪は鮮明であるが, monomer では濃度が高い場合には沈降輪形成がやや不明瞭となる。それぞれ等濃度の BJP κ 鎖の沈降輪を比較すると monomer の直径は dimer よりも大きい。

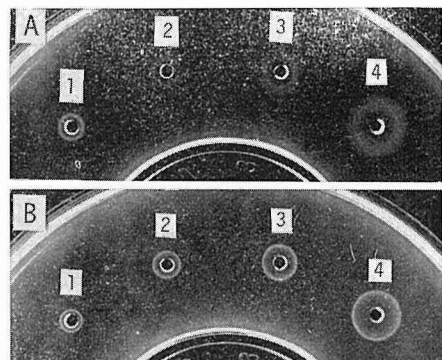


Fig. 1 Single radial immunodiffusion of κ -chain.

A: Monomer, B: Dimer

1. 10 mg/dL, 2. 20 mg/dL, 3. 40 mg/dL, 4. 80 mg/dL

これらの標準曲線を Fig. 2 に示したが, BJP κ の dimer は10~80 mg/dLの間で直線性を示す。一方 BJP monomer についても同じ濃度の範囲で標準曲線が得られるが, dimer の場合よりも各濃度において測定誤差はやや

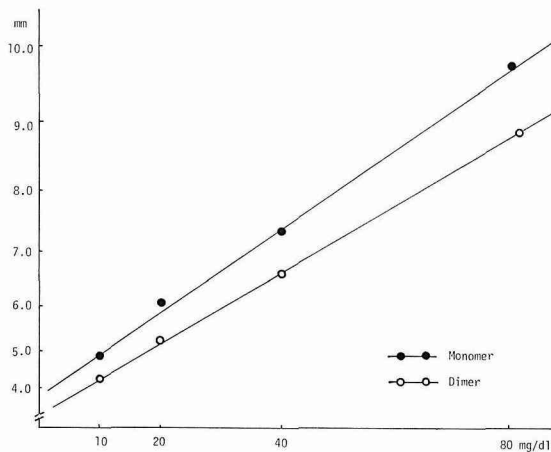


Fig. 2 Standard curve of κ -chain (Monomer and Dimer)

大きい。図にもみられるように等濃度の試料においては monomer の沈降輪の直径は dimer のそれよりも大きい。これは両者のゲル内拡散速度の差に起因するもので、同直径を示す場合には monomer の実測値は dimer の約 70% (60~80%) に相当する (この割合は低濃度域で小さく、高濃度域で大きい)。

また 40 mg/dl の BJP monomer と dimer を 1:3 に混合して沈降輪を dimer のみの成績に比較すると、実測値の上で 5.1% の増加が認められた。しかし尿中 BJP は大部分が dimer で monomer はごく一部分に過ぎないから、尿中 BJP monomer が多量に排泄される特殊な場合を除いて dimer の標準曲線を使用しても一般には大きい誤りは生じない。

F λ 鎖測定の際にも抗 F λ 鎖血清濃度を 8% として immunoplate を作製して F κ 鎖の場合とほぼ同様の結果が得られた。すなわち 10~80 mg/dl の範囲において再現性の良好な測定が可能であった。

3.1.2 測定試料の吟味

正常人尿に IgG を加え、保存中に fragment の変性・分解を生ずるかどうかについて検討した。経時的に試料の変化を抗 Fc (7) 血清を用いた SRID によって調べたが、沈降輪の直径は 48 時間後まで変化を示さなかった。また抗 F κ 鎖および抗 F λ 鎖血清を用いて同様に測定したが、48 時間後まで沈降輪の増大は認められなかった。

以上より試料の保存中に IgG から κ 鎖・ λ 鎖を生じたり、その他の共通抗原性物質の混在を招き FL 鎖の測定に影響を及ぼす懸念はないものと判断された。

3.2 正常対照および各種疾患における尿中 FL 鎖の排泄

3.2.1 正常対照群について

正常対照群の性別・年齢別尿中 F κ 鎖および F λ 鎖の排

Table 1 Uninary excretion of light chains in normal subjects

		No. of cases	κ -chain (mg/day)	λ -chain (mg/day)
Adult (20-59 Yrs)	Male	10	3.3 \pm 2.2	0.5 \pm 1.5
	Female	10	1.3 \pm 1.2	0.2 \pm 0.3
	Total	20	2.3 \pm 2.1	0.4 \pm 1.1
Aged (over 60 Yrs)	Male	35	5.8 \pm 3.7	1.2 \pm 1.9
	Female	15	3.5 \pm 3.7	1.0 \pm 1.9
	Total	50	5.1 \pm 3.8	1.1 \pm 1.7
Overall Control	Male	45	5.2 \pm 3.5	1.0 \pm 1.9
	Female	25	2.6 \pm 3.1	0.7 \pm 0.9
	Total	70	4.3 \pm 3.6	0.9 \pm 1.6

泄量を Table 1 に示した。

F κ 鎖と F λ 鎖を比較すると、一般成人ならびに高齢者群のいずれにおいても、男女共に有意に F κ 鎖が F λ 鎖より高い。これを対照群全体についてみても男女共 F κ 鎖が高く ($p < 0.01$)、男女計 70 例については F κ 鎖 4.3 \pm 3.6 mg/day、F λ 鎖 0.9 \pm 1.6 mg/day と F κ 鎖が高い ($p < 0.01$)。 κ/λ 比をみると 4.8 を示した。

性差については、F κ 鎖は成人群では男子が女子より高い ($p < 0.05$) が、F λ 鎖には有意差を認めない。高齢者群では F κ および F λ 鎖とも男女間の差はなかった。対照群全体としては F κ 鎖のみが男子でより高値であった ($p < 0.01$)。

加齢の影響をみると、F κ 鎖は男女共高齢群が成人群に比較して高く (共に $p < 0.05$)、男女合計でも高齢群では有意の増加を示した ($p < 0.01$)。この点 F λ 鎖は高齢群で増加傾向を認めるが有意差は見出せなかった。

次に対照群全体について尿中 F κ および F λ 鎖排泄量の正常上限を標準偏差の 2 σ 域から算出すると F κ 鎖 11.5 mg/day、F λ 鎖 4.1 mg/day となるので、それぞれがこれら以上の値を示すさいに異常増加と判定した。

Table 2 には正常対照群におけるこれらの排泄増加の出現頻度と、疾患群における成績とを一括して示した。正常対照成人群では両 FL 鎖とも増加例を認めないが、高齢者群では F κ 鎖は 50 例中 4 例、F λ 鎖は 50 例中 2 例に増加がみられ、したがっていずれかが増加を示すものは 6 例を数えた。また全対照群を通じて F κ 鎖は 70 例中 4 例 (5.7%)、F λ 鎖は 2 例 (2.8%) であった。

3.2.2 M 蛋白血症群について

M 蛋白の型別に FL 鎖の増加頻度は Table 2 にまとめしたが、尿中 FL 鎖の変動は Table 3 および Fig. 3 に示

Table 2 Incidence of cases with increase of urinary L-chain excretion in control subjects and patients with various diseases¹⁾

	No. of cases	κ -chain	λ -chain	κ - or λ -chain or both
Adult control	20	0	0	0
Aged control	50	4 (8.0%)	2 (4.0%)	6 (12.0%)
Overall control	70	4 (5.7%)	2 (2.8%)	6 (8.6%) ¹⁾
Multiple myeloma	Ig (κ)	8	4	6
	Ig (λ)	3	2	2
	BJP (κ)	3	2	3
	BJP (λ)	4	4	4
Benign mono-clonal gammo-pathy	Ig (κ)	4	2	2
	Ig (λ)	4	3	4
Gastric cancer	21	7 (33.3%)*	4 (19.0%)	8 (38.1%)
Colonic cancer	4	0	1	1
Primary hepatoma	3	1	0	1
Lung cancer	8	2	1	2
Miscellaneous cancers ²⁾	7	4	4	4
Total	43	14 (32.6%)*	10 (23.3%)*	16 (37.2%)*
AML	14	3	1	3
CML	5	2	2	3
Lymphatic leukemia	3	1	0	1
Malignant lymphoma	7	0	0	0
Total	29	6 (23.1%)	3 (10.3%)	7 (24.1%)
SLE	10	4	3	5

1) Urinary excretion more than 11.5 mg/day for κ -chain and 4.1 mg/day for λ -chain was judged as an increase.

2) Pancreas cancer 2, cholangiocarcinoma 2, esophageal cancer 1, breast cancer 1 and uterine cancer 1.

* $p < 0.05$, significantly different from overall control.

Table 3 Urinary excretion of L-chain (m \pm S.D.) in patients with multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy

	M-Protein Type	No. of Cases	κ -chain (mg/day)	λ -chain (mg/day)
MM*	BJP (κ)	3	58.3 \pm 38.2 (23.1– 99.0)	14.1 \pm 13.0 (0 – 25.5)
	BJP (λ)	4	7.5 \pm 9.7 (0 – 21.8)	293.4 \pm 414.7 (13.4–900.0)
	IgG (κ)	6	57.4 \pm 87.7 (0 –209.0)	8.2 \pm 8.5 (0 – 20.0)
	IgG (λ)	3	11.5 \pm 16.7 (0 – 30.6)	7.1 \pm 6.3 (0 – 11.9)
	IgA (κ)	2	19.0 (18.8, 19.2)	4.2 (0, 8.3)
BMG**	Ig (κ)	4	7.1 \pm 5.5 (2.6– 15.0)	3.7 \pm 1.9 (1.6– 5.6)
	Ig (λ)	4	18.3 \pm 22.3 (0 – 50.7)	111.9 \pm 175.1 (0 –370.0)

* MM: Multiple myeloma

** BMG: Benign monoclonal gammopathy

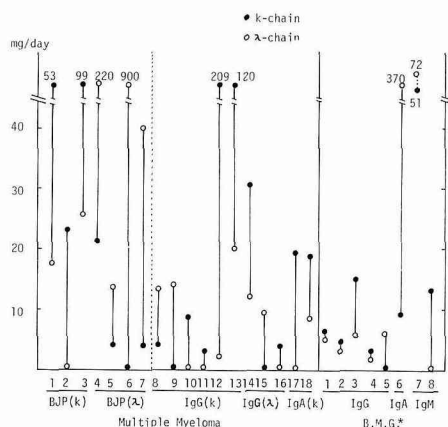


Fig. 3 Urinary κ - and λ -chains in patients with monoclonal gammopathy (* case 1-4: IgG(κ), 5: IgG(λ), 6: IgA(λ), 7 & 8: IgM(λ)). Note tables 5 and 6.

した。

Table 3 のごとく MM は FL 鎖の増加例が多くてその分散が広いが、IgG λ 型を除いて、その他の各型では M 蛋白の L 鎖型と同型の FL 鎖 (同型 FL 鎖と仮称) の排泄増加が著しい。この傾向は特に B1P 型で著しく、B1P κ 型では尿中 F κ 鎖が、B1P λ 型では尿中 F λ 鎖が著増して 900 mg/day に達する例がみられた (Fig. 3)。これらはいずれも IEP 上 monoclonal で、B1P と判定された。また IgG κ 型では 2 例が 100 mg/day 以上に増加し、IgA κ 型でも F κ 鎖の増加がみられた。

さらに注目されることは、しばしば M 蛋白と異なる型の FL 鎖 (異型 FL 鎖と仮称) の排泄増加がみられる点で、少数例ではあるが異型 FL 鎖の排泄が同型 FL 鎖を上廻る場合を認めた (No. 8, 9, 14 および 16)。B1P λ 型 MM の 1 例 (No. 4) では F λ 鎖 220 mg/day と高値を示したが、F κ 鎖も 21.8 mg/day と増加し、これらの性状を IEP で検討すると、Fig. 4 に示すごとく F λ 鎖は monoclonal ですなわち B1P であり、F κ 鎖は polyclonal であった。また IgG λ 型 MM の 1 例 (No. 14) では F λ 鎖 11.9 mg/day、F κ 鎖 30.6 mg/day で異型 L 鎖が多いが、この場合にも F λ 鎖は B1P で F κ 鎖は polyclonal であった。

BMG においては MM 同様に FL 鎖の増加がみられ、同型 FL 鎖が異型 FL 鎖に比較して高い傾向も同様である。Ig λ 型で F λ 鎖が著しく高いのは、IgA λ 型の 1 例 (No. 6) において F λ 鎖の増加が 370 mg/day に達するためである。これと症例 No. 7 を除外すれば、FL 鎖排泄量は MM に比較して低い傾向にあるが有意差はみられない。

また Table 2 に示したが、FL 鎖排泄量増加の頻度を見ると MM においては Ig κ 型と B1P κ 型を合わせて

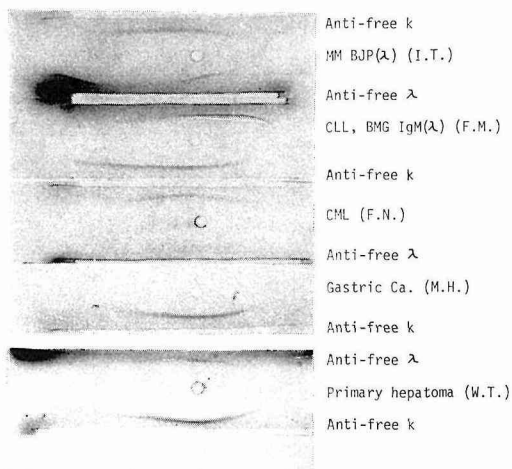


Fig. 4 Immunoelectrophoretic patterns of L-chains in urine of various patients.

F κ 鎖は 11 例中 7 例 (64%)、F λ 鎖は 6 例 (54%) であり、Ig λ 型と B1P λ 型を合わせた F λ 鎖は 7 例中 6 例 (86%)、F κ 鎖は 2 例 (29%) である。つまり同型 FL 鎖の増加頻度がやや高い。また BMG では Ig κ 型で F κ 鎖は 4 例中 1 例、F λ 鎖は 2 例、Ig λ 型では F λ 鎖は 4 例中 3 例、F κ 鎖は 2 例で、増加頻度の上では MM との間に差を認めなかった。

3.2.3 悪性腫瘍群について

Table 4 に各種悪性腫瘍における尿中 FL 鎖排泄量を一括して示した。また異常増加の頻度は Table 2 に示した。

3.2.3.1 癌について

胃癌 21 例では F κ 鎖 13.7 ± 15.8 mg/day、F λ 鎖 2.1 ± 2.7 mg/day と正常対照群に比較して明らかに F κ 鎖の排泄増加を認め ($p < 0.05$)、21 例中 7 例 (33%) と異常増加の頻度が高く、最高 61.5 mg/day に達する例を認めた。一方 F λ 鎖は 4 例に増加を示したが F κ 鎖ほど著しい増加はみられなかった。IEP で沈降線を検討し得た例は Fig. 4 に示す M.H. 例のように F κ 鎖は polyclonal であった。つまり造血器腫瘍を含めて悪性腫瘍群では F κ 鎖あるいは F λ 鎖のいずれか一方の増加する場合が注目された。

大腸癌 4 例では両 FL 鎖とも著しい増加はみられなかったが、1 例で F λ 鎖が 27.6 mg/day と増加した。

原発性肝癌 3 例では F κ 鎖 11.3 ± 16.0 mg/day、F λ 鎖 1.3 ± 1.8 mg/day と一見 κ 型優位を思わせるがこの成績は F κ 鎖 34.0 mg/day と著増する例のためである。

肺癌 8 例では F κ 鎖 2 例、F λ 鎖 1 例の増加を認めたが、20 mg/day 以上に及ぶ増加例はなかった。

これらのうち大腸癌の F λ 鎖増加例は polyclonal であったが、肝癌の F κ 鎖増加例 (W.T.) では Fig. 4 のごとく

Table 4 Urinary excretion of L-chain in patients with malignant diseases

Diseases	No. of cases	κ -chain (mg/day)	λ -chain (mg/day)
Gastric cancer	21	13.7 \pm 15.8* (0-61.5)*	2.1 \pm 2.7 (0- 9.0)
Colonic cancer	4	5.2 \pm 3.1 (0- 8.0)	7.4 \pm 11.7 (0-27.6)
Primary hepatoma	3	11.3 \pm 16.0 (0-34.0)	1.3 \pm 1.8 (0- 3.8)
Lung cancer	8	5.3 \pm 6.2 (0-17.0)	3.0 \pm 3.1 (0-10.9)
Miscellaneous cancers ¹⁾	7	14.1 \pm 13.7 (2.0-45.4)	3.1 \pm 5.4 (0-35.6)
Total	43	12.6 \pm 8.5**	3.7 \pm 6.8*
AML	14	6.4 \pm 6.3† (0-19.8)	2.5 \pm 1.5††(0- 6.7)
CML	5	10.6 \pm 7.8 (3.0-25.2)	3.6 \pm 3.9 (0- 9.9)
Lymphatic leukemia ²⁾	3	4.5 \pm 6.3 (0-13.4)	2.1 \pm 1.5 (0- 3.5)
Malignant lymphoma	7	2.5 \pm 2.9 (0- 8.0)	1.4 \pm 1.3 (0- 3.2)
Total	29	5.9 \pm 6.5	2.4 \pm 2.2**

1) Pancreas cancer 2, cholangiocarcinoma 2, esophageal 1, uterine 1 and breast 1.

2) ALL 2 and CLL 1.

variation range.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ in comparison to overall control group.

†† $p < 0.01$, † $p < 0.05$ in comparison to adult control group.

く、いわゆる oligoclonal な成分の混在を推測させた。

その他の癌についてみると、膵・胆道・食道・子宮・乳癌計7例を一括したが、F κ および F λ 鎖とも4例に増加がみられた。なお胆道癌の1例ではF κ 鎖が45.4 mg/day, F λ 鎖が35.6 mg/day と両者の著増が認められた。

以上を一括すると、Table 2 のように43例中F κ 鎖は14例(32.6%)、F λ 鎖は10例(23%)に異常増加がみられ、これら異常増加例の頻度は対照群に比較して有意に高く(共に $p < 0.05$)、F κ 鎖あるいはF λ 鎖いずれかの増加を認める場合は43例中16例(37.2%)で、これも対照群に比較して高率であった($p < 0.05$)。これを平均値でみるとTable 4 のようにF κ 鎖は12.6 \pm 8.5 mg/day, F λ 鎖は3.7 \pm 6.8 mg/day と、いずれにも有意の増加がみられた(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。

3.2.3.2 造血器腫瘍について

AML 14例については、Table 2 のようにF κ 鎖は3例に、またF λ 鎖は1例に増加をみるのみであるが、Table 4 のようにF λ 鎖は2.5 \pm 1.5 mg/day と軽度ではあるが有意の増加を示した($p < 0.01$)。この群の平均年齢は39歳(18~68歳)であるが、成人対照との比較ではF κ およびF λ 両鎖には共に有意の増加を認めた($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

CML 5例については、F κ 鎖・F λ 鎖共に2例に増加がみられ、平均値の上でも軽度に増加したが有意ではなかった。

ALL の2例では両FL鎖ともに増加を示さなかった。

CLL の1例では polyclonal F κ 鎖の増加がみられた。

なお悪性リンパ腫7例はHodgkin病4例、リンパ肉腫3例(T細胞型2, B細胞型1)であるが、いずれにもFL鎖の増加は認められなかった。

これらの造血器腫瘍29例をまとめると、Table 2 のごとくF κ 鎖は6例(23.1%)に、F λ 鎖は3例(10.3%)に異常増加を示し、平均値はTable 4 のごとくF κ 鎖5.9 \pm 6.5 mg/day, F λ 鎖2.4 \pm 2.2 mg/day であり、F λ 鎖には軽度ではあるが有意の増加が認められた($p < 0.01$)。

3.2.4 SLE について

自己免疫疾患の代表例としてSLEについてみると、Table 2 のようにF κ 鎖は10例中4例に、F λ 鎖は3例に異常増加がみられた。F κ 鎖は最高23.4 mg/day に達する例があり、平均9.6 \pm 8.4 (0~23.4) mg/day で、F λ 鎖は3.2 \pm 4.1 (0~11.4) mg/day であった。これは対照群との間に有意差はないが、SLE群の平均年齢は34.9歳(21~52歳)であるため、成人対照群との比較ではF κ 鎖のみが有意差を示した($p < 0.05$)。

3.3 尿中 FL 鎖と臨床病態との関連性

3.3.1 M 蛋白血症について

MM および BMG 症例の尿中FL鎖排泄量と共に血中M蛋白の型とその濃度、および骨髄中形質細胞比などを対比してTable 5 および6に示した。

Table 5 *Urinary L chains, serum M-protein and bone marrow plasma cell in patients with multiple myeloma*

No.	Patient	Age	Sex	Serum M-protein type or γ -glob (*)(g/dl)	Urinary L (mg/day)		Plasma [†] cell (%)	Remarks
					κ -chain	λ -chain		
1	H.H.	72	M	BJP (κ)	1.1*	52.8	16.8	25 survived 7 yrs, s- κ [#]
2	H.T.	74	F	BJP (κ)	0.4*	23.1	(—)	20 s- κ
3	H.S.	54	M	BJP (κ)	2.3	99.0	25.5	42 s- κ
4	I.T.	52	M	BJP (λ)	0.8*	21.8	220.0	62 remission 3 yrs, s- κ , s- λ
5	T.U.	50	F	BJP (λ)	0.8*	4.1	13.4	5 remission, s- λ
6	E.Y.	70	M	BJP (λ)	0.7*	(—)	900.0	15 amyloidosis, s- λ
7	N.T.	62	F	BJP (λ)	0.8*	4.0	40.0	35
8	S.N.	61	F	IgG (κ)	3.7	4.2	12.9	52 s- κ
9	H.E.	65	M	IgG (κ)	6.2	(—)	14.0	65 s- κ
10	W.T.	40	F	IgG (κ)	3.7	8.3	(—)	16
11	O.K.	48	F	IgG (κ)	1.0	2.7	(—)	40
12	F.M.	68	F	IgG (κ)	6.8	209.0	2.2	56 remission, s- κ
13	H.H.	36	F	IgG (κ)	3.7	120.0	20.0	42
14	K.M.	48	M	IgG (λ)	6.0	30.6	11.9	30 s- κ , s- λ
15	K.K.	77	M	IgG (λ)	2.8	(—)	9.3	20 gastric ca.
16	K.M.	68	M	IgG (λ)	2.5	3.8	(—)	47 remission
17	Y.M.	70	M	IgA (κ)	3.6	19.2	(—)	3 remission
18	T.E.	62	M	IgA (κ)	3.6	18.8	8.3	22 s- κ

† Myeloma cell # L-chain detected in serum.

Table 6 *Urinary L chains, serum M-protein and bone marrow plasma cell in patients with benign monoclonal gammopathy*

No.	Patient	Age	Sex	Serum M-Protein Type (g/dl)	Urinary L (mg/day)		Plasma cell (%)	Diagnosis
					κ -chain	λ -chain		
1	K.M.	72	M	IgG (κ)	2.8	6.2	5.0	3 polycythemia vera
2	K.T.	58	M	IgG (κ)	1.8	4.6	2.6	<2 essential M.G.*
3	F.G.	62	M	IgG (κ)	2.0	15.0	5.6	<2 essential M.G.*
4	O.O.	64	M	IgG (κ)	2.6	2.6	1.6	<2 allergic purpura
5	S.R.	58	M	IgG (λ)	1.3	(—)	6.0	<2 polycythemia vera
6	K.H.	70	M	IgA (λ)	2.2	9.2	370.0	5.6 essential M.G.*
7	F.M.	63	M	IgM (λ)	1.8	50.7	71.5	3 CLL
8	T.M.	53	M	IgM (λ)	1.1	13.2	(—)	<2 malignant lymphoma

* M. G.: monoclonal gammopathy.

BJP 型 MM においては尿中 BJP 量の排泄が多いほど骨髄中の形質細胞様骨髄腫細胞の比が高い傾向にあるが、このうち No. 6 は例外で、MM に伴う amyloidosis の著明な例であった。

治療との関係を見ると、BJP が高くても予後は必ずしも

悪くなく cyclophosphamide や melphalan などによく反応し、3 例に長期にわたる寛解がみられた。治療に伴う尿中 FL 鎖の変動をみると、疼痛の軽減、performance status の改善に先立って BJP の著明な減少がみられ、その場合 polyclonal な異型 FL 鎖も同時に減少を示した。

他方病態の悪化をみる場合には FL 鎖の排泄増加がみられ、これらのことから治療効果の指標となり得るものと推測された。

例示すると、Table 5 のごとく No. 1 (H.H.) 例においては初診時に胸痛、貧血を主訴として肺炎の併発を認め、BJP κ 鎖 52.8 mg/day, F λ 鎖 16.8 mg/day を示したが、melphalan 治療に伴い両鎖は陰性化し、7 年間寛解状態を維持している。また Fig. 5 に示す No. 4 (I.T.) 例は、当初背部痛、貧血、骨髄腫細胞 95% 以上を示し、尿 BJP λ 鎖 10,600 mg/day, polyclonal F κ 鎖 260 mg/day と多量の排泄を認めたが、prednisolone, melphalan 併用により自他覚所見の改善と共に尿中 F λ 鎖の著明な減少をきたし 220 mg/day となった (Table 5, Fig. 3 にはこの値を示した)。同時に F κ 鎖も減少を示した。

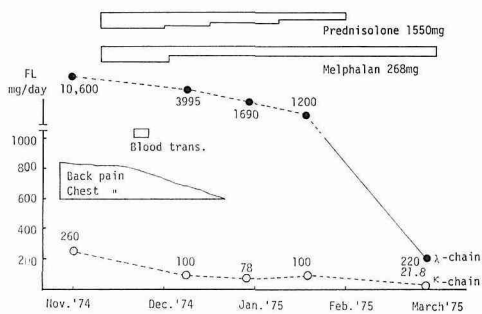


Fig. 5 Clinical course of case I.T., 52 M (BJP λ MM).

また IgG および IgA 型 MM で寛解が得られた例 (No. 12, 16, 17 など) では M 蛋白の減少に先だって FL 鎖の減少がみられ、その他の例でも FL 鎖の不変ないし増加は臨床経過に平行し、その間の関連性を裏づけた。

また FL 鎖は血中においても検出されることがあるが、異型 L 鎖は polyclonal であった。血中 FL 鎖が著明に高い場合にはしばしば腎機能障害が認められた (No. 2, 3, 4, 8, 9, 12 および 14)。今回観察した BMG には抗腫瘍剤は投与されていないが、FL 鎖の変動は少ない。しかし Table 6 の No. 6 (K.H.) 例では入院時血清 IgA (λ) 2.2 g/dl と高く、尿中 F λ 鎖 370 mg/day と著増を示し、骨髄中に 5.6% の異型形質細胞の出現をみ、いわゆる borderline case として経過を観察した。本例は特殊治療を施さないまま次第に F λ 鎖の減少をみ、これまでのところ一過性増加例と推定しているが、その後血清 IgA も 1.2 g/dl と減少し、骨髄中の形質細胞も成熟型 1.5% を数えるに止まり BMG と診断した。この場合にも FL 鎖の変動が M 蛋白に先立って認められた。

なお Table 6, Fig. 4 の No. 7 (F.M.) CLL (B cell

type) 例は、血中に IgM λ 型 M 蛋白があり、尿中に F κ , F λ 両鎖の増加がみられたが、F λ 鎖は BJP であった。しかしこれらの蛋白と白血病細胞との関係については十分な検討を施し得なかった。

3.3.2 悪性腫瘍について

3.3.2.1 癌について

癌 43 例について Hb 濃度, BUN, および血清 γ -globulin 値と FL 鎖との関係をみた成績を Table 7 に示した。

Hb 濃度 12 g/dl 以上群とそれ未満群とに分けると、後者に FL 鎖増加例が多い傾向がうかがわれた。また BUN 40 mg/dl を越える例はみられなかったで、一応 20 mg/dl 以上群と未満群に分けたが FL 鎖との関係は明らかではなかった。

著しい高 γ -globulin 血症例はみられなかったで、その分画比 (%) について比較した。 γ -globulin 20% 以上と未満の 2 群についてみると、FL 鎖の増加頻度は前者は 12 例中 8 例、後者は 31 例中 8 例である。これを 1.5 g/dl 以上群とそれ未満群に分けると、前者は 8 例中 6 例、後者は 35 例中 10 例で、いずれの場合にも γ -globulin 増加群で FL 鎖の増加頻度が高い傾向がみられた ($p < 0.05$)。

次に FL 鎖と癌の病期との関係をみたが明らかでなかった。しかし FL 鎖増加を示す例では肝転移が多く、貧血、CEA 増加、細胞性免疫能低下、感染症の合併などがみられ、骨髄像で軽度の形質細胞増多 (3~5%) が 3 例において認められた。

3.3.2.2 造血器腫瘍について

29 例について FL 鎖と Hb 濃度, BUN, および γ -globulin 値との関係をみたが、いずれの場合にも有意の関係を認めなかった (Table 7)。経過との関係をみると、治療前 FL 鎖増加を認めた AML 2 例, CML および B cell CLL 各 1 例について観察したが、化学療法により改善あるいは寛解に伴い FL 鎖の減少がみられ、また CML の 1 例で芽球転化時に FL 鎖の増加を認め、ある程度病象との関連性がうかがわれた。

3.3.3 SLE について

SLE 10 例について、 γ -globulin が 1.5 g/dl 以上 5 例とそれ未満 5 例に分けると、FL 鎖の増加は前者で 4 例、後者では 2 例であった。また腎症の著明な 5 例では 3 例に FL 鎖の増加がみられたが、BUN 77 mg/dl と増加を示す例では FL 鎖の増加はみられなかった。なお本群ではこの 1 例を除いて 9 例がいずれも BUN 20 mg/dl 未満を示した。

4 考 按

抗 FL 鎖血清を作り、SRID による尿中 FL 鎖の測定法

Table 7 Increase of urinary L-chain excretion and the laboratory results in patients with cancer, leukemia and malignant lymphoma

	No. of cases	Increase of		
		κ -chain	λ -chain	κ - or λ -chain or both
Cancer				
Hb \geq 12 g/dl	10	1	1	1
<12 g/dl	33	13	9	15
BUN \geq 20 mg/dl	10	3	4	4
<20 mg/dl	33	11	6	12
γ -glob \geq 20%	12	6	5	8*
<20%	31	8	5	8*
\geq 1.5 g/dl	8	5	3	6*
<1.5 g/dl	35	9	7	10*
Total	43	14	10	16
Leukemia and Malignant Lymphoma				
Hb \geq 12 g/dl	10	1	0	1
<12 g/dl	19	5	3	6
BUN \geq 20 mg/dl	9	1	2	2
<20 mg/dl	20	5	1	5
γ -glob \geq 20%	3	1	0	1
<20%	26	5	3	6
\geq 1.5 g/dl	4	1	0	1
<1.5 g/dl	25	5	3	6
Total	29	6	3	7

* p<0.05.

を検討して、その臨床応用を図った。まず正常対照群について加齢の影響を調べ、M蛋白血症、悪性腫瘍をはじめ2, 3の疾患において尿中FL鎖排泄量の変動とその臨床的意義を検討した。

まず尿中FL鎖の測定法について考案を加える。Dam-macco and Waldenström¹⁾は尿中のFL鎖を共存するwhole Ig, Fc様fragmentなどと分別測定する目的でL鎖のhidden antigenic determinantを利用した測定法を案出したが教室における検討によりその欠点を克服して臨床応用を可能にするため、正木・赤保内⁷⁾は広反応域を示す抗FL鎖血清の作製を図り、その特異性や反応特性についての検討をさきに報告した。

本研究において、F κ およびF λ 鎖のdimerを標準試料として用いるSRID法においては、10~80 mg/dlの範囲で測定が可能であった。尿中FL鎖にはmonomer, dimerさらにpolymerが混在し、さらにFc様鎖も存在し、Ig関連成分の分子の多様性^{8,9)}が知られており、特にmono-

merの測定に及ぼす影響が問題になる。そこでmonomerとdimerの標準曲線の差を検討した。尿中におけるmonomer:dimerの比についてPeterson and Berggård⁸⁾は1:3~4, Sölling¹⁰⁾は1:5~10としているが、今回40 mg/dlのBJP monomerとdimerを1:3に混合して、dimerのみの場合と比較したが、実測値の上では5.1%の増加を認めるに過ぎなかった。monomeric BJPが多量尿中に排泄される場合には一応この点を考慮に入れる必要があろう。

さらにL鎖のfragmentであるvariable half (V_L)およびconstant half (C_L)などの低分子蛋白も尿中に検出されている^{11,12)}が、その排泄量はdimerの約1/20とごく少量である。また尿の保存が適切であればIgからの共通抗原性を有するL鎖やそのfragmentの生成がみられないことを確かめた。しかしSolomon¹³⁾はステロイド治療中のMM患者の血液や尿中にはL鎖のC_L部より3~10個アミノ酸の多いfragmentが検出されると報告してい

るので、この点は今後検討すべき問題であろう。

いずれにしても、今回の測定条件下においては dimer により作った標準曲線を用いることと抗 FL 鎖血清が広反応域を有するとしても、個々の FL 鎖、特に BJP はわずかずつ反応性が異なる点⁷⁾は考慮に入れておく必要がある。

正常対照の尿中 FL 鎖の 1 日排泄量についてみると、それぞれ測定法は異なるが Vaughan *et al.*⁹⁾ は 1.0~6.8 mg/day, Peterson and Berggård⁸⁾ は 1.2~7.2 mg/day, Lindström *et al.*⁴⁾ は 0~50 mg/day, Waldmann *et al.*¹⁴⁾ は 0.04 mg/kg/day とし、最近 RIA 法による Sölling¹⁰⁾ の成績では F κ 鎖 3.2 mg/day (1.4 mg~5.7 mg/day), F λ 鎖 1.1 mg/day (0.6 mg~1.9 mg/day) と述べており、著者らの成績では F κ 鎖 4.3 \pm 3.6 mg/day, F λ 鎖 0.9 \pm 1.6 mg/day とほぼ類似した値を得た。これにより 2 σ 域を求めると F κ 鎖 11.5 mg/day, F λ 鎖 4.1 mg/day が上限となるからそれ以上を増加と判定した。

著者らの成績では男女共に高年者において F κ 鎖が増加する傾向があり、対照群全体では F κ 鎖が男子でより高値であった。

尿中 κ/λ 比について Vaughan *et al.*⁹⁾ は 3.2, Peterson and Berggård⁸⁾, Sölling¹⁰⁾ はともに 2.9 と述べ、血清のそれが 2.0~1.2 であるのに比較して明らかに κ 優位であるが、著者らの成績から推算すると 4.8 となりかなり高い。

この κ 優位性については Skvaril *et al.*¹⁵⁾ のようにその原因を κ 鎖の合成に求める考えと、Solomon and McLaughlin¹²⁾ のように κ 型 Ig が λ 型 Ig よりも分解され易いことから、異化により説明しようとする立場がある。

今回 F κ 鎖排泄量に性差がみられた点はいかなる理由によるものか判然としないが、老化に伴う増加現象については尿中排泄量からみれば一応合成亢進とみるのが妥当かも知れない。この点は老化に伴う血清 Ig の増加、M 蛋白血症および自己抗体の出現頻度の増加^{16,17)}とも関連する現象と考えられ、尿中 FL 鎖の増加は免疫組織の老化を反映しはせぬかと推測される。

さて M 蛋白血症の場合、尿中に同型 FL 鎖の増加が著しい。これは IEP により monoclonal な性状を示し BJP と同定された。尿中 BJP は BJP 型 MM で特に多量排泄されるが、他の Ig 型では BJP を随伴しない場合もあった。しかし本法は比較的鋭敏に BJP を Ig と分別して検出でき、かつ定量もできるので、かかる場合の BJP の検出法としては利用価値が大きい。

従来 BJP 陰性と言われていた MM 例でも、この方法によってかなり Ig+BJP 合併型が発見され、その頻度が高

まることが予想される。また BJP の変動は MM の臨床像と密接に関連するから治療・予後判定の指標に役立てることができ、特に BJP の減少がしばしば M 蛋白の変動に先行してみられることが注目された。また初期の MM 例と、BMG との鑑別が難しい borderline case については FL 鎖の変動が診断上参考になるが、慎重な判断が必要と考えられる。

Dammacco and Waldenström¹⁾ は尿中 FL 鎖の排泄量により MM と BMG との鑑別が可能としたが、今回の成績からすれば必ずしも容易ではない。BMG はその基礎疾患や成因によりいくつかの病型に分類される^{16,18)}が、リンパ網内系腫瘍に随伴する M 蛋白血症 (第 1 群)、慢性感染症や抗原刺激状態と関連するもの (第 2 群)、抗体産生組織の病変とは関係がない場合 (第 3 群) に大別できる。FL 鎖はその病型によっては MM に相当する程度の増加がみられるし、MM でも FL 鎖が極めて低い例があるゆえ、鑑別診断のためには経過に伴う FL 鎖の変動をみる必要があるであろう。

本研究上の知見で注目すべきことは、BJP の増加のほか M 蛋白の L 鎖型と異なる異型 FL 鎖が増加する場合があります。それが polyclonal な性状を示す点である。従来 M 蛋白血症のさいの尿中 L 鎖については前者のみが強調されているが、BJP 型 MM においてさえ、異型 FL 鎖が増加することが明らかとなった。この由来については不詳であるが、Ig の合成異常面から推測すると、BJP が過剰に産生される病態では産生細胞において H 鎖と L 鎖の合成に不均衡が生じて^{19,20)} H 鎖の合成が抑制される可能性が考えられており、同様の機構が異型 L 鎖を合成する細胞にもみられるのかもしれない。このことは、MM において正常 Ig 合成の抑制をみることに関連しようから、その産生細胞レベルでの追求も必要であろう。

次に悪性腫瘍およびその他の疾患における成績について考察する。今回の成績は、癌においては F κ および F λ 鎖の増加がみられ、造血器腫瘍群では F λ 鎖の増加がみられた。この所見は Lindström *et al.*⁴⁾ が CML、悪性リンパ腫において κ 鎖の著増を認め、 κ 優位の特殊性を主張している点とやや異なる。著者らの成績では、癌を含めて全般的に κ 優位ではあるが、疾患特異性を認めるまでには至らなかった。むしろ著者らが注目したいことは、悪性腫瘍では F κ あるいは F λ 鎖の一方が著増する場合があることで、これらはいずれも IEP 上 polyclonal な性状を示したが、悪性腫瘍における Ig 代謝異常の一面を示すものと推測される。

むしろ Ig 代謝異常といっても多要因の関与を考えねばならないが、骨髄腫のみならず、広くリンパ増殖性疾

患^{21,22)}や免疫不全症^{23,24)}のように、Ig 産生組織の病変を本態とする疾患ではその合成・異化に異常が生じて κ 鎖または λ 鎖の異常が現れる可能性が指摘されている。今回の悪性リンパ腫およびリンパ性白血病症例については例数も少なく一定の傾向を見出し難いが、M 蛋白血症を伴う B 細胞性 CLL およびリンパ肉腫例において FL 鎖の著増を認めた点は、M 蛋白の出現をみる変化との間の関連性を推測させた。リンパ性白血病や悪性リンパ腫では、腫瘍細胞の分化と monoclonal Ig の性格をもつ表面 Ig 産生との間が問題にされている^{25,26)}が、さらに FL 鎖との関連性においても検討の余地があるかもしれない。

次に癌での尿中 FL 鎖の増加機序を臨床像との対比成績から考察する。骨髄腫における血中 FL 鎖の増加については、赤保内²⁷⁾が報告したように L 鎖の代謝遅延をもたらす腎機能障害との関連性を考えるべきであろう。しかし今回は癌、その他の疾患での尿中 FL 鎖増加と腎機能障害との関係は明らかでなく、むしろ高 γ -globulin 血症との関係を示唆する成績が得られた。

癌における高 γ -globulin 血症の成因は多様であるが、今回は胃、腸、胆道、肝癌などの肝転移による場合や、原発性肝癌に随伴する肝硬変症、あるいは感染症の合併などが関係することが推定された。少数例ではあるが、骨髄像に軽度の形質細胞増多を確認したことは何らかの抗原感作が起こっていることを推測させるし、さらに担癌生体には免疫調節機序の異常が加わって κ あるいは λ 鎖の合成に不均衡ないしは産生異常を招くことが考えられる。

また癌患者において抗平滑筋抗体など自己抗体産生²⁸⁾も指摘されているし、M 蛋白そのものの出現については、Hosley²⁹⁾は癌での頻度が高くその機序について注目している。それには反論³⁰⁾もあるが、Williams *et al.*³¹⁾や Görny and Zeromski³²⁾は癌の局所において M 蛋白の産生がみられることを報告している。今回は血中に M 蛋白を認めた例は含まれていないが、FL 鎖の増加には polyclonal な Ig 応答との間にも密接な関連性が推測された。

なお、自己免疫疾患の代表例として SLE での FL 鎖の変化をみたが、年齢相応の成人対照群に比較して明らかに FL 鎖の増加が認められた。この場合にも polyclonal な高 Ig 血症との関連性がうかがわれたが、今後は自己免疫病変や担癌における免疫調節異常との関連において L 鎖異常を生ずる機序の追究が必要と言えよう

5 結 論

抗 FL 鎖血清を作り、SRID 法による尿中 FL 鎖測定法を吟味してその臨床応用を図り、M 蛋白血症および悪性腫瘍を中心とする各種病態における尿中 FL 鎖の変動を調べ

て次の成績を得た。

(1) F κ 鎖および F λ 鎖の測定には両者の dimer を標準試料として用い、10~80 mg/dl の範囲で満足すべき測定結果が得られた。この場合 monomer の影響は尿中の monomer/dimer 比が 1/3 以下であるため、実測上の誤差は少なく 5.1% 以下と考えられた。

(2) 正常人の FL 鎖排泄量は平均 F κ 鎖 4.3 mg/day, F λ 鎖 0.9 mg/day, κ/λ 比は 4.8 と血清に比べ κ -dominant の傾向を示した。

(3) 年齢別にみると、F κ 鎖の尿中排泄は高年者で高いが、F λ 鎖については加齢の影響は著明でなかった。性別でみると、対照全体として F κ 鎖が男でより高い。

(4) M 蛋白血症では血中 M 蛋白の L 鎖型と同型の FL 鎖の尿中排泄増加がみられ、これは BJP と同定された。またその変動を本法で測定することは MM と BMG の鑑別診断上、あるいは MM の治療指針として有用である。同時にしばしば血中 M 蛋白の L 鎖型と異なる FL 鎖の尿中排泄増加が認められたが、この FL 鎖は IEP 上 polyclonal であることを確かめた。

(5) 悪性腫瘍患者では polyclonal FL 鎖の尿中排泄増加が認められたが、がんの種類による特徴は認められなかった。しかし症例によっては F κ 鎖または F λ 鎖どちらか一方の著明な尿中排泄増加が認められ、Ig 合成の不均衡が推測された。

(6) SLE では尿中 FL 鎖の軽度の排泄増加が認められた。

(7) 尿中 FL 鎖と臨床像との対比により、その増加要因の 1 つとして高 γ -globulin 血症との関係が推測された。

以上より、M 蛋白血症、悪性腫瘍を主とする尿中 FL 鎖の増加機序については、主として Ig 合成異常と、その背景にある免疫調節機構の変化の面が関連するものと考えこれに考察を加えた。

(本研究は北海道老年医学研究振興会からの補助により行われた。赤保内良和講師、正本章二博士のご協力に感謝する)

文 献

1. Dammacco, F. and Waldenström, J.: Serum and urine light chain levels in benign monoclonal gammopathies, multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Exp. Immunol. 3, 911-921 (1968).
2. Dammacco, F. and Waldenström, J.: Bence-Jones proteinuria in benign monoclonal gammopathies. Incidence and characteristics.

- Acta Med. Scand. **184**, 403-409 (1968).
3. Lindström, F. D., Williams, R. C. Jr., Swaim, W. R. and Freier, E. F.: Urinary light-chain excretion in myeloma and other disorders—an evaluation of the Bence Jones test. *J. Lab. Clin. Med.* **71**, 812-825 (1968).
 4. Lindström, F. D., Williams, R. C. Jr. and Theologides, A.: Urinary light chain excretion in leukemia and lymphoma. *Clin. Exp. Immunol.* **5**, 83-90 (1969).
 5. Lindström, F. D., Williams, R. C. Jr. and Theologides, A.: Urinary immunoglobulins in patients with cancer. *Scand. J. Haematol.* **7**, 383-388 (1970).
 6. 赤保内良和, 谷内 昭: 免疫グロブリン遊離 L 鎖の測定法—単純放射状免疫拡散法 (Mancini). 日本免疫学会編集: 免疫実験操作法. II, 393-398, 日本免疫学会金沢事務所, 金沢 (1972).
 7. 正本章二, 赤保内良和: 遊離 Light Chain の Hidden antigenic determinant に関する研究. *札幌医誌* **48**, 225-235 (1979).
 8. Peterson, P. A. and Berggård, I.: Urinary immunoglobulin components in normal, tubular, and glomerular proteinuria: Quantities and characteristics of free light chains, IgG, IgA, and Fc γ fragment. *Europ. J. Clin. Invest.* **1**, 255-264 (1971).
 9. Vaughan, J. H., Jacox, R. F. and Gray, B. A.: Light and heavy chain components of gamma-globulins in urines of normal persons and patients with agammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* **46**, 266-279 (1967).
 10. Söiling, K.: Free light chains of immunoglobulins in normal serum and urine determined by radioimmunoassay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **35**, 407-412 (1975).
 11. Karlsson, F. A., Peterson, P. A. and Berggård, I.: Properties of halves of immunoglobulin light chains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **64**, 1257-1263 (1969).
 12. Solomon, A. and McLaughlin, C. L.: Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins. I. Formation and characterization of amino-terminal (variable) and carboxyl-terminal (constant) halves. *J. Biol. Chem.* **244**, 3393-3404 (1969).
 13. Solomon, A.: Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. XV. Effect of corticosteroids on synthesis and excretion of Bence-Jones protein. *J. Clin. Invest.* **61**, 97-108 (1978).
 14. Waldmann, T. A., Strober, W. and Mogielnicki, R. P.: The renal handling of low molecular proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J. Clin. Invest.* **51**, 2162-2174 (1972).
 15. Skvaril, F., Barandun, S., Morell, A., Kuffer, F. and Probst, M.: Imbalance of κ/λ immunoglobulin light chain ratio in normal individuals and in immunodeficient patients. In: *Protides of Biological Fluids*. ed. by H. Peeters, Vol. **23**, 415-420, Pergamon, Oxford (1976).
 16. 河合 忠: 良性 M 蛋白血症. 畔柳武雄, 大高裕一, 松橋直編集: 免疫学叢書. 11. 免疫グロブリン病. 143-177, 医学書院, 東京 (1971).
 17. Rowley, M. J., Buchanan, H. and Mackay, I. R.: Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens. *Lancet* **2**, 24-26 (1968).
 18. Michaux, J. L. and Heremans, J. F.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. A classification of diseases associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins. *Am. J. Med.* **46**, 562-579 (1969).
 19. Zolla, S., Buxbaum, J., Franklin, E. C. and Scharff, M. D.: Synthesis and assembly of immunoglobulins by malignant human plasmacytes. I. Myelomas producing γ -chains and light chains. *J. Exp. Med.* **132**, 148-162 (1970).
 20. Hammerton, K., Cooper, D. A., Duckett, M. and Penny, R.: Biosynthesis of immunoglobulin in human immunoproliferative diseases. I. Kinetics of synthesis and secretion of immunoglobulin and protein by bone marrow cell in myeloma. *J. Immunol.* **121**, 409-417 (1978).
 21. 今村幸雄: 悪性リンパ腫と免疫グロブリン. 畔柳武雄, 大高裕一, 松橋直編集: 免疫学叢書. 11. 免疫グロブリン病. 291-328, 医学書院, 東京 (1971).
 22. 谷内 昭, 赤保内良和, 坂本真一, 和田武雄, 森 道夫: 高 IgE 血症を伴った免疫グロブリンフラグメント病の 1 例. *臨床血液* **15**, 1238-1247 (1974).
 23. Bernier, G. H., Gunderman, J. R. and Ruymann, F. D.: Kappa chain deficiency. *Blood* **40**, 795-805 (1970).
 24. Barandun, S., Morell, A., Skvaril, F. and Oberdorfer, A.: Deficiency of κ - or λ -type immunoglobulins. *Blood* **47**, 79-89 (1976).
 25. Preud'homme, J. L. and Seligmann, M.: Surface bound immunoglobulins as a cell marker in

- human lymphoproliferative diseases. *Blood* **40**, 777-794 (1972).
26. Aisenberg, A. C., Bloch, K. J. and Long, J. C.: Cell-surface immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia and allied disorders. *Am. J. Med.* **55**, 184-191 (1973).
27. 赤保内良和: Dys- および paraproteinemia 病態における免疫 globulin L 鎖 polypeptide の代謝に関する研究. 札幌医誌 **38**, 149-162 (1970).
28. Whitehouse J. M. A. and Holborow, E. J.: Smooth muscle antibody in malignant diseases. *Brit. Med. J.* **4**, 511-513 (1971).
29. Hosley, H. F.: M-proteins, plasmacytosis and cancer. *Cancer* **20**, 295-307 (1967).
30. Alexanian, R. and Migliore, P. J.: Monoclonal gammopathy in human neoplasia. *Cancer* **21**, 295-307 (1968).
31. Williams, R. C. Jr., Bailly, R. C. and Howe, R. B.: Studies of "Benign" serum M-components. *Am. J. Med. Sci.* **257**, 275-293 (1969).
32. Görny, M. K. and Zeromski, J.: Local monoclonal immunoglobulin production in cancer patient. *Experientia* **31**, 238-239 (1975).