

# 多発性骨髄腫

国立病院機構岡山医療センター 血液内科

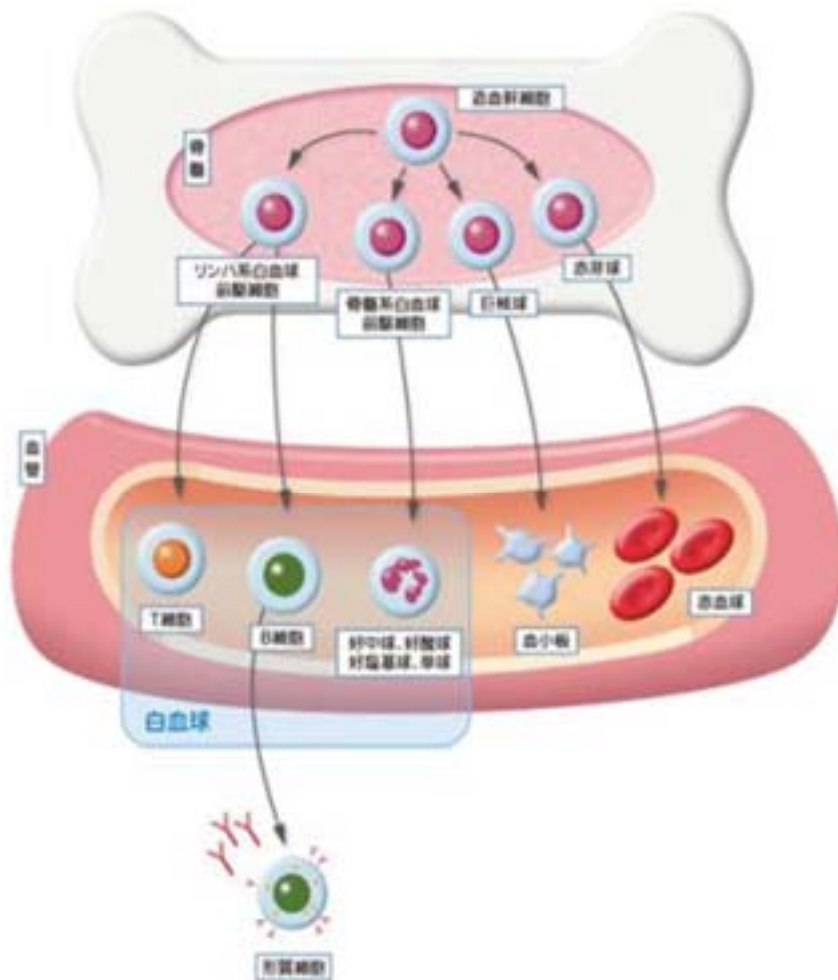
角南一貴

# 多発性骨髄腫の基本理解

# 「造血幹細胞」から造られる血液細胞

■ 血液細胞は骨髄で造られます。

骨髄中の「造血幹細胞」がさまざまな種類の血液細胞に分化・成熟し、おのこの役割を果たします。

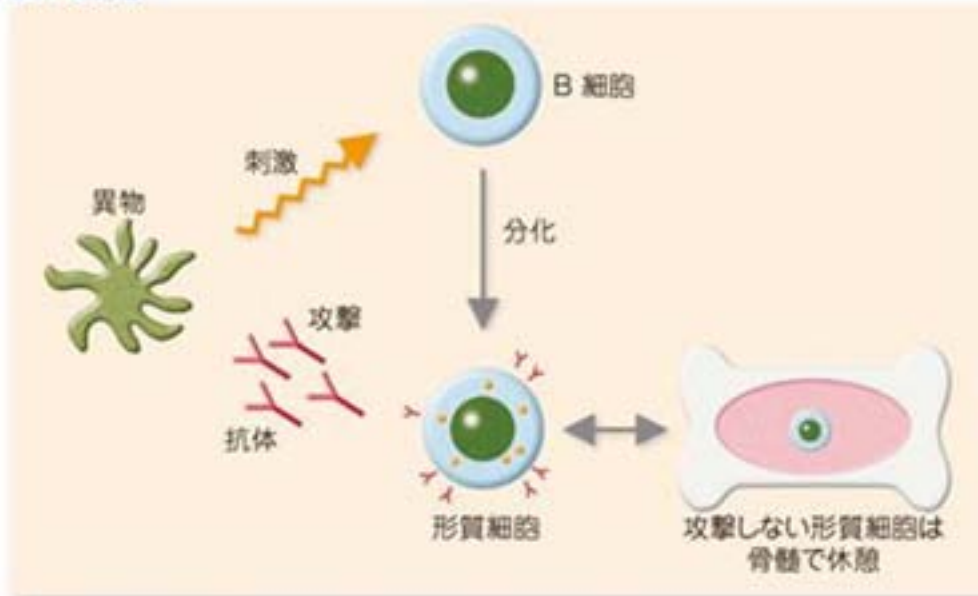


血液細胞の種類	血液細胞のはたらき
赤血球	酸素を肺から臓器へ運びます。
血小板	ケガした時などに止血します。
白血球(好中球、B細胞、T細胞など)	侵入してきた異物からからだを守ります。

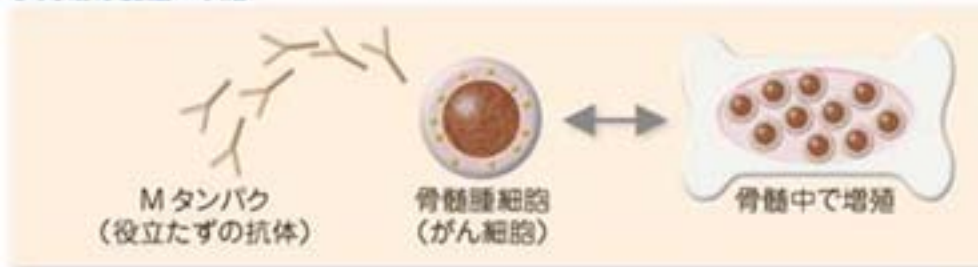
# B細胞のはたらきと多発性骨髄腫

■異物が体内に侵入すると、リンパ球のひとつ「B細胞」は刺激を受けて「形質細胞」に分化します。形質細胞は「抗体」というタンパク質を作り、異物からからだを守るはたらきをしています。

正常な状態



多発性骨髄腫の状態



■形質細胞が「がん」になった病気が「多発性骨髄腫」です。多発性骨髄腫では、がん化した形質細胞(骨髄腫細胞)が役立たずの抗体「Mタンパク」を大量に作ったり、骨髄中で異常に増殖するようになります。「多発性骨髄腫」という名前は、からだのいろいろな部位の骨髄で増殖することによって由来します。

# 多発性骨髄腫の特徴

## ■疫学

高齢者に多く、人口10万人あたり、2～3人が発症  
がん全体の1%、血液がんの10%を占める

## ■造血障害

骨髄腫細胞が骨髄を占領することによる

- 貧血症状(だるさ、息切れ、動悸など)
- 出血症状(青あざ、鼻血など)

## ■M蛋白による障害

臓器に貯まったり、血液をドロドロにする

- 腎障害(むくみ、尿量減少など)
- 過粘稠症候群(頭痛、視力障害など)

## ■骨破壊

骨髄腫細胞による骨破壊

- 骨痛、骨折
- 血中のカルシウムが増加  
意識障害(頭がボーとするなど)、腎障害

# 多発性骨髄腫の診断に必要な検査

## ■ 基礎的な検査

### ● 血液検査(検査する代表的な項目)

血清蛋白分画および免疫電気泳動(免疫固定法)

総蛋白、アルブミン: 血液中の蛋白量

CBC: 貧血の状態

血清BUNおよびクレアチニン: 腎障害の程度

血清カルシウム: 骨から溶けだしているカルシウム量

$\beta$  2ミクログロブリン: 骨髄腫細胞の活動

フリーライトチェーン(保険未承認)

### ● 尿検査

尿中のM蛋白(BJ蛋白)

### ● 全身骨X線写真

骨融解状態を調べる

## ■ 確定診断と重症度判定のための検査

### ● 骨髄検査

骨髄腫細胞の数、表面抗原解析、染色体検査(G-banding、FISH)

### ● CT・MRI

骨の中や体内に腫瘍病変がないかどうか詳しく調べる

# 多発性骨髄腫の診断基準

- 多発性骨髄腫の診断には、主に2つの基準が使用されています。
  - Southwest Oncology Group(SWOG)の基準
  - International Myeloma Working Group(IMWG)の基準

最近ではIMWGの基準を使用することが多い。

- 意義不明なM蛋白血症(MGUS): 症状も骨髄腫細胞も増加なし
- 無症候性骨髄腫: 症状も臓器障害もみられないが骨髄腫細胞が増加
  
- 症候性骨髄腫: 症状および臓器障害あり
- 非分泌型骨髄腫: M蛋白を産生しないもの
  
- 骨の孤立性形質細胞腫: 骨の中に一カ所のみ病変があるもの
- 髓外性形質細胞腫: 骨以外に腫瘤形成したもの
- 多発性孤立性形質細胞腫: 一カ所以上腫瘤形成があるもの
  
- 形質細胞白血病: 末梢血に骨髄腫細胞が多く出現したもの

## 多発性骨髄腫の重症度(ステージ)

■重症度(ステージ)とは、病気がどのくらい進行しているかを示し、予後を予測する指標です。下記の分類が用いられています。

- Durie & Salmon病期分類

ヘモグロビン、血清カルシウム、骨病変、M蛋白量で規定  
I ~ III期、腎障害の有無でA, Bに分類

- 国際病期分類(ISS)

血清アルブミンと血清 $\beta$ 2ミクログロブリンで規定  
I ~ III期に分類  
最近はこの分類がよく使われる

# 多発性骨髄腫の標準治療

—日本における標準治療—

# 多発性骨髄腫の治療適応

IMWGの分類で

■ MGUS

■ 無症候性骨髄腫

■ 症候性骨髄腫

} 無治療で経過観察

→ 治療

# 多発性骨髄腫治療の目的と方法

## ■ 骨髄腫細胞の数を減らすための治療

### ● 化学療法

骨髄腫細胞を殺したり、増殖を抑える

### ● 化学療法以外の薬物療法

化学療法とは異なる作用を持つ薬で骨髄腫細胞を殺したり、増殖を抑える。

### ● 造血幹細胞移植

大量の化学療法で骨髄腫細胞を殺した後、ダメージを受けた骨髄に造血幹細胞を移植する。

## ■ 骨の症状を抑えるための治療

### ● ビホスホネート療法：骨病変の進行を抑える

### ● 放射線療法：痛みを緩和、骨折の予防

### ● 手術：骨折の治療、神経圧迫症状の除去

### ● 鎮痛薬：痛みを緩和

# 標準的化学療法の種類

## ■ 主な多剤併用療法と使う薬

- 使う薬の組み合わせによって、いろいろな多剤併用療法があります。
- MP（メルファラン、プレドニゾン）
- VAD（ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメサゾン）
- MCNU-VMP（ラニムスチン、ビンデシン、メルファラン、プレドニゾン）
- ROAD（ラニムスチン、ビンクリスチン、メルファラン、デキサメサゾン）
- C-weekly P（シクロフォスファミド、プレドニゾン）

# 化学療法による副作用

■ 化学療法の副作用は、現れる時期がある程度予測できますので、対策をとることができます。

副作用	おおよその発現時期	発現しやすさ		対処法
		MP療法	VAD療法	
吐き気、嘔吐	治療開始日 ～2・3日目	○	○	吐き気止めの投与
高血糖・糖尿病	治療開始日 ～7日目	患者自身または家族が 高血糖・糖尿病の場合 ○		食事療法、 インスリン投与など
口内炎	1～2週目	△	△	うがい、口を氷で冷やす、 痛み止めの投与
下痢	1～2週目		△	食事の工夫、 下痢止めの投与
骨髄抑制 (P22参照)	2～3週目	○	○	輸血、“顆粒球コロニー 刺激因子”(G-CSF)や 抗菌剤の投与など
神経障害 (しびれ、 感覚異常など)	2～4週目		○	ビタミンB <sub>12</sub> の投与、 くすりの中止など
便秘	2～4週目		○	食事の工夫、下剤の投与
脱毛	2～4週目	△	○	かつらなどの利用
心障害*	数ヵ月目		△	他のくすりへの変更、 くすりの減量や中止

\*まれにしか生じませんが、たいへん危険な副作用です



# 化学療法以外の薬物療法

## ■日本で保険診療として使用できる薬

### ●インターフェロン

からだの免疫反応を利用して骨髄腫の働きを抑える。  
最近はあまり使用されていない。

### ●ベルケイド

プロテアソームという酵素の働きを抑えて骨髄腫の働きを抑える。再発・難治性の症例のみ使用できる。

### ●サリドマイド

血管を新しく作る作用を抑えたり、からだの免疫反応を利用して骨髄腫の働きを抑える。

## ■日本で保険診療として使用できない薬

### ●レナリドマイド

サリドマイドの誘導体(サリドマイドに似た薬)

# 造血幹細胞移植①

- 自家造血幹細胞移植→自分の幹細胞を利用して移植

骨髄腫を殺す作用は移植前に行う大量抗癌剤や放射線療法のみ。移植の意義は大量抗癌剤や放射線療法による骨髄破壊による造血機能低下を回復させるため。

現在では自家末梢血幹細胞移植が主流である。

自家末梢血幹細胞移植は65歳以下の若年者に関しては、標準治療として認識されている。

## 造血幹細胞移植②

- 同種造血幹細胞移植→自分以外の幹細胞を利用して移植

骨髄腫を殺す作用は移植前の大量抗癌剤、放射線療法および移植された細胞(リンパ球)による。

1. 同種骨髄移植
2. 同種末梢血幹細胞移植
3. 臍帯血移植

同種造血幹細胞移植の中に、骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植(ミニ移植)がある。同種造血幹細胞移植に関しては、まだ十分な結論がでていない。(研究的治療)

# 自家造血幹細胞移植

## ■ 自家造血幹細胞移植のねらい

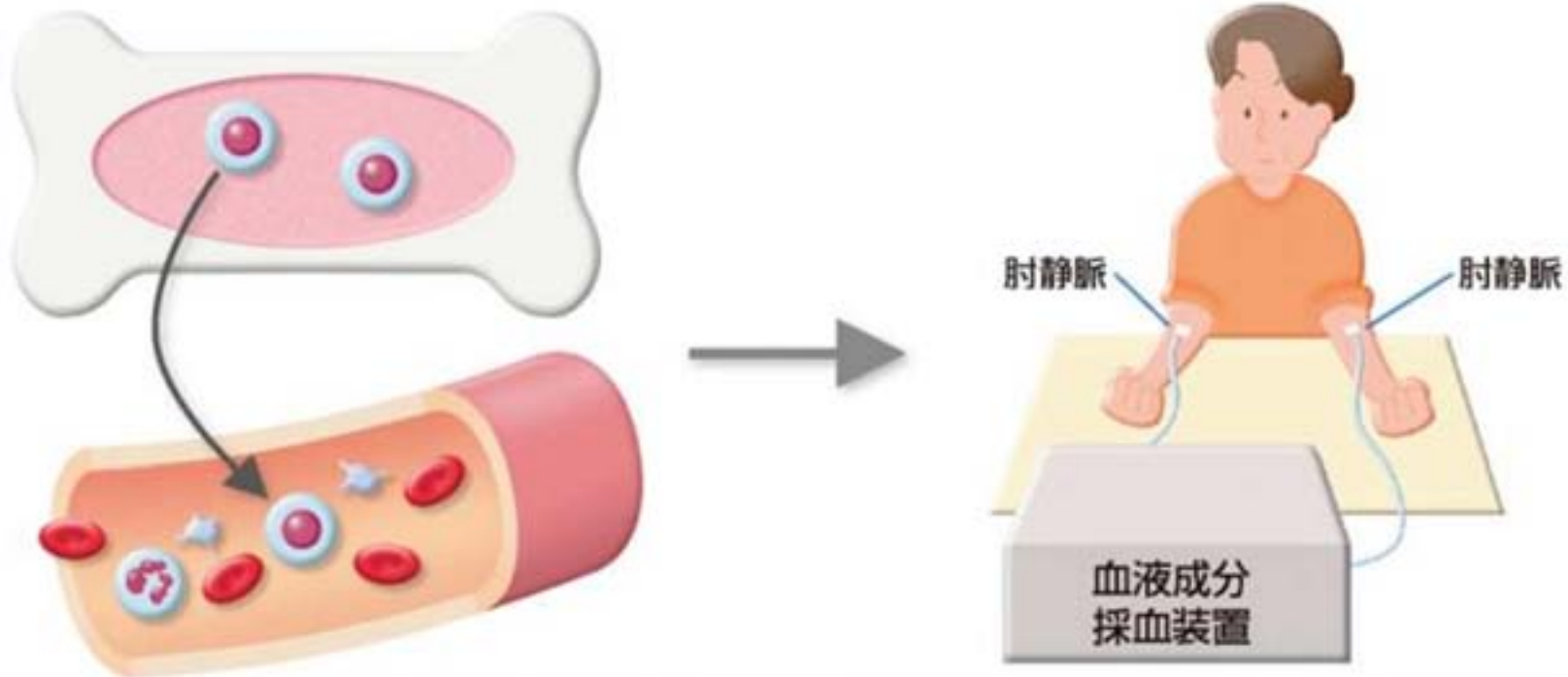
- 最近はほとんど末梢血幹細胞移植です。
- 大量の化学療法でより多くの骨髄腫細胞を殺すと、同時に骨髄中の正常な造血幹細胞も死んでしまいます。

そこで、事前に自分の造血幹細胞を採取しておき、大量化学療法の後で再び体内に戻して、造血機能を回復させます。

メリット	デメリット
<ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の化学療法に比べて効果が高く、長く続きます。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 65歳以下で臓器障害がない場合のみ可能。</li><li>• 免疫力が著しく低下するため、治療後数週間は無菌室で生活します。</li></ul>

# 自家末梢血幹細胞移植を理解するために(1)

## ■造血幹細胞の採取方法



化学療法と一緒に、血液細胞を造るくすりを投与すると、造血幹細胞が骨髓から血液中に出ってきます。

静脈から血液を取り出して造血幹細胞を採取し、残りはからだに戻します。  
1回3時間程度、1～3回連日で採取し、凍結しておきます。

# 自家末梢血幹細胞移植を理解するために(2)

## ■ 自家末梢血幹細胞移植のながれ

大量化学療法



造血幹細胞の生着を待つ

※からだの免疫力がほとんどない状態なので、感染などしないよう無菌室で厳重に管理します。

2~3週

造血幹細胞移植



あらかじめ採取した造血幹細胞をからだに戻します。

造血幹細胞の生着



# サルベージ療法

■ 初回治療に効果がなかった場合に用いられる治療。  
日本語では「救援療法」と呼ばれている。実際の臨床では下記の治療が用いられている。

- 初回治療で使用しなかった化学療法  
例：MP→VAD
- サリドマイド
- ベルケイド
- レナリドマイド（日本では保険未承認）

外国ではサリドマイドやベルケイドを初回治療として使用している施設がある。レナリドマイドは初回治療に用いる臨床試験が行われている。

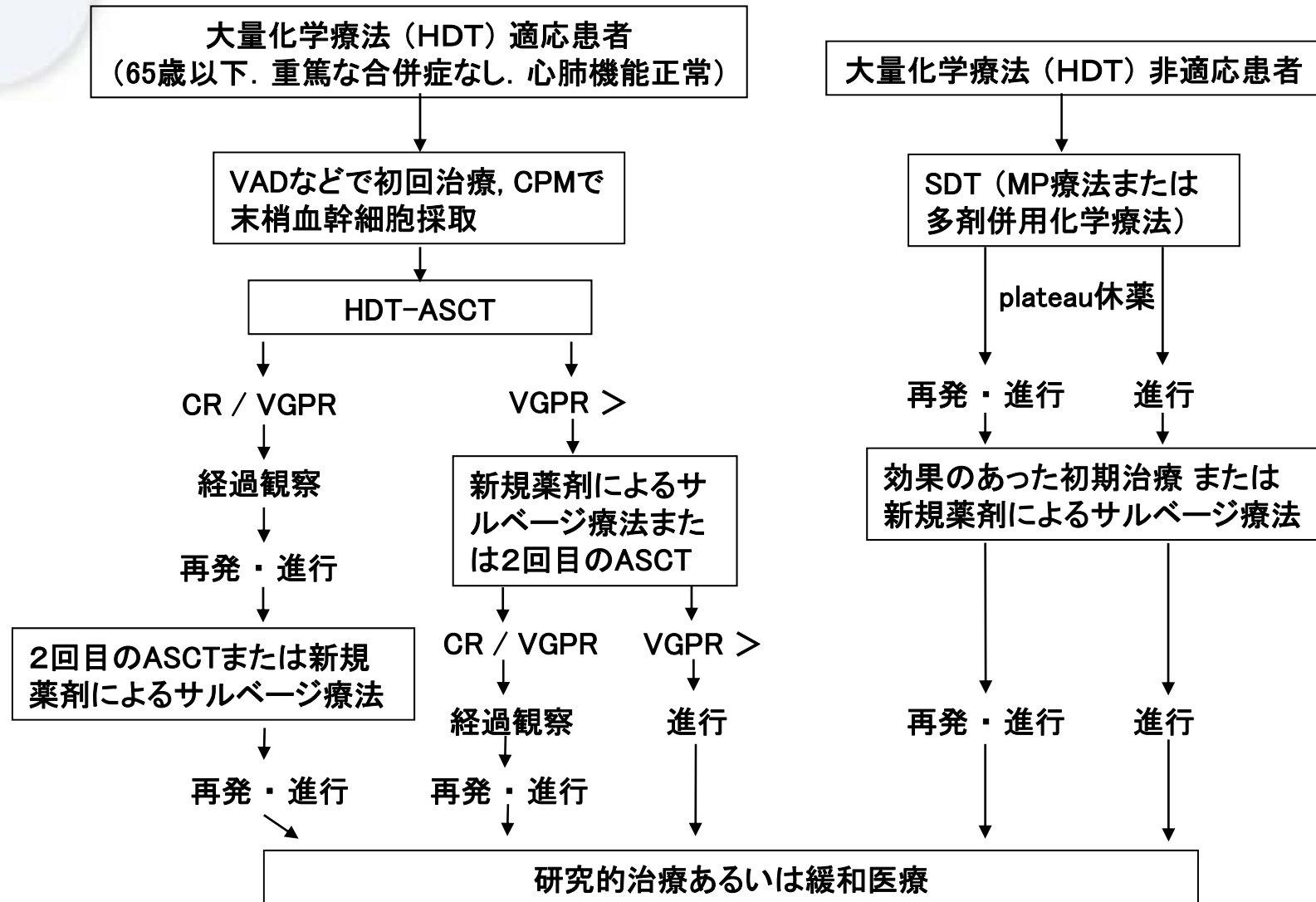
# 治療効果判定基準

## ■IMWGの基準

- CR(完全寛解)→M蛋白が消失、骨髄腫細胞も消失。
- VGPR(非常によい部分寛解)→M蛋白量が90%以上減少
- PR(部分寛解)→M蛋白が50~90%減少。
- SD(不変)→M蛋白が変化しない。
- PD(増悪)→M蛋白が増加。

奏効率とはCR+VGPR+PRのことをいう。今までの標準治療であればCR+VGPRは1%くらい。新規薬剤による治療および自家移植治療であれば、CR+VGPRは40%くらいに向上している。

# 症候性多発性骨髄腫の治療のフローチャート



## 骨病変について

### ■ 骨痛

骨髄腫細胞は骨の中心部にある骨髄で増えますが、周りの骨を破壊しながら増え続けるため、腰、背中、肋骨など全身のいたるところの骨に痛みを生じることがあります。

### ■ 骨折

病気が進行すると骨がもろく折れやすくなり、背骨（脊椎骨）がつぶれて（圧迫骨折）背が低くなったり、手足の骨が折れたりすることがあります。

# 骨髓腫の骨病変(骨X線・腰椎MRI)



# 骨の症状を抑える治療法

## ■骨の状態にあわせて治療法を選びます。

### ビスホスホネート療法 (ゾレドロン酸)



骨をこわれにくくし、骨に関する症状を出にくくします。

#### <治療のしかた>

- ・外来で治療が可能です。
- ・3～4週ごとに1回くすりを点滴します。1回の点滴に最短でも15分を要します。
- ・腎臓の機能が落ちている時は、くすりの量を減らす場合があります。

### 手術



骨がもろくなっている部位や、骨折部位を補強・治療します。脊髄圧迫によりマヒが起きている場合も、手術で治療することがあります。

#### <治療のしかた>

- ・入院して治療します。
- ・もろくなったり骨折した部位によって治療方法は異なります。

### 放射線治療



骨折の予防や脊髄圧迫によるマヒの治療、痛みの軽減などに効果があります。

#### <治療のしかた>

- ・外来で治療が可能です。
- ・数週間かけて、少しずつ病変部位に放射線を照射します。

### 鎮痛薬 (麻薬製剤を含む)



痛みのもとになる物質が作られるのを抑えたり、痛みの信号が脳に伝わるのを抑えます。

#### <治療のしかた>

- ・鎮痛薬の多くは飲み薬や貼り薬、坐薬などで、外来で治療が可能です。
- ・痛みの強さに応じてくすりの種類を選びます。
- ・腎臓が悪い場合にはNSAIDsと呼ばれる鎮痛薬はつかうことができません。

## ビスホスホネート治療

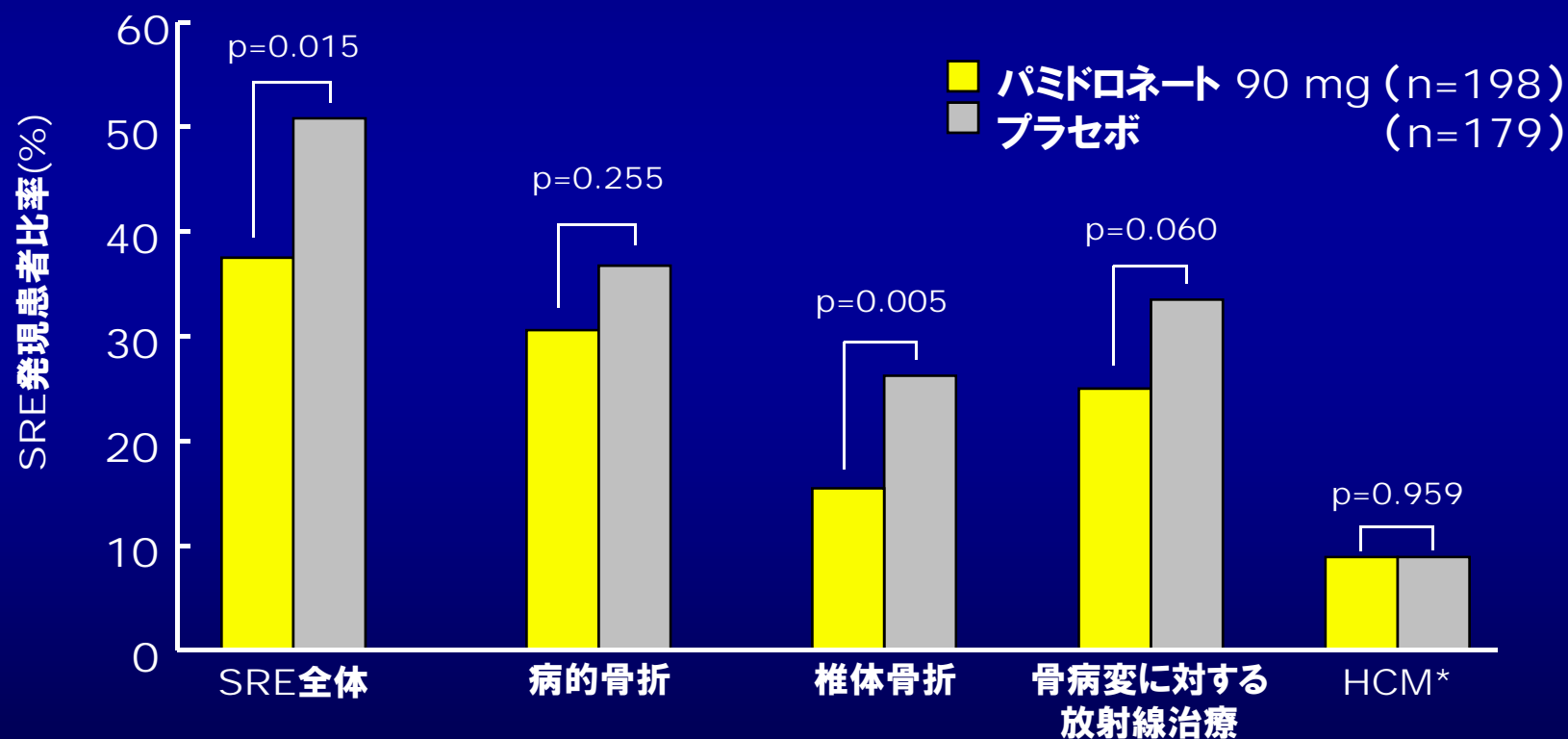
■ 下記の薬が有効であることが証明されている。

- クロドロネート\*
- パミドロネート(アレディア) 静注\*
- ゴレドロン酸(ゾメタ) 静注

クロドロネートは本邦未発売であり、パミドロネートは未承認であるため、現状ではゴレドロン酸を使用することとなります。

# 多発性骨髄腫による骨病変に対する臨床成績(パミドロネート 90mg)

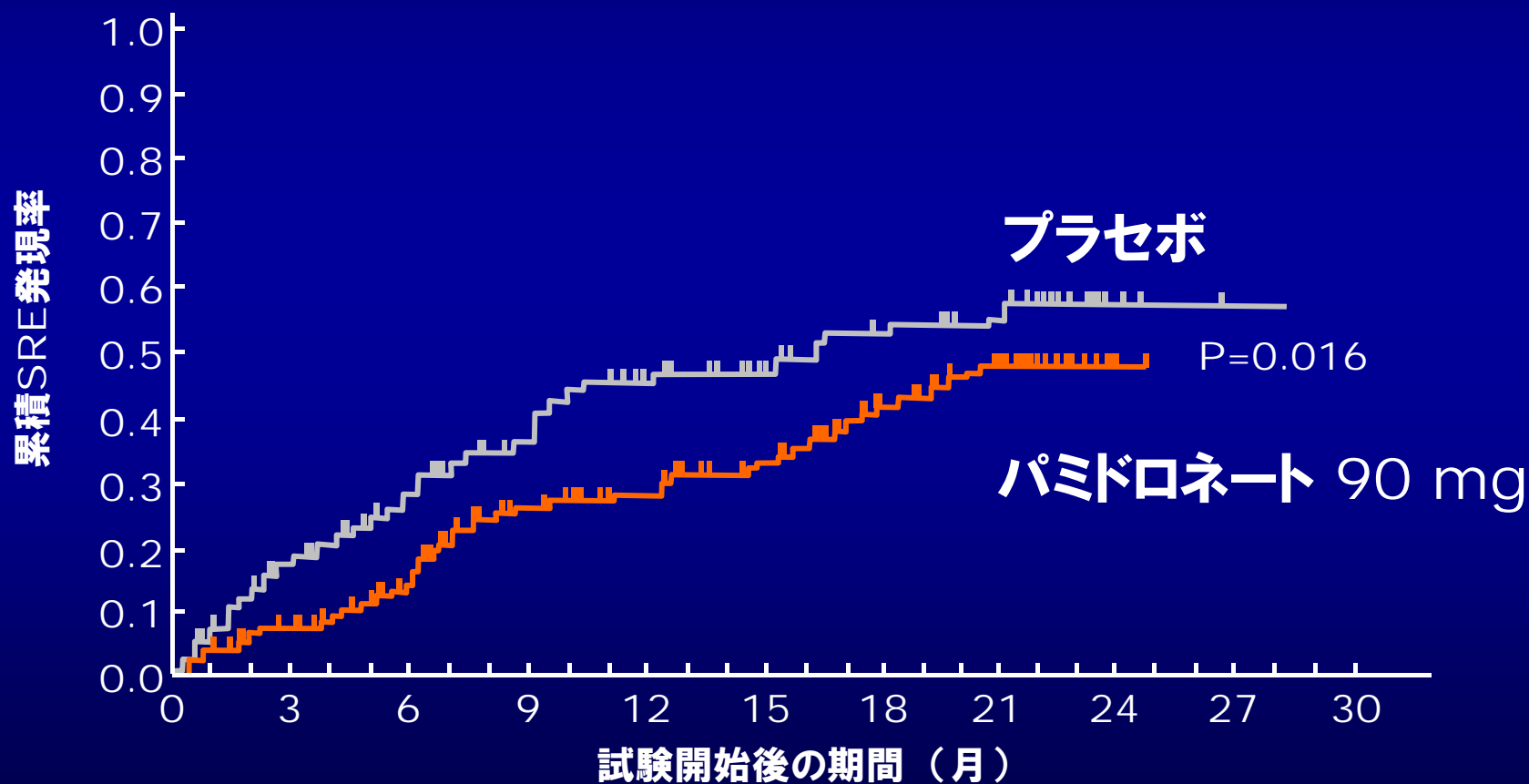
## ■ 骨髄腫骨病変に対するパミドロネートの効果(1)



\*hypercalcemia of malignancy (悪性腫瘍による高カルシウム血症)

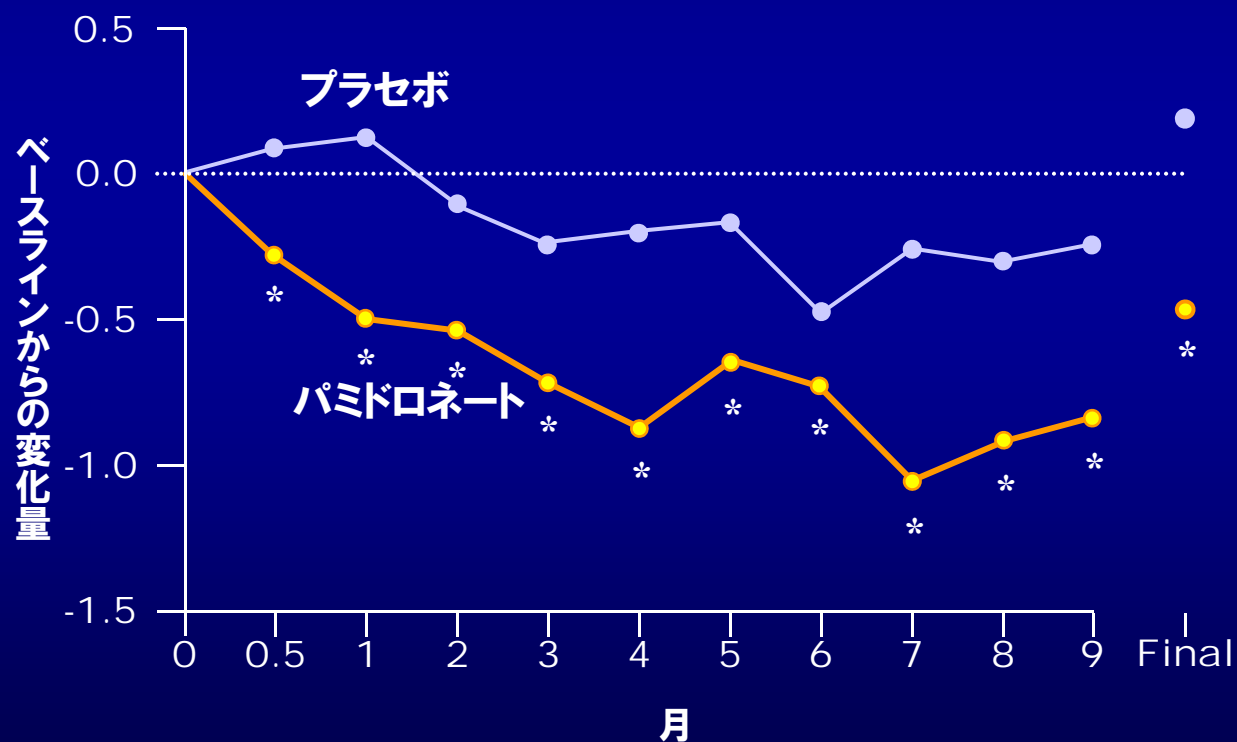
# 多発性骨髄腫による骨病変に対する臨床成績(パミドロネート90mg)

## ■ 骨髄腫骨病変に対するパミドロネートの効果 (2)



# 多発性骨髄腫による骨病変に対する臨床成績(パミドロネート90mg)

## ■ 参考: 骨髄腫骨病変に対するパミドロネートの効果 (5) 疼痛スコアの推移

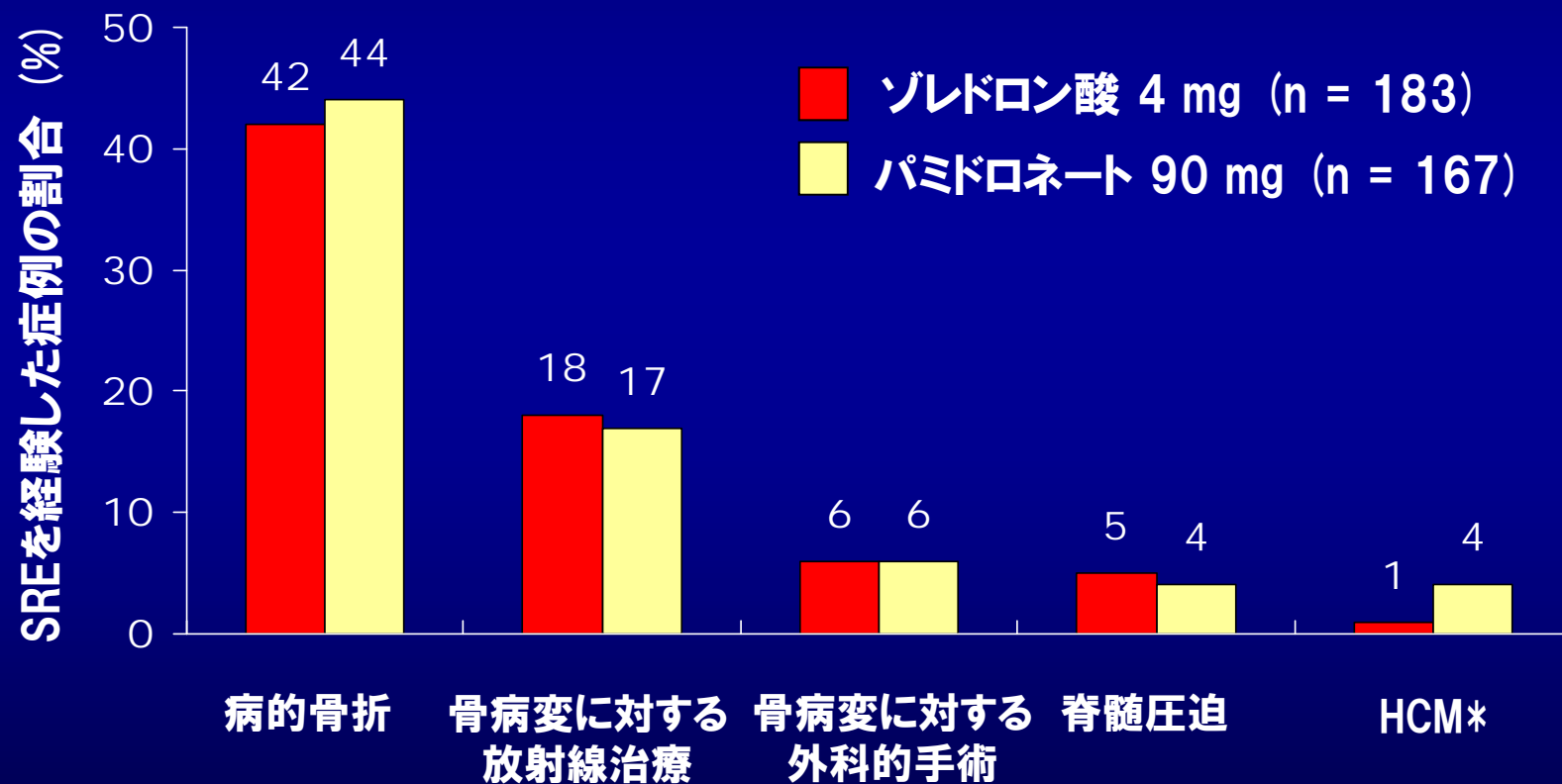


Berenson JR et al. N Engl J Med. 1996; 334:488-493.

Berenson JR et al. J Clin Oncol 1998;16:593-602.

# 多発性骨髄腫による骨病変に対する臨床成績(試験010層別解析)

## ■ SREを経験した症例の割合(種類別)

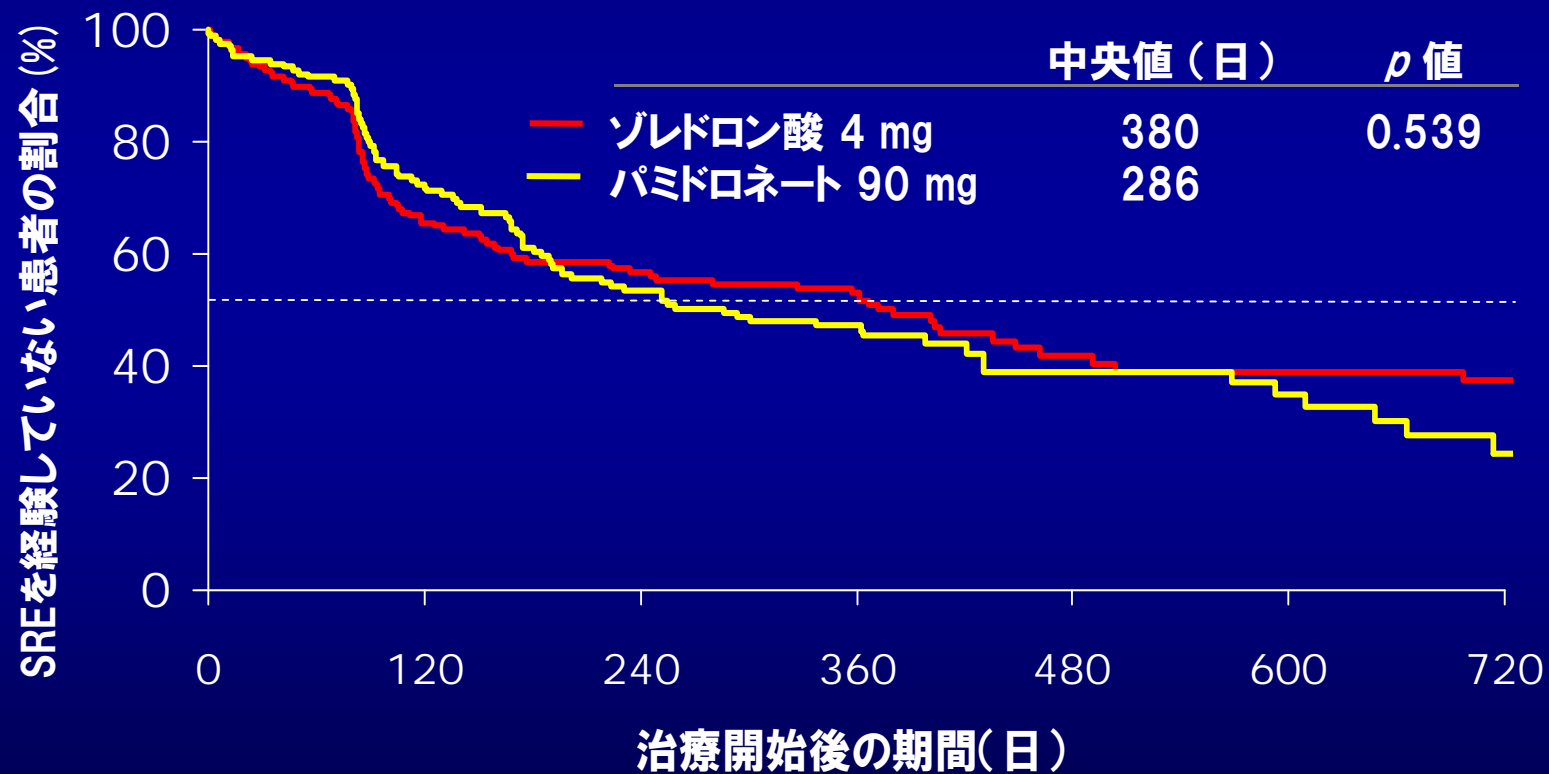


\*hypercalcemia of malignancy (悪性腫瘍による高カルシウム血症)

Rosen LS Cancer 2003; 98: 1735-44.

# 多発性骨髄腫による骨病変に対する臨床成績(試験010層別解析)

## ■ 最初のSRE\*が発現するまでの期間



\*SREとしてHCMを含む。p値はCox回帰による。

Rosen LS Cancer 2003; 98: 1735-44

# ビスホスホネート治療の副作用(顎骨壊死)

■ ビスホスホネート治療を長期間受けている患者さんで、顎(あご)の骨が溶けてしまう副作用(骨壊死)が見られています。 海外では約290万例中の610例で骨壊死などの顎の病変が起こっており、国内でも骨壊死が報告されています。

## ● 臨床症状

- 典型的なものは、疼痛、腫脹、歯の動揺、排膿、骨露出など
- 標準的な歯科治療に反応しない。

## ● 危険因子

- コルチコステロイド療法
- 抜歯などの歯科治療を受けた人
- ビスホスホネートを長期間受けた人
- 年齢が高い人
- 骨髄腫と診断されてからの期間が長い人
- 喫煙
- 飲酒
- 口腔衛生の不良

# ビスホスホネート投与に際して

## ■ 投与前

- ・ 歯科検診を受け、十分な検査を行う。
- ・ 外科的な歯科処置が必要な場合は、治療開始前に歯周組織の状態を良好にしておく。
- ・ 抜歯部位の粘膜形成が完了するか、骨が十分治癒するまで投与を延期する。

## ■ 投与中に侵襲的歯科処置(抜歯など)が必要となった場合 処置部位が治癒するまで休薬が望ましい。

## ■ 投与中に顎骨壊死をきたした場合 患者の病態を考慮して投与中止が可能であれば中止する。

# その他の症状と治療法

## ■腎障害

腎臓の機能が落ちて、最初は「食欲不振」や「吐き気・嘔吐」が、その後「尿量が少なくなる」「むくみ」などが現れます。輸血や血液透析で腎臓の機能を補う治療を行います。



## ■骨髄抑制

骨髄中で血液細胞が造られなくなり、「貧血」「出血傾向」「感染症」などの症状が現れます。骨髄抑制は化学療法の副作用としても現れます。それぞれの症状にあわせて、血液細胞を増やすくすりや輸血で補ったりします。長期間続くときは、無菌室で生活することもあります。

## ■高カルシウム血症

血液中のカルシウム濃度が高くなるために、「尿量が多くなる」「吐き気、嘔吐」「口が渇く」「眠気」などの症状が現れます。利尿剤で血液中のカルシウムを尿中へ排泄したり、ビスホスホネートで骨からカルシウムが溶け出すのを抑えて治療を行います。

## ■過粘稠度症候群(かねんちょうどしょうこうぐん)

多量のMタンパクによって血液の粘度が増し、ドロドロの状態になることにより、「頭痛」「眼が見えにくくなる」「鼻や口からの出血」などの症状が現れます。血漿交換を行って、血液のMタンパクを取り除く治療を行います。

## ■アミロイドーシス

Mタンパクが「アミロイド」という有害なタンパク質に変化して、いろいろな臓器にたまり機能を妨げてしまいます。障害された臓器の機能を補う治療を行います。完全に治療するのは困難です。

# 日常生活でこころがけること

## ■ 適度に運動する

骨がもろくなっているからといって動かないでいると、余計に骨がもろくなり、筋力も低下してしまいます。腰背部痛の残っている場合は、コルセットなどの装具をつかってください。



## ■ うがいや手洗いをよくする

病気が重症化してきたり、化学療法で治療すると免疫力が低下して感染症にかかりやすくなっています。



## ■ 骨に負担をかけない

重い物を持ちあげる、からだをねじる(うしろから声をかけられて振り向くなど)、中腰になる、など骨に負担をかけると骨折する危険があります。



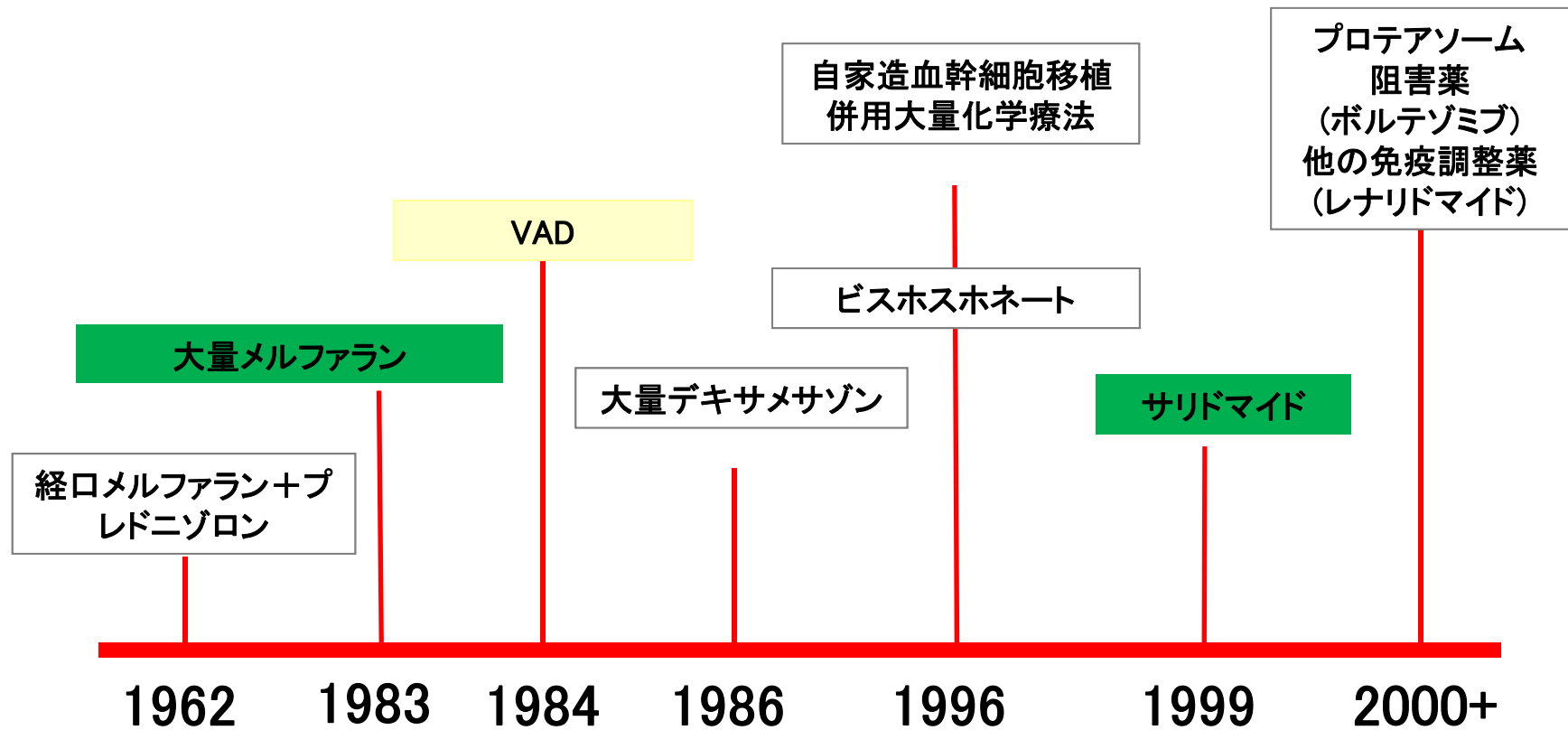
## ■ 水分を意識的にとる

水分を補給することで腎臓の負担が軽くなり、腎機能が低下しにくくなります。

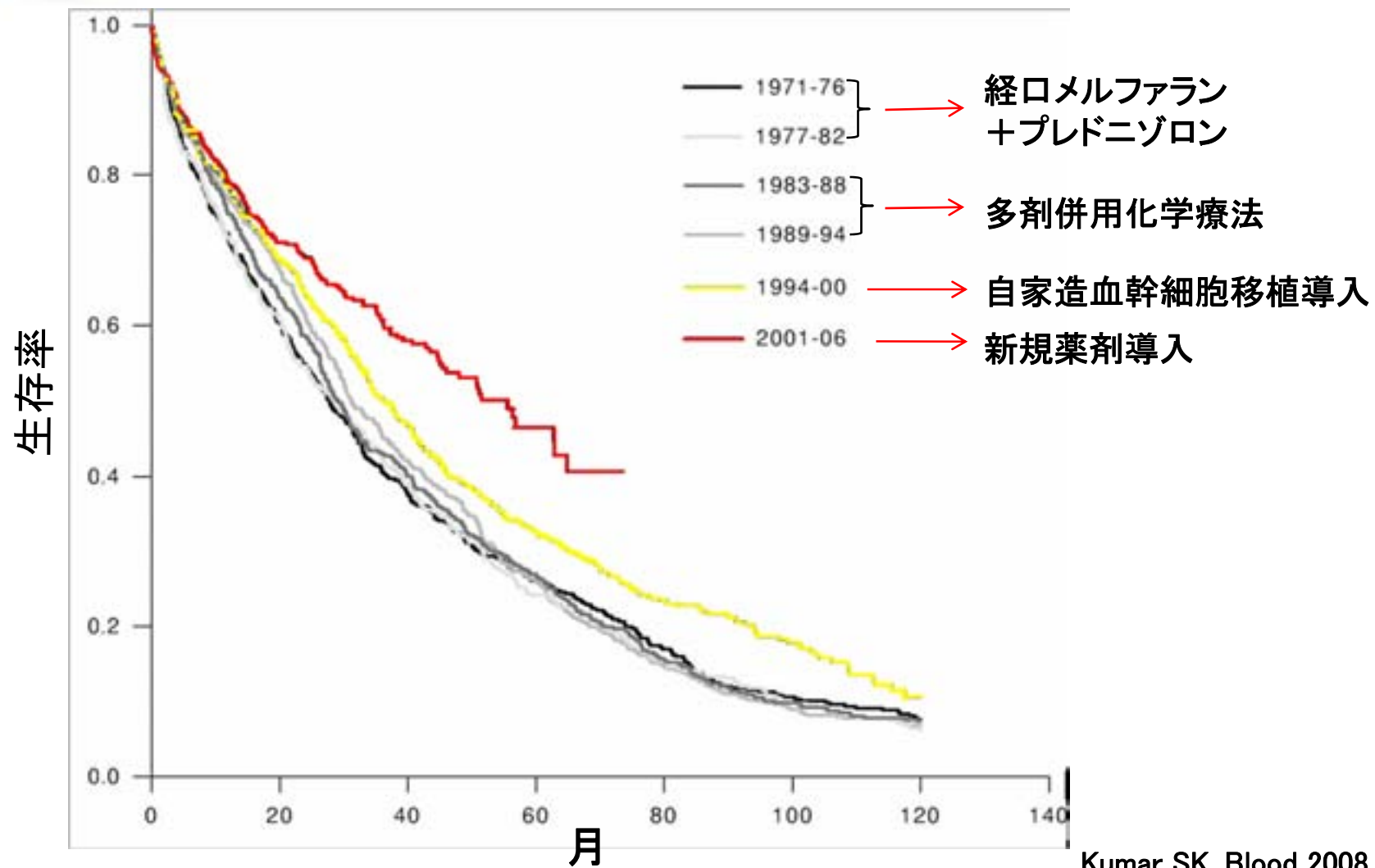


# 多発性骨髄腫の最新治療

# 多発性骨髄腫の治療の変遷

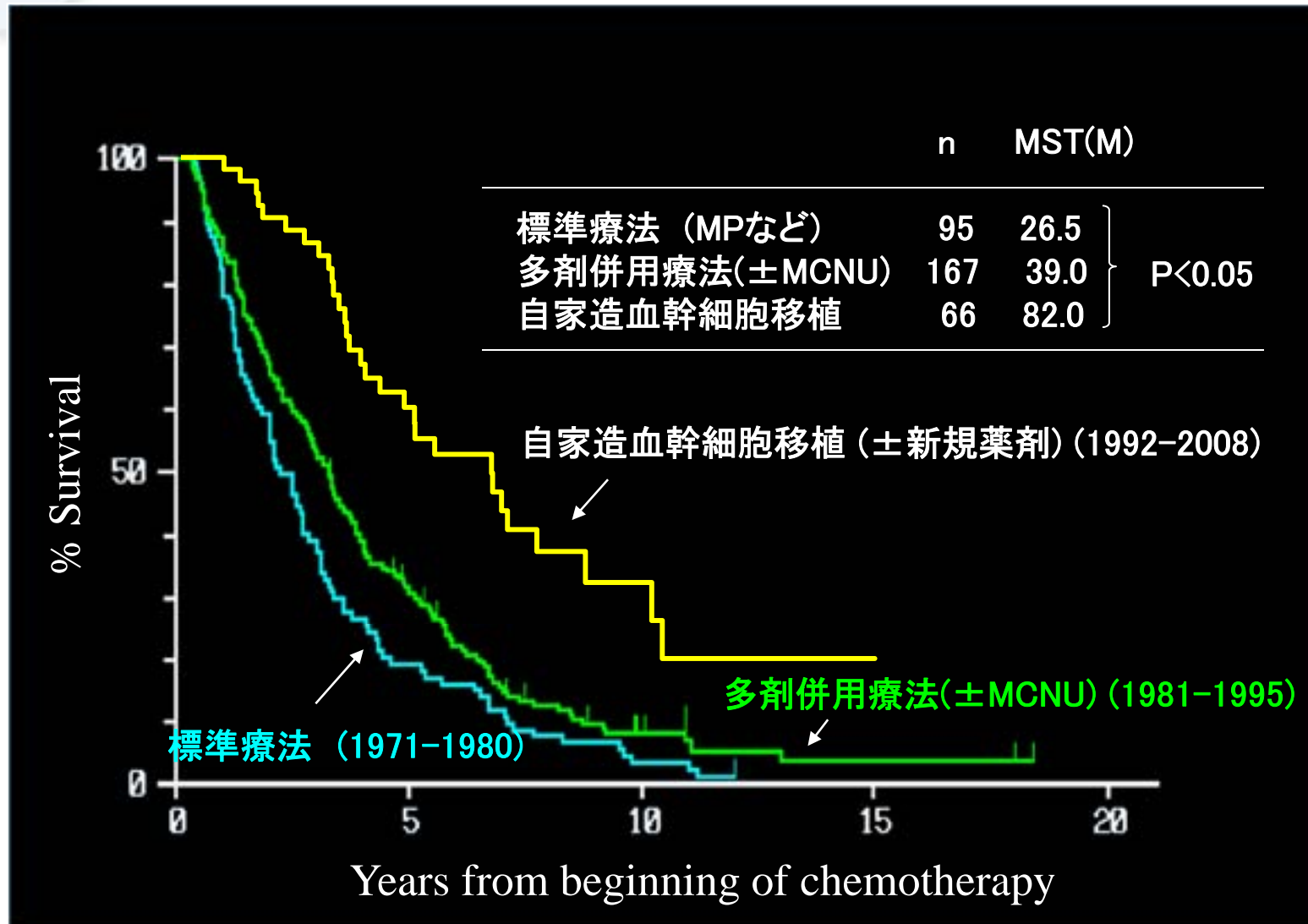


# メイヨークリニックにおける多発性骨髄腫の治療成績の変遷



# 国立病院機構岡山医療センターにおける生存期間の比較

— 評価可能例(328例) 1971-2008 —



## 本題に入る前に理解していただきたいこと

これからお話しすることは最近報告された臨床試験の結果です。しかし、この成績が即、標準療法であるとはいえず、様々な臨床試験のデータを長年解析してはじめて標準治療と認められるようになるので、誤解のないようお願いします。また、現在の日本では行えない治療もありますので、それを理解していただきたく思います。

例：サリドマイド＋デキサメサゾン療法はMP療法と比べて奏効率はよかったが、長期観察の結果、MP療法より生存期間が劣っていた。

# 再発・治療抵抗性に対する治療

## ■ ベルケイド

### ● ベルケイド vs デキサメサゾン

ベルケイド群の奏効率、無進行期間および全生存期間 が上回った。

→再発・治療抵抗性ではベルケイド

### ● ベルケイド vs ベルケイド+ドキシル

ベルケイド+ドキシル群で無進行期間および全生存期間 の延長がみられた。

→ベルケイド単独よりは併用したほうが良い。この他にMP療法やエンドキサンを併用する方法も効果あり。

## ■ レナリドマイド

### ● レナリドマイド+デキサメサゾン vs デキサメサゾン

レナリドマイド+デキサメサゾン群の奏効率、無進行期間 および全生存期間が上回った。

→再発・治療抵抗性ではレナリドマイドも選択肢に。デキサメサゾンは大量投与より少量投与が副作用が少なく、治療効果も変わらない。

→再発・治療抵抗性には新規薬剤が有効。単剤よりも併用が良い

# 初回治療①

## ■ サリドマイド

### ● サリドマイド+MP (MPT) vs MP (イタリア)

MPと比べてMPTが奏効率、無進行期間および全生存期間が上回った。

→初回治療としてMPTがよい。

### ● MP vs MPT vs 自家移植 (高齢者) (フランス)

MPTが無増悪期間、全生存期間が一番よかった。

→高齢者ではMPTが初回治療としてよい。

### ● MP vs MPT (メタ解析)

4つの無作為比較試験をメタ解析した結果、MPと比べてMPTが奏効率、無進行期間および全生存期間が上回った。

→高齢者においてはMPTが有効な治療と考えられる。

## 初回治療②

### ■ ベルケイド

#### ● ベルケイド+MP (VMP) vs MP

MPと比べてVMPの奏効率、無進行期間および全生存期間が上回った。

#### ● ベルケイド+デキサメサゾン (VD) vs VAD (フランス)

VDの奏効率が上回った。

#### ● ベルケイド+ドキシソルビシン+デキサメサゾン (PAD) vs VAD (オランダ)

PADの奏効率が上回った。

#### ● ベルケイド+サリドマイド+デキサメサゾン (VTD) vs TD (イタリア)

VTDの奏効率が上回った。2年無増悪期間はVTDの方がよかった。

#### ● VD vs VTD (フランス)

VTDの奏効率が上回った。

→ベルケイドは初回治療として有効である。他の薬剤との併用がよい。

## 初回治療③

### ■ レナリドマイド

- レナリドマイド+MP (MPR)(維持療法あり) vs MPR(維持療法無し) vs MP  
MPRは初回治療として安全であり、MPと比べ効果的であった。MPR(維持療法あり)が無増悪期間が最も改善していた。
- レナリドマイド+デキサメサゾン(Rd)による寛解導入後の  
MPR vs タンデム自家移植  
Rd療法は初回治療として有効かつ安全である。MPRとタンデム自家移植では治療効果が高まったが、両者の奏効率はほぼ同等。1年経過時点での無増悪期間、全生存期間に差はなし。

→レナリドマイドの初回治療の有効性を示す結果である。

# 自家移植後維持・強化療法

## ■ サリドマイド

- 維持療法なし vs パミドロネート vs パミドロネート+サリドマイド (フランス)  
パミドロネート+サリドマイド群がVGPRになる率が高く、  
無増悪期間および全生存期間がよかった。
- サリドマイド+プレドニゾン vs プレドニゾン (オーストラリア)  
サリドマイド+プレドニン群が奏効率が高く、無増悪期間  
および 全生存期間がよかった。

→自家移植後の維持強化療法の有用性を示している。しかし、自家移植後VGPR以上の効果が得られた場合は、維持・強化療法の有用性は低い。

## ■ ベルケイド

- 自家移植後のボルテゾミブ強化療法あり vs 強化療法なし (北欧)  
ボルテゾミブ強化療法ありのほうが奏効率はよかった。

## ■ レナリドマイド

- 自家移植後のレナリドマイド強化療法 (フランス)  
奏効率の向上が得られた。

→ボルテゾミブおよびレナリドマイドは有効と思われるが、データがまだ不十分。

## 今までの治療成績のまとめ

	標準化学療法	標準化学療法 +自家移植	新規薬剤	新規薬剤 +自家移植
CR率(%)	1%	20-45	15-35	35-55
>VGPR率(%)	-	35-55	35-45	60-80
無増悪期間 中央値(月)	12-24	25-40	24-28	?

**ご静聴ありがとうございました。**