

# 多発性骨髄腫の診断と治療

角南一貴<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 血液内科 臨床研究部長

**【要旨】** 多発性骨髄腫(MM)は単クローン性免疫グロブリン(M 蛋白)を有し、様々な合併症を引き起こす造血器腫瘍である。M 蛋白を有する疾患は形質細胞疾患と呼ばれ MM を含め様々な疾患があり、治療方針を決定する上で、その鑑別は重要である。近年ではプロテアソーム阻害薬、免疫調節薬および抗体医薬が開発され、飛躍的に治療成績が向上している。MM は骨病変、腎障害および高カルシウム血症を合併することがあり、臨床上、それ自体が治療成績および生活の質(QOL)を低下させるため、その対策は重要である。

**【キーワード】** 多発性骨髄腫、M 蛋白、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬、抗体医薬

## はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、単クローン性免疫グロブリン(M 蛋白)を有し、様々な症状を呈する形質細胞疾患(PCD)である。本邦において2018年の時点では腫瘍性疾患の0.8%、罹患率は10万人中6.1人(男性6.7人、女性5.6人)であり、診断時の年齢中央値は67歳である。全悪性腫瘍の約1%、全造血器腫瘍の約10%を占め、MMは高齢化に伴い、発症率、死亡率とも年々増加傾向である<sup>1)</sup>。

MM以外にもM蛋白を有する疾患は存在し、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)、ALアミロイドーシスおよびPOEMS症候群などがあり、その鑑別は治療選択の際に重要である。

MMは治療困難な疾患であり、その治療法は古くから標準化学療法(CDT)であるメルファテン(MEL)とプレドニゾン(PSL)によるMP療法が行われていたが、平均生存期間は2~3年と不良であり、1990年代まではこの治療法を上回る成績のものではなく、1990年代に行われた若年者MMを対象とした自家造血幹細胞移植(ASCT)併用大量化学療法(HDC)の導入、2000年以降にプロテアソーム阻害薬(PI)(ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ)、免疫調節薬(IMiD)(サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド)が導入によって、飛躍的に治療成績は向上し、長期生存が得られるようになった<sup>2,3)</sup>。また当院においても同様の結果が得られた(図1)。抗体医薬(エロツズマブ、ダラツムマブ、イサツキシマブ)の導入にて、更なる生存期間の延長が得られつつある。

MMは一般的に骨病変、腎障害および高カルシウム血症を合併する頻度が多く、治療成績および生活の質(QOL)を低下させることが知られている<sup>4)</sup>。合併症対策の進歩により、それらが改善されるようになってきた<sup>5)</sup>。

本総説ではMMの診断、治療法の現状および合併症対策について概説する。

## 多発性骨髄腫の診断

MMはM蛋白の存在で特徴付けられているが、M蛋白が存在すれば必ずしもMMであるとは限らない。血清蛋白異常を見た場合の診断の進め方について述べる。

### 【診断基準および類縁疾患との鑑別】

M蛋白をきたす主な疾患を表1に示す。これらの疾患の中でPCDは国際骨髄腫作業部会(IMWG)によって個々に診断基準が設けられている<sup>6)</sup>。そのまとめを表2に示す。MMは骨髄中クロー

		治療法	N
+	1971-1980	MP療法	100
+	1981-1990	多剤併用療法	139
+	1991-2000	自家造血幹細胞移植導入	109
+	2001-2006	新規薬剤(再発・難治)	81
+	2007-2012	新規薬剤(初回治療)	138

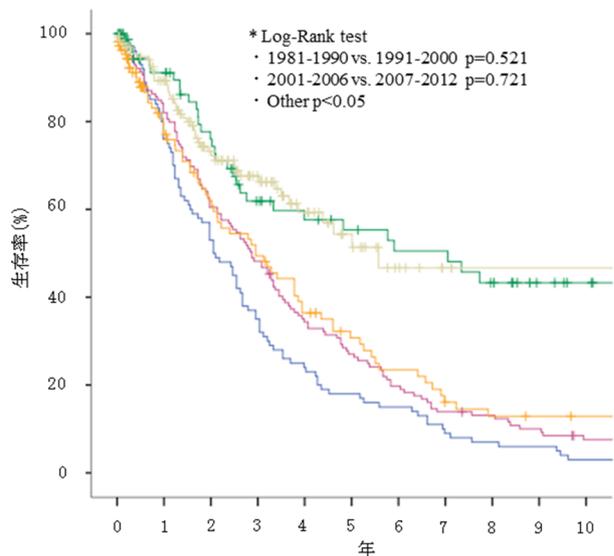


図1 岡山医療センターにおける年次別生存率と治療の変遷

- 骨髄腫および類縁疾患
  - 多発性骨髄腫(MM)
  - くすぶり型骨髄腫(SMM)
  - 孤立性形質細胞腫
  - 形質細胞白血病(PCL)
  - 意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)
  - POEMS症候群\*
  - 全身性ALアミロイドーシス
- Waldenström マクログロブリン血症(WM)
- 重鎖病(H鎖病、 $\gamma$ 鎖病、 $\alpha$ 鎖病、 $\mu$ 鎖病)
- リンパ系腫瘍(慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など)

表1 単クローン性免疫グロブリン血症を呈する疾患

- 形質細胞異常症を基盤に、多発神経炎による末梢神経障害、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白血症および皮膚症状を特徴とする症候群

一ナルな形質細胞 $\geq 10\%$ (骨髄穿刺および生検のどちらか多い方を使用)か、もしくは生検で形質細胞腫(骨または髄外)を証明することと骨髄腫診断事象(MDE)である高カルシウム血症(C)、腎不全

## 多発性骨髄腫(multiple myeloma)

骨髄中のクローナルな形質細胞 $\geq 10\%$ もしくは生検で証明された骨または髄外形質細胞腫と下記の骨髄腫診断事象のどれか1つ以上

### ● 骨髄腫診断事象 (myeloma defining events: MDE)

- 形質細胞増殖疾患に起因すると考えられる臓器障害
  - 高カルシウム血症 (C) : 血清カルシウム値が正常上限より $>1\text{mg/dL}$ 高い、もしくは $>11\text{mg/dL}$
  - 腎不全 (R) : クレアチニンクリアランス $<40\text{mL/min}$ もしくは血清クレアチン $>2\text{mg/dL}$
  - 貧血 (A) : ヘモグロビン濃度が正常下限より $>2\text{g/dL}$ 低下もしくは $<10\text{g/dL}$
  - 骨病変 (B) : 骨X線、CTまたはPET-CTにて1つ以上の溶骨性病変
- 以下の悪性腫瘍のバイオマーカーのどれか1つ以上
  - 骨髄中単クローン性形質細胞割合 $\geq 60\%$
  - フリーライトチェーン (FLC) 比 $\geq 100$
  - MRIにて巣状病変 $> 1$ つ

## くすぶり型骨髄腫 (smouldering multiple myeloma)

- 両方の基準を満たす
  - 血清M蛋白 (IgGまたはIgA)  $\geq 3.0\text{g/dL}$ もしくは尿中M蛋白 $\geq 500\text{mg/24h}$ かつ/または骨髄中のクローナルな形質細胞 $10\sim 60\%$
  - MDEやアミロイドーシスがでない

## 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS)

### 非IgM MGUS (non-IgM MGUS)

- 血清M蛋白 $<3\text{g/dL}$
- 骨髄中のクローナルな形質細胞 $<10\%$
- 形質細胞増殖疾患に起因すると考えられるCRABやアミロイドーシスのような臓器障害がない

### IgM MGUS (IgM MGUS)

- 血清M蛋白 $<3\text{g/dL}$
- 骨髄中のリンパ形質細胞浸潤 $<10\%$
- リンパ増殖性疾患に起因する貧血、全身症状、過粘稠、リンパ節腫脹、肝脾腫または他の臓器障害がない

### 軽鎖MGUS (light-chain MGUS)

- FLC比の異常 ( $<0.26$ または $>1.65$ )
- 血清中のFLC値の上昇 (FLC比 $>1.65$ の場合は $\kappa$ FLCの増加、FLC比 $<0.26$ の場合は $\lambda$ FLCの増加)
- 免疫固定法で血清中免疫グロブリン重鎖を認めない。
- 形質細胞増殖疾患に起因すると考えられるCRABやアミロイドーシスのような臓器障害がない
- 骨髄中のクローナルな形質細胞 $<10\%$
- 尿中M蛋白 $<500\text{mg/24h}$

## 孤立性形質細胞腫 (solitary plasmacytoma)

- 生検で証明されたクローナルな形質細胞による骨もしくは軟部組織の孤立病巣
- クローナルな形質細胞がない正常骨髄
- 脊椎と骨盤 (原発性孤立病変を除いて) の骨検索とMRI (またはCT) が正常
- リンパ形質細胞増殖疾患に起因すると考えられるCRABのような臓器障害がない

## 微小骨髄浸潤を伴う孤立性形質細胞腫 (solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement)

- 生検で証明されたクローナルな形質細胞による骨もしくは軟部組織の孤立病巣
- 骨髄中のクローナルな形質細胞 $<10\%$
- 脊椎と骨盤 (原発性孤立病変を除いて) の骨X線とMRI (またはCT) が正常
- リンパ形質細胞増殖疾患に起因すると考えられるCRABのような臓器障害がない

## POEMS症候群

- 多発神経障害
- 単クローン性形質細胞増殖疾患 (たいてい $\lambda$ 型)
- 以下の3つの他の大基準のいずれか一つ:
  - 硬化性骨病変
  - キヤッスルマン病
  - VEGFAの高レベル
- 以下の6つの小基準のいずれか一つ:
  - 臓器腫大 (脾腫、肝腫またはリンパ節腫脹)
  - 血管外容量負荷 (浮腫、胸水または腹水)
  - 内分泌障害 (副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓)
  - 皮膚変化 (色素沈着、多毛、糸球体様血管腫、多血、先端チアノーゼ、紅潮、白色爪)
  - 乳頭浮腫
  - 血小板増加症/赤血球増加

## 全身性ALアミロイドーシス (systemic AL amyloidosis)

- アミロイド関連の全身性症候群の存在 (例えば、腎、肝臓、心臓、胃腸管または末梢神経病変)
- どんな組織 (例えば、脂肪吸引液、骨髄または臓器生検) でもコンゴレッドによるアミロイド染色陽性
- 質量分析ベースのプロテオーム解析または免疫電子顕微鏡にてアミロイドが軽鎖由来と確定されていること
- 単クローン性形質細胞増殖疾患の所見 (血清または尿M蛋白、FLC比の異常または骨髄中のクローナルな形質細胞)

表2 国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の診断基準 (2014年改訂)

文献6)より作成

(R)、貧血(A)および骨病変(B)と骨髄中のクローナルな形質細胞 $\geq 60\%$ (S)、遊離軽鎖(FLC)比 $\geq 100$ (Li)およびMRIで限局性病変 $> 1$ つ(M)の骨髄腫診断バイオマーカー(MDB) (これらの症状

の頭文字をとって「SLiM/CRAB」と表現されている)を少なくとも1つ有することが定義とされた。くすぶり型骨髄腫(SMM)は血清M蛋白(IgGまたはIgA)  $\geq 3.0\text{g/dL}$ もしくは尿中M蛋白 $\geq 500\text{mg/24}$ 時

間かつまたは骨髄中のクローナルな形質細胞 10~60%、MDE/MDB やアミロイドーシスがでないことが定義とされた。また、MGUS は非 IgM 型、IgM 型および軽鎖型の 3 つに分けられ、孤立性形質細胞腫、POEMS 症候群および全身性 AL アミロイドーシスにも細かな基準が設けられている。

### 【病期分類】

MM の病期分類は進行度を示すもので治療法の選択や予後の推定に重要である。IMWG より世界規模で 10750 例の症例の予後因子を検査した結果、血清アルブミン値と  $\beta$  ミクログロブリン値で I、II、III の 3 病期に分類する国際病期分類 (ISS) が提唱され、国際的に広く用いられている<sup>7)</sup>。従来の ISS に骨髄腫細胞の染色体異常と血清乳酸脱水素酵素 (LDH) 加えて評価した改訂版 ISS (R-ISS) が提唱された<sup>8)</sup> (表 3)。従来の ISS と比べて後述の PI や IMiD 登場後でも、より初発患者の予後を反映しており、IMWG は臨床試験などに使用を推奨している。

病期	基準	全生存期間 中央値 (月)	無増悪 生存期間 中央値 (月)	5年 全生存率 (%)	5年 無増悪 生存率 (%)
I	血清 $\beta_2$ -ミクログロブリン $<3.5\text{mg/L}$ 、 かつ血清アルブミン $\geq 3.5\text{g/dL}$ 、 かつ高リスク染色体異常 <sup>1)</sup> が無い、 かつ正常LDHレベル <sup>2)</sup>	未到達	66	82	55
II	病期IでもIIIでもない	83	42	62	36
III	血清 $\beta_2$ -ミクログロブリン $>5.5\text{mg/L}$ 、 かつ高リスク染色体異常 <sup>1)</sup> または 高LDHレベル <sup>3)</sup>	43	29	40	24

表3 改訂版国際病期分類 (R-ISS)

LDH: 乳酸脱水素酵素

<sup>1)</sup> 高リスク染色体異常: del(17p)かつ/またはt(4;14)かつ/またはt(14;16)

<sup>2)</sup> 施設上限値未満

<sup>3)</sup> 施設上限値を超える値

文献 8) より作成

## 多発性骨髄腫の治療

### 【治療の適応】

IMWG は 2014 年改訂の診断基準で MM と診断された症例を治療適応とし、SMM に対しては、MDE/MDB が出現するまで無治療で経過観察することを推奨している<sup>6)</sup>。しかし、MDB のみを有した状態においては、MDE を伴う病状へ進展する頻度は様々であり、進行を認めない場合も少なからず示されている。よって、慎重な経過観察を行い、疾患関連症状や検査所見の悪化を認めた時点での治療介入という選択肢もあり得る<sup>5)</sup>。

### 【治療法の選択】

MM に対する治療は、年齢、臓器機能や合併症の有無によって選択される。一般的には、65 歳未満で臓器機能が保たれ、合併症がない症例 (移植適応患者) は HDC-ASCT を選択し、高齢者または臓器機能が保たれていない、合併症がある症例は薬物療法を選択することが推奨されている<sup>5)</sup>。図 2 に 2020 年に日本骨髄腫学会が作成した多発性骨髄腫の治療アルゴリズムを示し、下記にその内容を概説する。

#### 1. 未治療例に対する治療

未治療移植適応患者においては移植前の導入療法は高い奏効割合を示し、速やかに奏効し、末梢血幹細胞 (PBSC) 採取に悪影響を及ぼさない方法を選択する。現状では、ボルテゾミブ (BTZ) ベースで 2~3 剤併用療法が推奨される。これらの導入療法を 3~4 コース行い、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 単独か plerixafor 併

用またはシクロホスファミド (CPA) 大量療法に G-CSF を併用して PBSC 採取を行う。移植前処置としては  $200\text{mg/m}^2$  の大量 MEL 単独療法が推奨されており、最終投与翌日に凍結保存しておいた PBSC を解凍輸注する。その後は患者個々の状態を見ながら、経過観察または移植後療法を選択する。

未治療移植非適応患者においては大規模な臨床試験の結果より、ダラツマブ-MEL/PSL/BTZ (DARA-MPB) 療法か DARA-レナリドミド (LEN)/少量デキサメタゾン (Ld) 療法が推奨される。しかし、75 歳以上の高齢者、臓器機能が保たれていない、合併症があるなどのフレイル患者が対象であると、これらの治療を行うことが困難な場合もあることから、患者個々の状態を見ながら、2 剤併用療法などの選択も考慮する。導入療法後治療に関しては移植適応患者と同様に、患者個々の状態を見ながら選択する必要がある。

#### 2. 再発・難治性例に対する治療

再発・難治性患者においては、初期治療レジメンで BTZ ベース、LEN ベース、BTZ/LEN あるいは DARA 併用レジメンを選択している場合が多い。よって救済療法は初期治療と異なったレジメンを選択することが望ましい<sup>5)</sup>。しかし、移植適応患者では奏効期間が 18 か月以上 (特に 3 年以上) あれば 2 回目の HDC-ASCT を考慮してもよいし、移植非適応患者では初回治療終了時から 9 か月~12 か月以上経過後の再発であれば初回治療と同様のレジメンで奏効することもあり、試みてよいと思われる。ただし、初期治療での有害事象が残存していれば、レジメン変更が推奨される。一般的には、3 剤併用療法が推奨されるが、初期治療と同様にフレイル患者においては、患者個々の状況を見ながらの 2 剤併用療法などの選択も考慮する (図 3)。

### 【主な合併症に対する治療】

#### 1. 骨病変<sup>5)</sup>

MM は様々な機序により破骨細胞を活性化させ、骨吸収を促進させるため、溶骨性病変を合併している率が高い。そのため長管骨病的骨折や椎体圧迫骨折とそれによる脊椎圧迫などの骨関連事象 (SRE) が生じると、疼痛や運動機能障害などを引き起こすため、SRE 対策は補助療法として重要である。対策としては骨折の防止としては、整形外科の手術、コルセットの装着など、疼痛対策としては、鎮痛薬、局所放射線照射などであるが、腎障害を合併しやすい MM には非ステロイド系消炎鎮痛薬よりは早期にオピオイド系鎮痛薬を使用した方がよい。また、骨吸収を抑制することで SRE の発生を減少させるビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸および抗 RANKL 抗体であるデノスマブを投与することが推奨される。これらの製剤は顎骨壊死が発生することがあり、歯科医との連携が必要である。デノスマブは低カルシウム血症を来しやすく、予防的にビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を行う必要がある。

#### 2. 腎障害<sup>5)</sup>

腎障害は MM でよく見られる合併症である。初診時に腎障害を合併していることは珍しくなく、治療法の選択は非常に重要である。治療法としては PI ベースの治療が速やかな効果が期待でき推奨される。IMiD である LEN は腎排せ型であり、腎機能に応じて投与量を調節しなければならないが、軽度~中等度の腎障害例および PI 不応例ではよい治療法と考えられる。サリドマイドおよびポマリドミドは腎障害の重症度にかかわらず用量調節の必要がない。

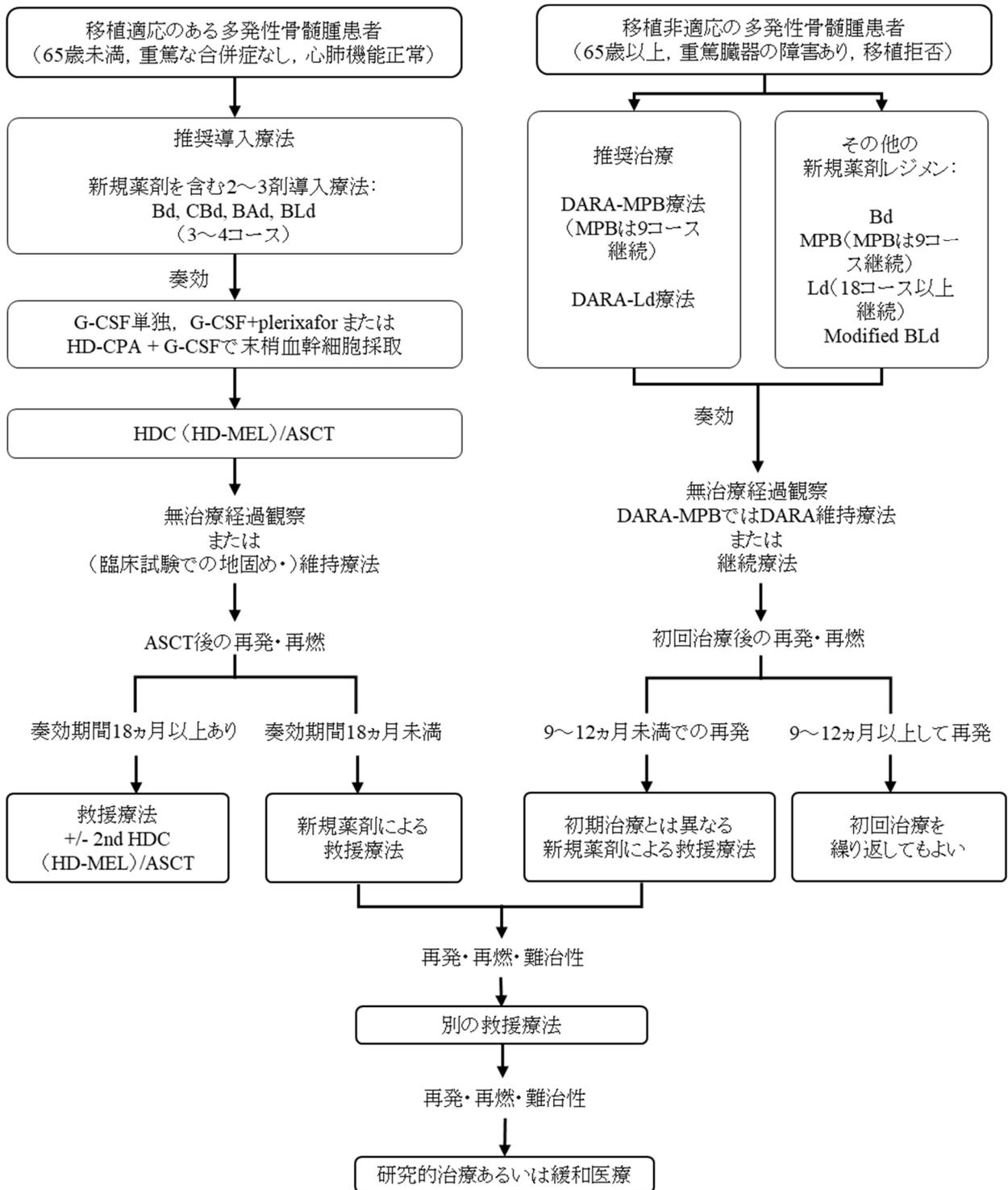


図2 日本骨髄腫学会の治療アルゴリズム

M (MEL):メルファラン, P: プレドニゾロン, B: ボルテゾミブ, L: レナリドミド, HD: 大量, C(CPA):シクロフォスファミド, A: ドキソルピシン, d: 少量でキサメタゾン, HDC: 大量化学療法, DARA: ダラツムマブ, ASCT: 自家造血幹細胞移植

文献5)より作成

### 3. 高カルシウム血症<sup>5)</sup>

MMは骨吸収が亢進しているため、高カルシウム血症を合併することがある。症状としては、脱力、多尿、食思不振、嘔気、便秘な

どがあり、脱水を併発すると腎不全に至るため、緊急に対処する必要がある。治療は脱水補正のため生理食塩水の補液、エルシトニン製剤やピブオスフォネート製剤の投与および抗MM治療を行う。

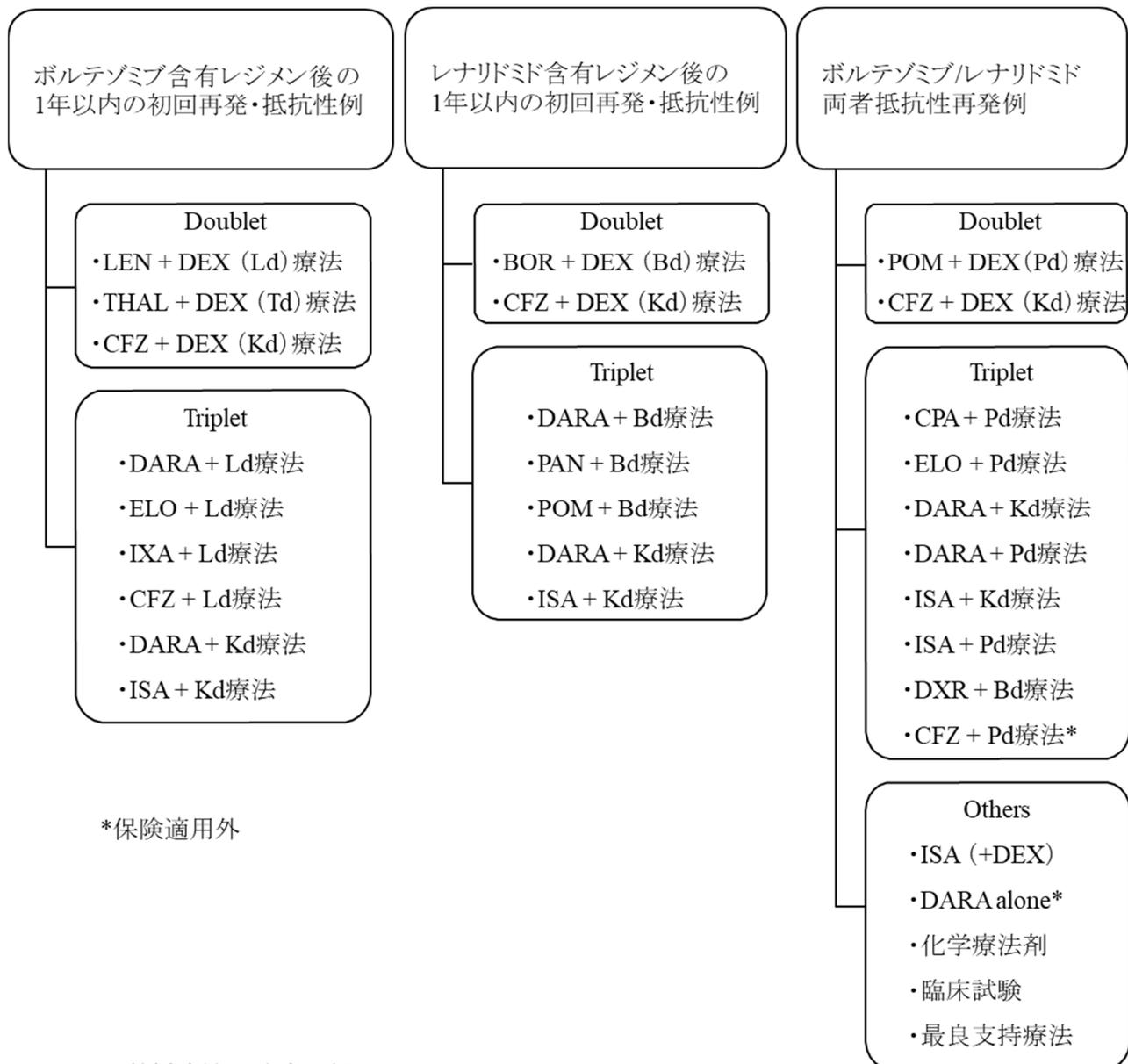


図3 救援療法の治療選択

LEN, L: レナリドミド、DEX: デキサメタゾン、THAL: サリドマイド、CFZ, K: カルフィルゾミブ、DARA: ダラツマブ、ELO: エロツズマブ、IXA: イキサゾミブ、ISA: イサツキシマブ、BOR, B: ボルテゾミブ、PAN: パンピノスタット、POM, P: ポマリドミド、CPA: シクロフォスファミド

文献 5)より作成

おわりに

MM は HDC-ASCT の導入のほか、PI、IMiD および抗体医薬の導入により、治療成績は飛躍的に向上し、長期生存が得られるようになった。しかし、これらの治療にもかかわらず未だ治癒は困難であり、病勢をコントロールし、QOL を保ちながら、継続治療を行うことが長期生存をもたらす。よって、合併症のコントロールも含め、患者の状況に応じた治療の選択および使用する薬剤の特性を熟知することが重要である。最近では、抗体医薬の一種である抗体-薬物複合体(ADC)、二重特異性モノクローナル抗体(BsMab)やキメラ抗原受容体 T 細胞(CAR-T)療法などが開発され、有望な成績が得られつつある<sup>9)</sup>。このような新薬の開発により、近い将来 MM が治癒可能な疾患になることを期待したい。

【引用文献】

- 1) がんの統計編集委員会編. がんの統計 2022. 東京:公益財団法人 がん研究振興財団;2022. pp. 90-93.
- 2) Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008; 111: 2516-2520.
- 3) Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014; 28: 1122-1128.
- 4) 日本骨髄腫学会. 編:II 臨床所見と初診時検査. 多発性骨髄腫の診療指針第 5 版, 文光堂, 2020; 6-7.

5) 日本骨髄腫学会. 編:IV 治療. 多発性骨髄腫の診療指針第5版, 文光堂, 2020; 32-81.

6) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48.

7) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging

system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.

8) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.

9) 角南一貴. 多発性骨髄腫 ー開発中の薬剤に関する話題ー. *臨床血液* 2020; 61: 520-527