

多発性骨髄腫

浜の町 病院 血液内科

はじめに

✓ 多発性骨髄腫は骨髄にできるがん

骨髄という骨の中にある血液を作る場所で、形質細胞という血液の細胞が、がん化した細胞（骨髄腫細胞といいます）によって引き起こされる病気です。

✓ 骨髄腫細胞がいろいろな症状を引き起こす

骨髄腫細胞が増殖することによって、骨がもろくなったり、正常な血液が作れなくなったり、異常なタンパクを作ることによって、様々な症状を引き起こします。

【１】多発性骨髄腫の基礎知識

1. 造血系と形質細胞
2. 多発性骨髄腫の原因、疫学
3. 免疫グロブリンとMタンパク
4. 多発性骨髄腫の症状
5. 多発骨髄腫の基礎知識のまとめ

1.造血系と形質細胞

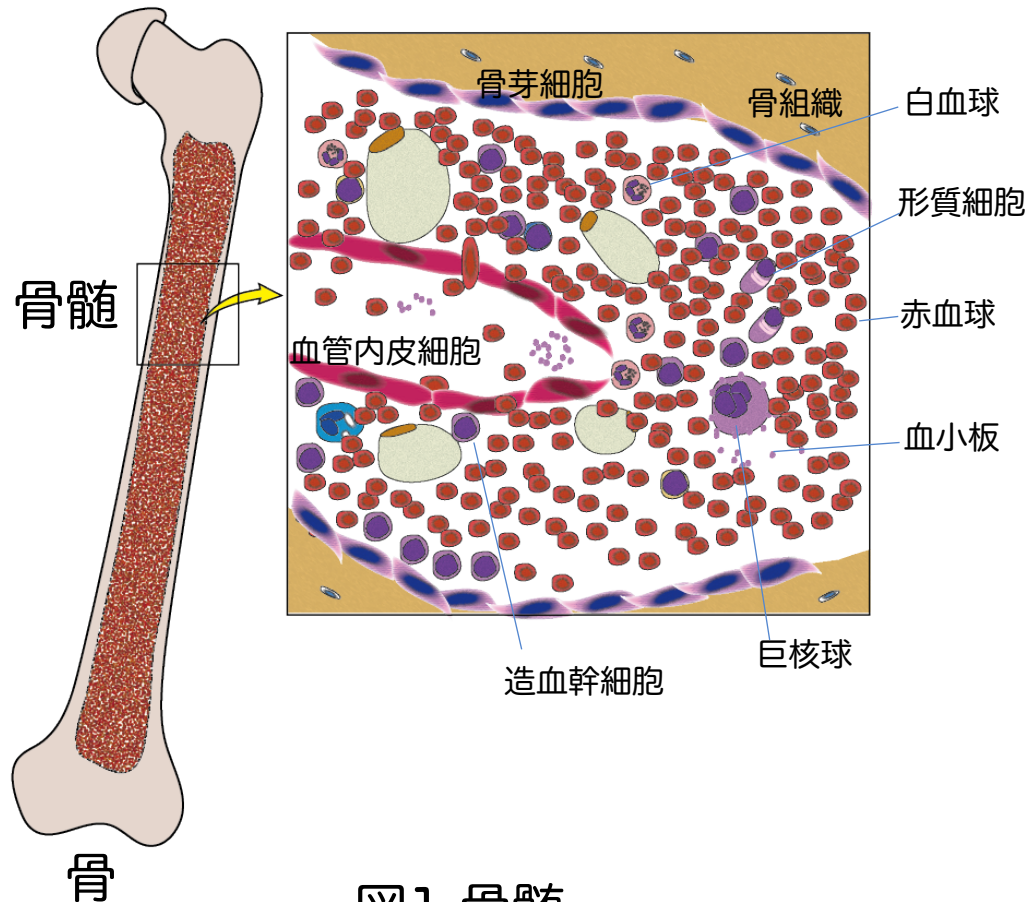


図1.骨髄

人間の血液細胞は、感染症から体を守っている白血球、酸素を体の隅々まで運搬する赤血球、傷ができたときに止血作用がある血小板から構成されています。

血液細胞は、骨の中にある骨髄（図1）という場所で、造血幹細胞という全ての血液細胞になることができる細胞から分化することによって作られています。すなわち、骨髄は造血の場ということになります。

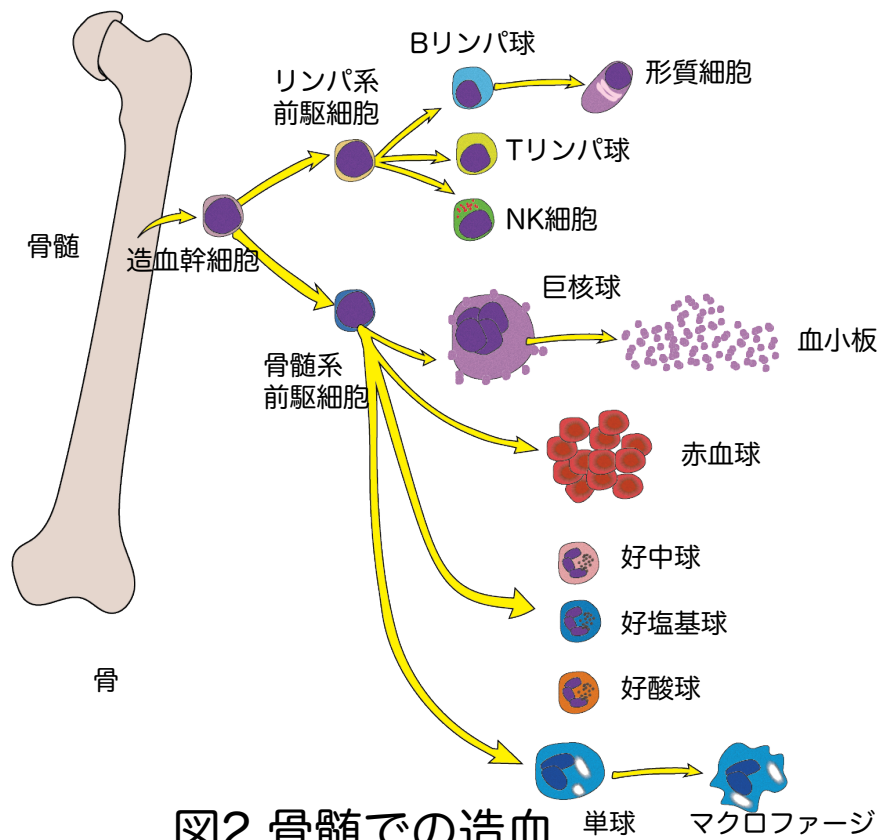


図2. 骨髄での造血

骨髄では、造血幹細胞から、白血球をはじめとする全ての血液細胞がたえず供給されています（図2）。

白血球には多くの種類があり、好中球、リンパ球、単球などがあります。さらにリンパ球は、Bリンパ球、Tリンパ球などがあります。これらの白血球は、それぞれ異なる方法で、微生物から私たちの体を守っています。

体内に微生物が侵入したとき、Bリンパ球は、骨髄で形質細胞という細胞に変化します。健康な人間では、大体、骨髄中の5%程度が形質細胞です。形質細胞は抗体（または免疫グロブリンともいいます）を作ることができます。抗体は体に侵入した微生物を見つけたり、殺したりするのを助ける働きがあります。通常、一個の形質細胞は特定の微生物に対応する一種類の抗体しか作ることができません。したがって、たくさんの微生物に対応するには、たくさんの形質細胞が必要になります。

2.多発性骨髄腫の原因と疫学

- 直接的な原因は不明。
- 形質細胞の異常な増殖（単クローン性な増殖）によって起こります。
- 骨に原発する悪性腫瘍では最も多い（約40%）。
- 40歳から60歳の年齢に多く、60歳が発症がピーク。
- 発症のリスク因子としては、男性であること（男女比は2:1）、放射線の被曝歴、特定の化学物質にさらされた経験があることなどが報告されています。

3.免疫グロブリンとMタンパク

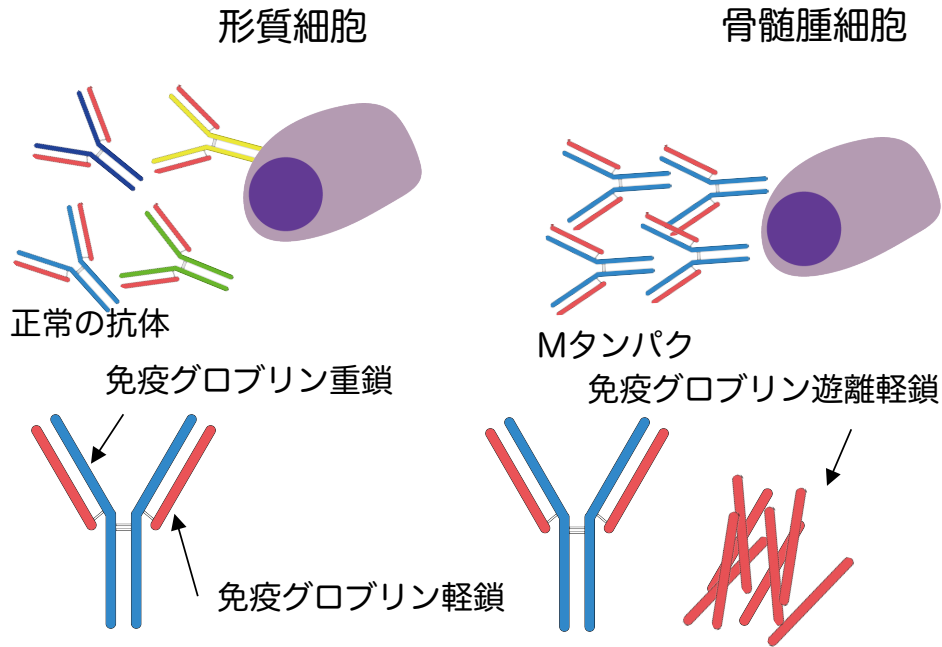
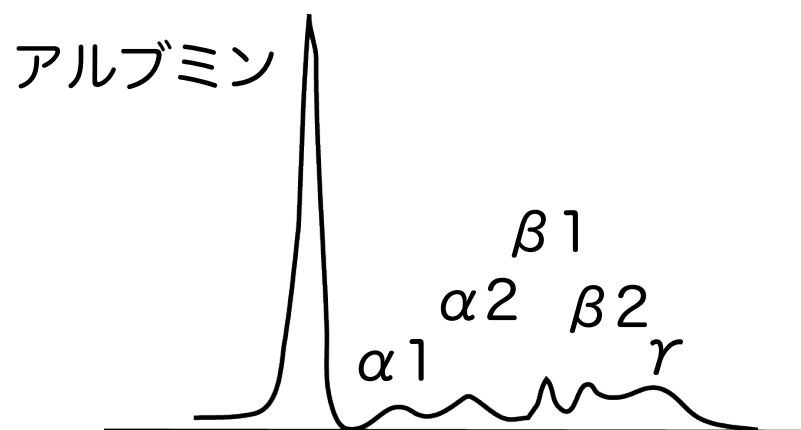


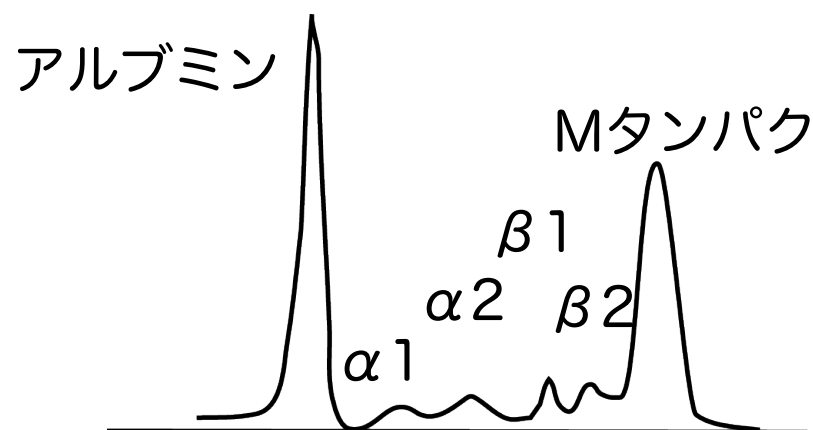
図3.免疫グロブリンとMタンパク

通常、一個の形質細胞は特定の病原体に対応する一種類の抗体をつくります。したがって、健康な人の持つ形質細胞はたくさんの種類の抗体が作られることになります。ところが、形質細胞ががん化した骨髄腫細胞は、異常に増殖してしまう（単クローン性の増殖）ために、1種類の抗体が大量に作られることになります。これをMタンパク

といいます。正常の抗体は二つの重鎖と二つの軽鎖で構成されます。重鎖の型によって、A、D、G、E、Mがあり、軽鎖の型は κ 、 λ があります。したがって、Mタンパクは特定の型の重鎖及び軽鎖が大量に作られます（図3）



正常



骨髓腫

図4.タンパク電気泳動

Mタンパクは微生物に反応してできたものではなく、無秩序に骨髓腫細胞によって作られた、出来損ないの役に立たない抗体になります。普通は、多発性骨髓腫の患者では、Mタンパクが大量に作られます。血清中のタンパク質を電気泳動すると正常とは異なり、Mタンパクのピークが見られます（図4）。これは、骨髓腫の診断の上で、重要な手がかりとなります。

4.多発性骨髄腫の症状

主な症状は表2に示していますが、多発性骨髄腫の症状は、骨髄腫細胞の増加に伴う症状と骨髄腫細胞によって作られるMタンパクに伴う症状に分けて考えることができます。

骨髄腫細胞の増加に伴う症状は英語の頭文字をとって、クラブ(CRAB)症状と言われます。CRAB症状とは、高カルシウム血症、腎障害、貧血、骨病変に関連する症状です。高カルシウム血症による症状は、倦怠感、疲労感、食欲不振、筋力低下、口渇、悪心、多飲、多尿などです。腎障害による症状は、むくみ、乏尿（尿が出にくくなること）、倦怠感などです。貧血による症状は、動悸、めまい、頭痛などです。骨病変に伴う症状としては、骨の痛みや病的骨折などです。また、感染症を繰り返したりすることもあります。

血液中にMタンパクが増加することによって起こる症状も骨髄腫の症状として出現することがあります。Mタンパクの増加すると、血液がどろどろになり、頭痛、目が見えにくくなる、鼻出血などの過粘稠度症候群という状態ひきおこすことがあります。また、Mタンパクがアミロイドという有害なタンパクに変化し、体のあちこちにたまることで、臓器障害をきたすアミロイドーシスという状態になることもあります。

表2.主な多発性骨髄腫の症状

- 全身倦怠感や疲労感（貧血に伴う症状）
 - 出血しやすくなる（血小板減少に伴う症状）
 - 発熱、易感染性（白血球減少、低ガンマグロブリン血症に伴う症状）
 - 骨折や骨の痛み（骨髄腫細胞の増加により骨がもろくなる）
 - 多尿や乏尿（腎機能障害）
 - 吐き気、嘔吐など（高Ca血症に伴う症状）
 - 無症状なこともある
-

5.多発性骨髄腫の基礎知識のまとめ

- ✓ 骨髄腫は、形質細胞のがん、悪性腫瘍で、主に骨の中（骨髄）で単クローン性に増殖したもの。
- ✓ 正常の形質細胞は、病原体、異物に対する抗体を産生するが、形質細胞ががん化した骨髄腫細胞は、Mタンパクと呼ばれる異常な（できそこないの）抗体を産生する。
- ✓ 症状のある骨髄腫は、正常な骨髄細胞や骨を障害することで、貧血、高カルシウム血症、腎障害、骨折を引き起こす。

【2】 骨髓腫の診断と検査

1. 診察
2. 血液検査
3. 尿検査
4. 組織検査
5. 画像検査
6. 多発性骨髓腫の診断基準
7. 骨髓腫の病期
8. 診断と検査のまとめ

1.診察

- ✓病歴の聴取：医師や看護師は、あなたに起こった健康上の問題点などについて、質問をします。
- ✓身体診察：骨髄腫に関連する症状（骨折、貧血などの症状）について診察して確認します。
- ✓診察の結果、患者さんに必要な検査を行います。

2.血液検査

骨髄腫による影響、症状を調べるために採血をして、検査をします。全身状態、一般的な臓器の機能の検査や骨髄腫の腫瘍の量を推測するための検査です。

血算を行い貧血、血球減少、白血球の分画をチェックします。また、生化学検査では、肝機能など主要な臓器の機能がわかります。特に、腎機能（尿素窒素、クレアチニン）は骨髄腫で障害を受けることが多いので必ず確認します。血液中の電解質（ミネラル）も腎機能と密接な関連があり、ナトリウム、カリウム、カルシウムも調べる必要があります。カルシウムは骨の中に豊富にあるので、骨髄腫で骨病変があるときは、高カルシウム血症をしばしば起こします。血清中のタンパク質の分画を調べると骨髄腫の患者では、免疫グロブリン分画が多く、Mタンパクとして検出されるため、タンパク電気泳動は重要です。免疫学的な検査としては、血清中の各免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）を定量します。免疫固定電気泳動、免疫グロブリン遊離L鎖、 λ/κ 比も測定します。

3.尿検査

骨髄腫では、腎障害を起こしやすいため尿検査は必須です。腎障害のチェックのために、尿潜血、尿タンパクを確認します。また、尿中のタンパクの定量や免疫固定電気泳動を行うことでMタンパクの量の把握が可能です。

4.骨髄検査

骨髄腫細胞の形状を顕微鏡でみるために、骨髄の生検や骨髄を穿刺をして骨髄中の骨髄腫細胞を調べます。通常は、腸骨（骨盤）から麻酔をして、生検針や穿刺針を刺して行います。採取した骨髄液を顕微鏡で調べる他に、フローサイトメトリー検査や染色体検査などを組み合わせることで、より詳しい骨髄腫細胞の性質を患者ごとに調べることができます。

5.画像検査

体の中や骨を調べるために、X線を使った検査（CT）、磁気をつかった検査（MRI）を行うことがあります。骨が折れていたり破壊されている場所を調べるために行います。最近では、FDG-PET検査も有用であることが報告されています。

6. 骨髄腫の診断基準

骨髄腫など形質細胞が増加する病気は、症状や検査データの結果によって、治療対象になる方、治療対象にならない経過観察が望ましい方に、分類されます。これは、国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group：IMWG）による診断規準として、まとめられています。化学療法の対象となる方は、高カルシウム血症、腎障害、貧血、骨病変、その他（過粘稠度症候群、アミロイドーシス、年2回を超える細菌感染）のうち一つ以上を有している症候性骨髄腫に該当する患者、および症候性非分泌型骨髄腫患者です。Mタンパクの量は治療開始の指標となりません。

表3.国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group：IMWG）の診断規準

単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）

- ・血清M 蛋白<3 g/dL
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率<10%
- ・他のB 細胞増殖性疾患が否定されること
- ・臓器障害*がないこと

無症候性骨髄腫（くすぶり型骨髄腫）

- ・血清M 蛋白 $\geq$ 3 g/dl 及び/または
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 $\geq$ 10%
- ・臓器障害*がないこと

症候性骨髄腫

- ・血清and / or 尿にM 蛋白を検出
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の増加（10%以上）または形質細胞腫
- ・臓器障害*の存在

症候性非分泌型骨髄腫

- ・血清および尿にM 蛋白を検出しない（免疫固定法により）。
 - ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 $\geq$ 10%または形質細胞腫
 - ・臓器障害*の存在
-

表 3.国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group：IMWG）診断規準
(つづき)

骨の弧発性形質細胞腫

- ・血清and / or 尿にM 蛋白を検出しない（少量を検出することがある）。
- ・クローナルな形質細胞の増加によるただ1 カ所の骨破壊
- ・正常骨髄
- ・病変部以外は正常な全身骨所見（X 線およびMRI）
- ・臓器障害*がないこと

髄外性形質細胞腫

- ・血清and / or 尿にM 蛋白を検出しない（少量を検出することがある）。
- ・クローナルな形質細胞による髄外腫瘤
- ・正常骨髄
- ・正常な全身骨所見
- ・臓器障害*がないこと

多発性形質細胞腫

- ・血清and / or 尿にM 蛋白を検出しない（少量を検出することがある）。
- ・クローナルな形質細胞による1 カ所以上の骨破壊または髄外腫瘤
- ・正常骨髄
- ・正常な全身骨所見
- ・臓器障害*がないこと

形質細胞白血病

- ・末梢血中形質細胞 $>2,000/\mu\text{L}$
 - ・白血球分画中形質細胞比率 $\geq 20\%$
-

7. 骨髄腫の病期（重症度）

多発性骨髄腫の病期（病気の重症度）は表4、図5のように、血清中の $\beta 2$ ミクログロブリンと血清アルブミンの値によって分類されます。病期IIIが最も進行した状態です。病期Iの生存期間中央値（患者さんの半分の方が亡くなるまでの期間）が62ヶ月、病期IIでは44ヶ月、病期IIIでは、29ヶ月と報告されています（*Journal of Clinical Oncology* : 23(15), 3412-3420. 2005）。

表4.国際病期分類

病期	基準
I	血清 $\beta 2$ ミクログロブリン $< 3.5\text{g/dl}$ かつ血清アルブミン $\geq 3.5\text{ mg/dl}$
II	I、IIIの基準を満たさない
III	血清 $\beta 2$ ミクログロブリン $\geq 5.5\text{mg/dl}$

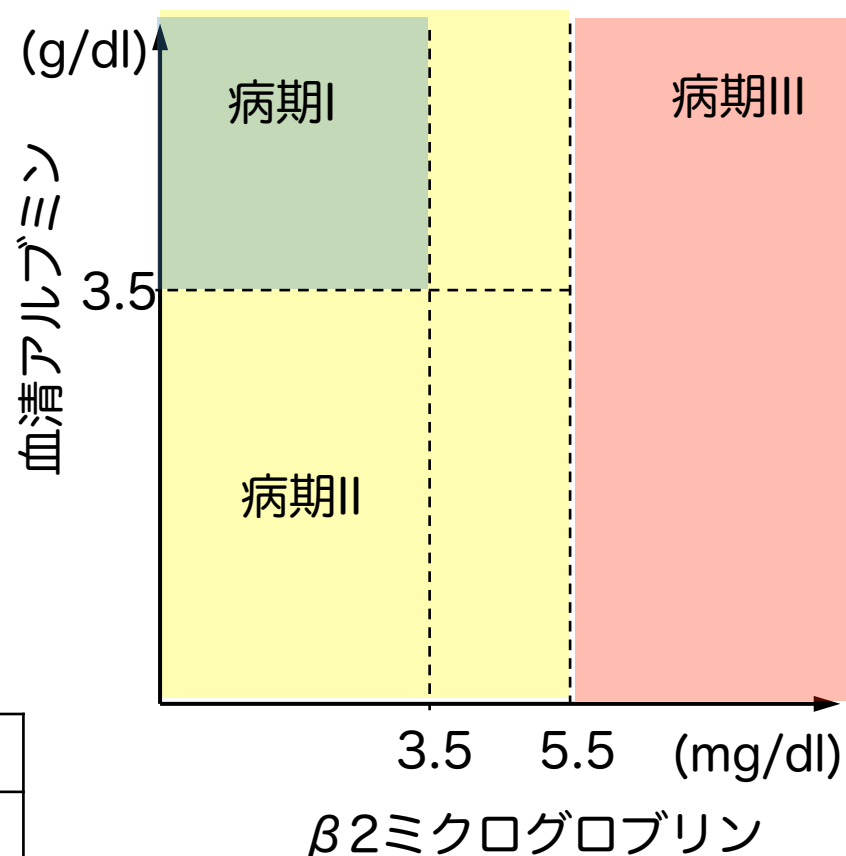


図5.国際病期分類

8. 診断と検査のまとめ

表5. 骨髄腫の診断に必要な検査

血算（各血球の数、白血球の分画）

血液生化学検査：

尿素窒素, クレアチニン, 電解質（Na, K, Ca）

LDH

$\beta 2$ マイクログロブリン

血清タンパク電気泳動

免疫学的検査：

免疫グロブリン, 免疫グロブリン遊離L鎖, λ / κ 比

免疫固定電気泳動

尿検査：

尿蛋白定量

免疫固定電気泳動

骨髄検査：

骨髄生検, 骨髄穿刺

フローサイトメトリー、免疫染色

染色体検査、遺伝子検査

【3】多発性骨髄腫の治療

1. 治療の概略
2. 化学療法
3. 分子標的薬
4. ステロイド
5. 免疫調節薬
6. 自己末梢血幹細胞移植
7. 補助的治療と支持療法
8. 臨床試験、新しい薬についての情報
9. 多発性骨髄腫治療のまとめ

1.治療の概略

多発性骨髄腫は、病気の進行度によって、治療方針が異なります。単クローン性ガンマグロブリン血症や無症候性（くすぶり型）骨髄腫は治療対象となりません。経過観察が原則となり、数ヶ月ごとに経過観察していきます。治療の対象となるのは、症状のある（臓器障害のある）骨髄腫（症候性骨髄腫）です。臓器障害としては、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、骨病変です。英語の頭文字をとって、クラブ（CRAB）症状といいます。このような症状のある骨髄腫（症候性骨髄腫）は、年齢と全身状態によって、治療方針が変わってきます。

症候性骨髄腫のおおまかな治療のアルゴリズムを示します（図6）。65歳未満で全身状態の良好な比較的若年の患者さんの場合には、大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植の適応があります。まず、導入療法としてボルテゾミブ（ベルケイド）を中心に3剤ないし2剤併用の化学療法が行われます。VCD療法（ボルテゾミブ、シクロフォスファミド、デカドロン）、VRD療法（ボルテゾミブ、レナリドマイド、デカドロン）、BD療法（ボルテゾミブ、

デカドロン）などが行われています。これらの治療を3から6コース行ったあと、末梢血の造血幹細胞を採取するためにG-CSF単独もしくはシクロフォスファミドとG-CSF併用による幹細胞の動員法により、末梢血の造血幹細胞を採取し、凍結保存します。

次に大量化学療法（大量メルファランなど）を行い自家末梢血幹細胞を移植します。この治療後に寛解を維持していれば、地固め療法、維持療法を続けていきます。

大量化学療法の適応とならない65歳以上の高齢者もしくは臓器機能障害ある患者さんの場合には、ボルテゾミブ（ベルケイド）やレナリドマイド（レブラミドカプセル）などの導入化学療法を8から9コースが行い、その後維持療法を続けていきます。

骨の孤発性骨髄腫や髄外形質細胞腫などの全身的な病変ではなく、局所的に塊を作っているような腫瘍に対しては、局所に対する放射線療法を行います。外科的切除を併用することもあります。

多発性骨髄腫で主に用いられる薬剤を表6に示しています。

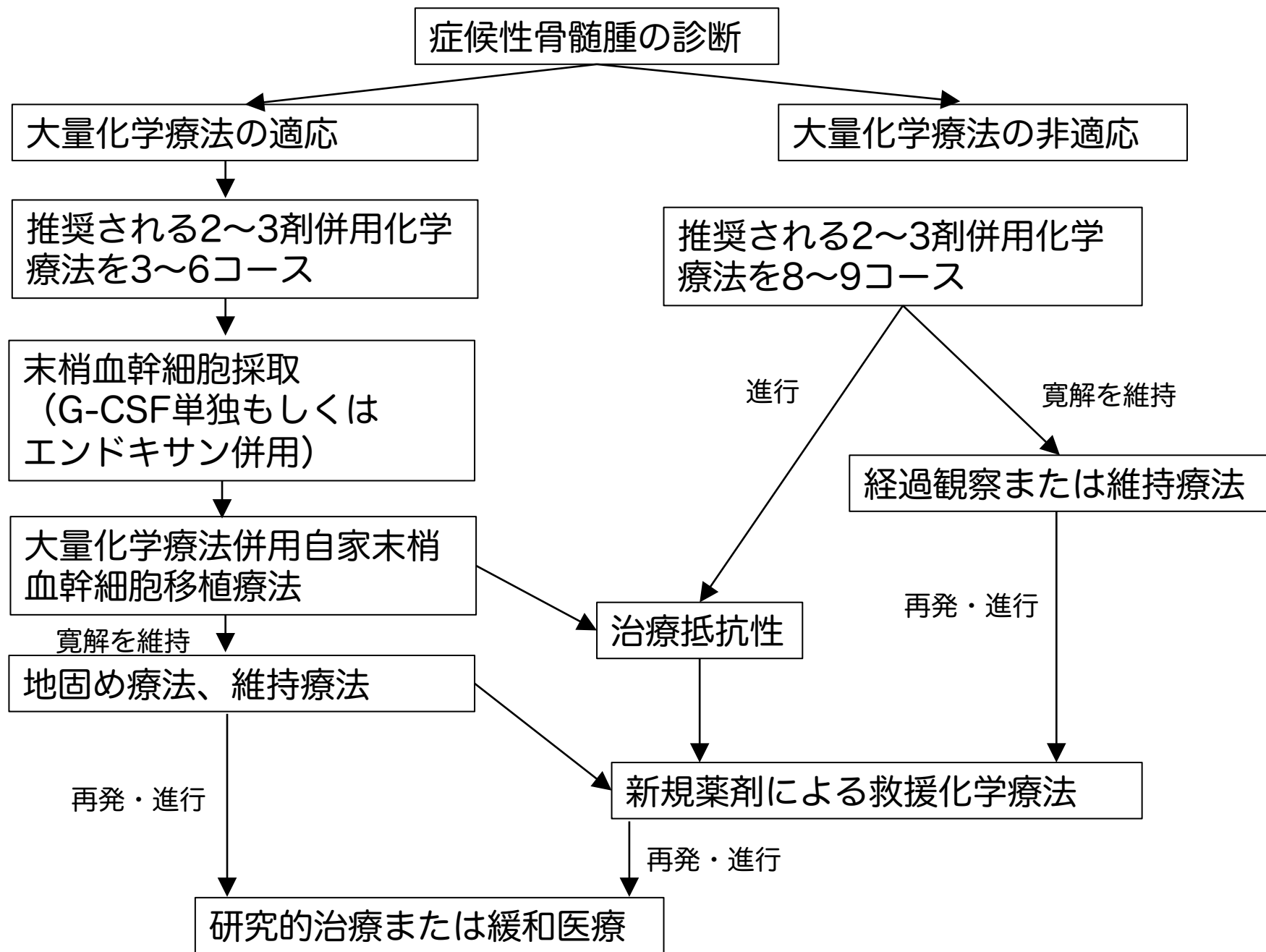


図6.症候性骨髄腫の治療アルゴリズム

表6.多発性骨髄腫の治療で用いられる薬剤

薬品名	商品名	薬のタイプ	特徴
メルファラン	アルケラン	化学療法剤	アルキル化剤
シクロフォスファミド	エンドキサン	化学療法剤	アルキル化剤
ドキシソルビシン	アドリアマイシン	化学療法剤	アントラサイクリン系
エトポシド	ラステット、ベプシド	化学療法剤	トポイソメラーゼII阻害剤
ビンクリスチン	オンコビン	化学療法剤	ビンカルカロイド
デキサメタゾン	デカドロン、レナデックス	ステロイド	副腎皮質ホルモン
プレドニゾン	プレドニン	ステロイド	副腎皮質ホルモン
レナリドマイド	レブラミド	免疫調整薬	サリドマイド誘導体
ポマリドマイド	ポマリスト	免疫調整薬	サリドマイド誘導体
サリドマイド	サレドカプセル	免疫調整薬	
ボルテゾミブ	ベルケード	分子標的薬	プロテアソーム阻害剤
カルフィルゾミブ	カイプロリス	分子標的薬	プロテアソーム阻害剤
イキサゾミブ	ニンラーロ	分子標的薬	プロテアソーム阻害剤
ダラツムマブ	ダルザレックス	分子標的薬	抗CD38ヒト化抗体
エロツツマブ	エムプリシティ	分子標的薬	抗SLAMF7ヒト化抗体
パノビノスタット	ファリーダック	分子標的薬	HDAC阻害剤

2.化学療法剤

化学療法は、がん細胞を殺すために用いられます。化学療法に用いる薬（抗がん剤）は、細胞増殖の早い細胞を対象に効果を発揮するため、がん細胞が主な対象となりますが、一部の増殖の早い正常な細胞もダメージを受けます。多発性骨髄腫では、アルキル化剤であるメルファラン、シクロフォスファミド、アントラサイクリン系であるドキソルビシン、ビンカアルカロイド系であるビンクリスチンなどが用いられる。

3.分子標的薬

分子標的薬は、がん細胞の特定の分子ないし特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的にして効率よくがん細胞を狙い撃ちする治療薬です。多発性骨髄腫では、プロテアソームを標的にしたボルテゾミブ、カルフィゾミブ、イキサゾミブ、骨髄腫細胞の表面のタンパク質であるCD38を標的にするタラツムマブ、SLAMF7を標的にするエロツズマブ、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的にするパノビノスタットが用いられています。

4.ステロイド

ステロイドは副腎でつくられる副腎皮質ホルモンの一種である糖質コルチコイドという生合成したものです。体内に薬として投与する抗炎症反応や免疫抑制作用のほか、抗腫瘍効果、特に骨髄腫などの血液系の腫瘍に有効であることがわかっています。骨髄腫の治療ではデキサメタゾンやプレドニゾンなどが用いられます。

5.免疫調節薬

免疫調節薬はサリドマイド及びサリドマイドの誘導体であるレナリドマイドやポマリドマイドなどの抗がん作用と抗炎症作用を有する薬剤です。最近では、セレブロンというタンパク質を標的にすることで、様々な薬理作用を発揮しています。これらの薬剤は骨髄腫細胞に対する直接的な作用のほか、細胞性免疫の誘導、骨髄微小環境に対する効果、血管新生阻害など多彩な作用によって治療効果を発揮すると考えられています。

6.自己末梢血幹細胞移植

重要な臓器の機能が保たれている65歳以下の患者さんに対しては自己末梢血幹細胞移植を考慮します。これは、3剤ないし2剤併用の化学療法による導入療法を行い、骨髄腫細胞を十分に減らした後、G-CSF単独または高容量シクロフォスファミド療法によって、末梢血中の造血幹細胞が増加します。このとき末梢血を採取、保存しておきます（自己末梢血幹細胞の保存）。

次に大量のメルファランを治療として用いることで、効果的に抗腫瘍効果を発揮させることが期待されます。保存しておいた自己の造血幹細胞は、大量の抗がん剤を用いた後に、体内に戻すことで速やかに造血を回復させます。これを自己末梢血幹細胞移植といいます。

7.補助的治療と支持療法

骨病変に対しては、骨折を予防するためのコルセットなどの保存的な治療のほか、骨吸収を抑制する作用のあるビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸、RANKLという分子に対する抗体であるデノスマブが薬剤として用いられています。

高カルシウム血症に対しては、生理食塩水による脱水の補正及びビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、デノスマブなどを投与します。

貧血に対しては適宜、輸血療法を行います。

また、感染症にかかりやすくなるので、手洗いやうがいなどの感染症予防対策が重要であり、必要に応じて、抗生物質の投与を行います。

8.臨床試験、新しい薬についての情報

浜の町病院では、九州大学や他の医療機関と共同で、多発性骨髄腫の新しい治療法の開発のための臨床試験に取り組んでいます。詳しくお知りになりたいかたは、主治医に相談の上、当院までお問い合わせください。

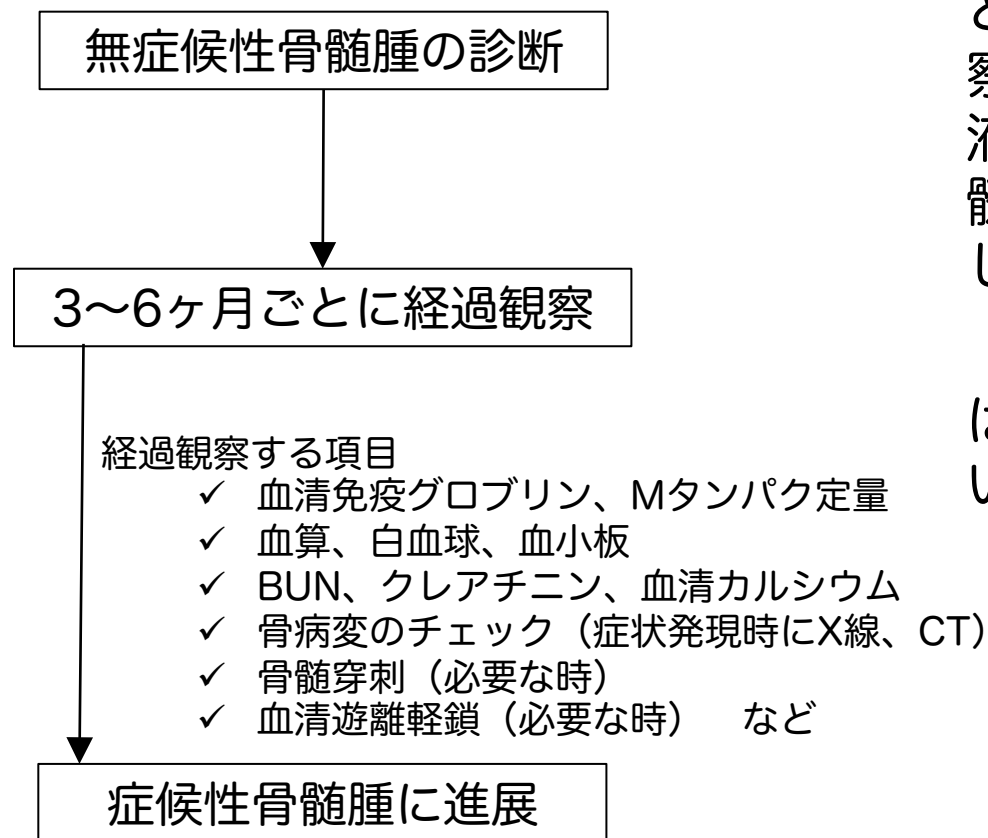
9.多発性骨髄腫治療のまとめ

- ✓ 無症候性骨髄腫は治療をすぐには行わず経過観察します。
- ✓ 症候性骨髄腫は、大量化学療法に適応がある場合とない場合で治療方針が分かります。
- ✓ 指示療法（骨病変に対する治療、輸血、抗生物質）など適宜行います。
- ✓ 孤発性形質細胞腫の場合は、放射線療法や手術療法などを行います。

【4】治療の実際

1. 症状のない（くすぶり型、無症候性）
多発性骨髄腫
2. 症状のある（症候性）多発性骨髄腫
3. 孤発性形質細胞腫
4. 再発、治療抵抗性骨髄腫に対する救援療法

1. 症状のない骨髄腫 (くすぶり型、無症候性骨髄腫)



症候性骨髄腫として治療する。

図7のように、症状のない骨髄腫と診断した場合、注意深く経過観察を行います。3～6ヶ月ごとに血液検査、画像検査を行い症候性骨髄腫に進行していないことを確認します。

進行していると診断した場合には、症候性骨髄腫として治療を行います。

図7. 無症候性骨髄腫の治療アルゴリズム

2.症状のある骨髄腫（症候性骨髄腫）

症状のある骨髄腫と診断した場合、次に大量化学療法の実施があるかどうか判断します。原則として、65歳以下、重篤な感染症や肝障害、腎障害などの合併症がなく、心肺機能が正常な症例が対象となります。

大量化学療法の実施症例の場合は、初期導入化学療法（表8）を行いません。ボルテゾミブを中心に、2剤ないし3剤の薬による併用療法です。一例を図8に示します。2から4コース前後の治療を行ない治療効果を判定します。国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の最新の治療効果判定基準（2016年度版）によると従来の治療効果判定基準（2006年度版）に加えて、微小残存病変などの新しい概念が加わっています。概略を説明すると、治療効果の深さに応じて、持続的微小残存病変（MRD）陰性、MRD陰性、厳密完全寛解（sCR）、完全寛解（CR）、非常に良い部分寛解（VGPR）、部分寛解（PR）、小効果（MR）、病勢の安定（SD）、病勢の進行（PD）、臨床的再発、完全寛解からの再発、MRD陰性からの再発と段階的に細分化されています（表7）。これは、次世代シーケンサー法や次世代フローサイトメトリー法などの新しい検査技術によって、

より高感度に骨髓腫細胞を検出可能（微小残存病変の検出技術）になり、また新しい薬剤が続々と登場したことにより、治療効果をより、正確かつ精密に表現することが必要になったためと思われます。まだまだ、国内の医療機関で実施可能な検査ではありませんが、今後可能になってくるものと思われます。

大量化学療法に適応があり、同意が得られている場合で、PRないしVGPR以上の臨床的な効果が得られている場合は、末梢血の幹細胞を採取します。シクロフォスファミドなどの抗がん剤を投与後の骨髓抑制期後の増血回復期にフィルグラスチムやレノグラスチムなどのG-CSF製剤を投与して、末梢血中にCD34陽性の造血幹細胞を増幅、動員させ、採取する方法やフィルグラスチムやレノグラスチムなどのG-CSF製剤単独で造血幹細胞を動員し採取する方法が試みられています。さらに最近では、CXCR4ケモカイン受容体拮抗剤であるプレリキサホルとG-CSF製剤を併用すると造血幹細胞を末梢血中に強力に動員して、採取する方法も試みられています。

自己末梢血幹細胞移植に必要な十分量の造血幹細胞が採取できたならば、メルファラン大量療法併用の自己末梢血幹細胞移植術を行います。この治療の後に、十分に造血機能が回復したのちに、地固め療法、維持療法（表10）をおこなってゆきます。地固め療法、維持療法を追加することで、無増悪生存期間が延長することが示されていますが、全生存期間の延長効果は十分に示されておらず、臨床試験的に行われています。レナリドマイド、ボルテゾミブなどの薬剤を中心に、新規薬剤を追加する治療が試みられています。

大量化学療法の非適応症例の場合、または十分量の造血幹細胞が採取できなかった症例の場合は、推奨される2ないし3剤のレナリドマイドまたはボルテゾミブ含む組み合わせの治療を8から9コース行います（表9）。一例を図9に示します。その後、維持療法として、ボルテゾミブまたはレナリドマイドが用いられます。

表7.治療効果判定基準

IMWG 微小残存病変(MRD)評価基準(完全寛解の基準を満たしていること)

持続的MRD陰性	骨髄で、少なくとも1年MRD陰性が次世代フロー法、次世代シーケンス法、画像検査等で観察されること
MRD陰性（フロー法）	標準化された次世代フロー法による骨髄液の表面マーカーの解析によってクローナルな形質細胞が検出されないこと。
MRD陰性（シーケンス法）	次世代シーケンス法による骨髄液のDNAの解析で、クローンの存在が 10^5 に1個の検出感度で検出されないこと
画像評価かつMRD陰性	次世代シーケンス法および次世代フロー法に加えてPET/CTなどで評価した陽性病変が消失

IMWG 標準的効果判定基準

sCR（厳密完全寛解）	完全寛解に加えて、遊離軽鎖（FLC）比が正常かつ骨髄生検の免疫染色によって、100個以上の形質細胞で κ/λ 比が4:1以下（ κ 陽性の患者）または1:2以上（ λ 陽性の患者）を満たすこと
CR（完全寛解）	血清及び尿の免疫固定法でMタンパクが消失し、骨髄中の形質細胞が5%未満で、すべての形質細胞腫が消失すること
VGPR（非常に良い部分寛解）	血清及び尿の免疫固定法でMタンパクは検出されるが、タンパク電気泳動法では検出されないまたは、尿中のMタンパクが100mg/日未満で血清Mタンパクの減少率が90%以上のとき
PR（部分寛解）	血清Mタンパクが50%以上減少し、24時間の尿中Mタンパクが90%以上減少または200mg/日未満。血清Mタンパクが測定できない場合は、Mタンパク評価基準の代わりに、FLC比で50%以上の減少が必要である。血清、尿Mタンパク、FLCが測定できないとき、骨髄液の検査で、治療開始前の形質細胞比率が30%以上あり、形質細胞が50%以上減少したとき。それらに加えて、初診時に軟部組織に形質細胞腫がある場合は、その大きさが50%以上縮小することも必要である。

表7.治療効果判定基準つづき

MR (小効果)	血清Mタンパクが25%以上であるが50%以下の減少、24時間の尿中Mタンパクが50～89%の減少。 その基準に加えて、初診時に軟部組織に形質細胞腫がある場合は、形質細胞腫の縮小が50%以下。
SD (病勢の安定)	治療効果が、sCR、CR、VGPR、MR、PDに該当しない場合
PD (病状進行)	次の基準を一つでも満たすもの 次の少なくとも一つの検査データが最も低いときから、25%以上の増加を呈しているもの 血清Mタンパク（絶対値が少なくとも0.5g/dl以上であること） 最も低いMタンパク成分が5g/dl以上の場合は、血清Mタンパクの増加が1g/dl以上の増加 尿中のMタンパク（絶対値が200mg/24時間以上） Mタンパクが血清、尿中いずれも測定できない場合は、FLC比で判断する（絶対値は10mg/dl以上のとき） 血清、尿Mタンパク、FLC比が測定できないときは、骨髓液中の形質細胞の割合（絶対値が10%以上のとき） 新規病変の出現、一つを超える領域で、最も小さいときから50%以上の増大、または短径が1 cmを超える病変で、長径が50%以上の増大、もし、測定可能な病変が末梢血の形質細胞数のみの場合は、末梢血液中の形質細胞の50%増加（200個/μl以上で）
臨床的再発	次の基準を一つでも満たすもの クローン性の形質細胞の増加に関連する病気 または臓器障害（クラブ症状）の進行による直接的な指標 新しい軟部組織の形質細胞腫の出現、新規骨病変の出現（骨粗鬆症は含めない） 既存の形質細胞腫や骨病変の50%以上（かつ1cm以上）の増大 高カルシウム血症（11mg/dl） 2g/dl以上のヘモグロビン値の低下（治療に関連するものは含めない） 2 mg/dl以上のクレアチン値の増加（治療開始時点から骨髓腫が原因のもの） 血清のMタンパクに関連する過粘稠度症候群
CRからの再発	次の基準を一つでも満たすもの 免疫固定法で血清または尿中Mタンパクの再出現 骨髓で形質細胞が5%以上となる 何らかの進行の所見（新しい形質細胞腫、溶骨性病変、高カルシウム血症など）
MRD陰性からの再発	次の基準を一つでも満たすもの MRD陰性の状態ではなくなる 骨髓でクローン性の形質細胞が5%以上となる 何らかの進行の所見（新しい形質細胞腫、溶骨性病変、高カルシウム血症など）

表8.移植適応症例に対する推奨される初期導入化学療法

- ・ ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/シクロフォスサミド/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/サリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/ドキソルビシン/デキサメタゾン
-

(全米総合がん情報ネットワーク 骨髄腫ガイドライン 2017年度版から)

表9.移植非適応症例に対する推奨される初期導入化学療法

- ・ ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ レナリドマイド/低用量デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/シクロフォスサミド/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
-

表10.維持療法

- ・ ボルテゾミブ
 - ・ レナリドマイド
-

ボルテゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン療法（VRD療法）

薬品名	量	投与法	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ボルテゾミブ (商品名：ベルケイド)	体表面積あたり1.3mg	皮下注射	▼			▼				▼			▼			
レナリドマイド (商品名：レブラミドカプセル)	25mg	内服	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
デキサメタゾン (商品名：レナデックス)	40mg	内服	▼			▼				▼			▼			

ベルケイドを体表面積あたり1.3mgを1日目、4日目、8日目、11日目に皮下注射し、レブラミドカプセル 25mgを1日1回14日間内服、レナデックス 40mgを1日目、4日目、8日目、11日目に内服する。これを21日ごとに繰り返す。

図8.初期導入化学療法の例

レナリドマイド/デキサメタゾン療法（Rd療法）

薬品名	量	投与法	1	...	8	...	15	...	21	22
レナリドマイド (商品名：レブラミドカプセル)	25mg	1日1回 内服	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	
デキサメタゾン (商品名：レナデックス)	40mg	1日1回 内服	▼		▼		▼			▼

レブラミドカプセル 25mgを1日1回21日間内服し、レナデックス 40mgを1日目、8日目、15日目、22日目に内服する。これを28日ごとに繰り返す。

図9.移植非適応症例に対する推奨される初期導入化学療法の実例

3.孤発性形質細胞腫

骨の孤発性骨髄腫や髄外形質細胞腫などの全身的な病変ではなく、局所的に塊を作っているような腫瘍に対しては、局所に対する放射線療法を行います。外科的切除を併用することもあります。（図10）

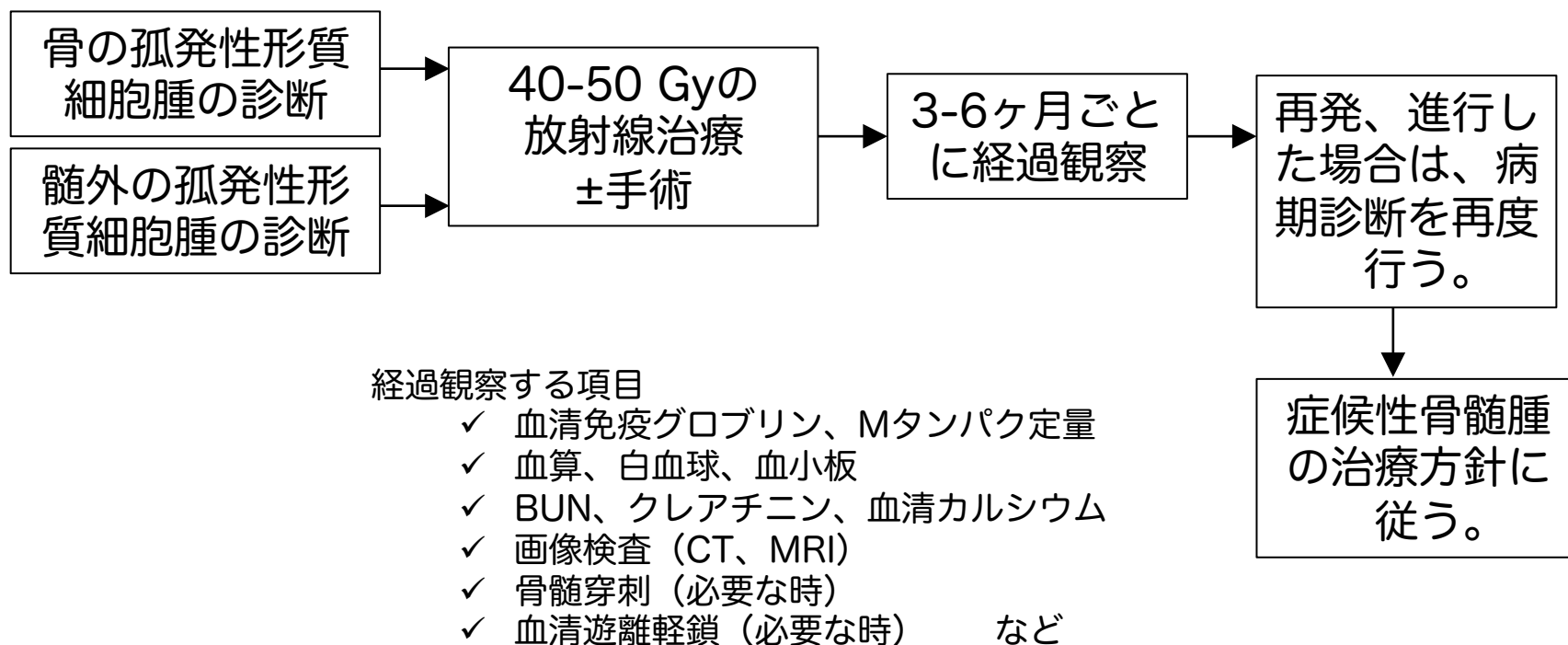


図10.孤発性形質細胞腫の治療アルゴリズム

4.再発、治療抵抗性骨髄腫に対する救援療法

再発、治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する治療方針は、治療抵抗性となった時期によって、対応が異なります。図11に治療アルゴリズムを示します。

初期治療がうまくいき、少なくとも6ヶ月以上の奏功期間がある場合は、原則として、同一の初期導入化学療法を行います。ただし、予後不良な染色体の有無、合併症、全身状態を総合に判断し、新規治療を行うこともあります。(表11、表12)

初期治療が奏功しなかったり、奏功期間が6ヶ月未満での再発の場合では、新規薬剤をもちいた救援化学療法を行うことになります。救援化学療法の一例を図12に示します。

65歳以下で、全身状態のよい、大量化学療法の適応症例の場合は、救援療法を数コースおこなったあとで、自己末梢血幹細胞移植療法を検討します。

骨髄腫の再発、進行

大量化学療法への適応

大量化学療法への非適応

自己末梢血幹細胞移植療法
または
骨髄腫で行われる救済化学療法
または
新規薬剤による化学療法
(臨床試験含む)

骨髄腫で行われる救済化学療法
または
新規薬剤による化学療法
(臨床試験含む)

進行

進行

救済化学療法
または
新規薬剤による化学療法
(臨床試験含む)
または
同種造血幹細胞移植療法

進行

緩和医療

図11.再発、治療抵抗性骨髄腫に対する治療アルゴリズム

表11.推奨される骨髄腫既治療例を対象とした治療法

- ・ 初期導入療法と同一の治療法（寛解から6ヶ月以上たっているとき）
 - ・ ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/シクロフォスサミド/デキサメタゾン
 - ・ ボルテゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ カルフィルゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ カルフィルゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ ダラツムマブ
-

表11.推奨される骨髄腫既治療例を対象とした治療法 つづき

- ・ ダラツムマブ/ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ ダラツムマブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ エロツムマブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ イキサゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ ポマリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ ポマリドマイド/ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ ポマリドマイド/カルフィルゾミブ/デキサメタゾン
-

表12.その他の骨髄腫既治療例を対象とした治療法

- ・ シクロフォスファミド/レナリドマイド/デキサメタゾン
 - ・ エロツムマブ/ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ 大量エンドキサン
 - ・ イキサゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ パノビノスタット/ボルテゾミブ/デキサメタゾン
 - ・ パノビノスタット/カルフィゾミブ
 - ・ ポマリドマイド/シクロフォスファミド/デキサメタゾン
-

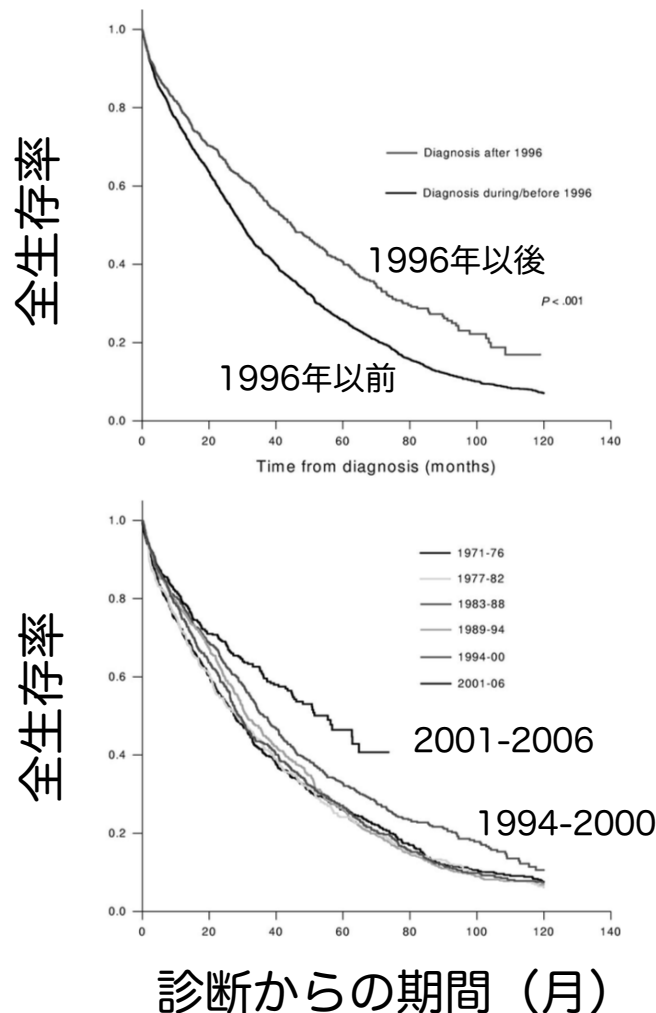
カルフィルゾミブ/レナリドマイド/デキサメタゾン療法（KRd療法）

薬品名	量	投与法	1	2	...	8	9	...	15	16	...	21	22
カルフィルゾミブ (商品名：カイトロリス)	体表面積あたり 20mg(1サイクル 目の1,2日目) 27mg(1サイクル 目の8,9,15,16日 目以降)	点滴静注	▼	▼		▼	▼		▼	▼			
レナリドマイド (商品名：レブラミド カプセル)	25mg	1日1回内服	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	
デキサメタゾン (商品名：レナデックス)	40mg	1日1回内服	▼			▼			▼				▼

カイトロリスを体表面積あたり20mgを1サイクル目の1日目、2日目、27mgを8日目、9日目、15日目、16日目に点滴静注する。2サイクル目以降は体表面積あたり27mgを1日目、2日目、8日目、9日目、15日目、16日目に点滴静注する。レブラミドカプセル 25mgを1日1回21日間内服、レナデックス 40mgを1日目、8日目、15日目、22日目に内服する。これを28日ごとに繰り返す。

図12. 救済化学療法 の例

【5】 多発性骨髄腫の治療成績



米国メイヨークリニックの多発性骨髄腫の年代別治療成績を図13に示します。1999年にサリドマイド、2003年にボルテゾミブが登場したことにより、飛躍的に治療成績が向上しています。1996年以降に診断された場合と1996年以前に診断された場合の治療成績は有意に1996年以降に診断された場合の治療成績が向上しています。1996年以降の生存期間中央値が44.8ヶ月 なのに対し1996年以前に診断された場合では29.9ヶ月です。このように多発性骨髄腫の治療成績は新規薬剤の出現により年々向上していることがわかります。(Blood, 111(5), 2516-2520. 2008)

図13. 多発性骨髄腫年代別治療成績

イタリアのグループは65歳以下の骨髄腫患者で、自己末梢血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法と移植後のレナリドマイド維持療法の有効性を報告しています。治療成績（5年生存率）は、大量メルファラン＋レナリドマイド維持療法（78.4%）、大量メルファラン療法＋維持療法なし(70.2%)、通常化学療法＋レナリドマイド維持療法(66.6%)、通常化学療法＋維持療法なし(58.7%)と報告しています。大量化学療法の適応がある場合は、通常の化学療法で寛解導入療法を行い、その後、メルファランで大量化学療法を行い、さらにレナリドマイドで維持療法をすることが標準的な治療法と言えます。（*The New England Journal of Medicine*, 371(10), 895–905. 2014)

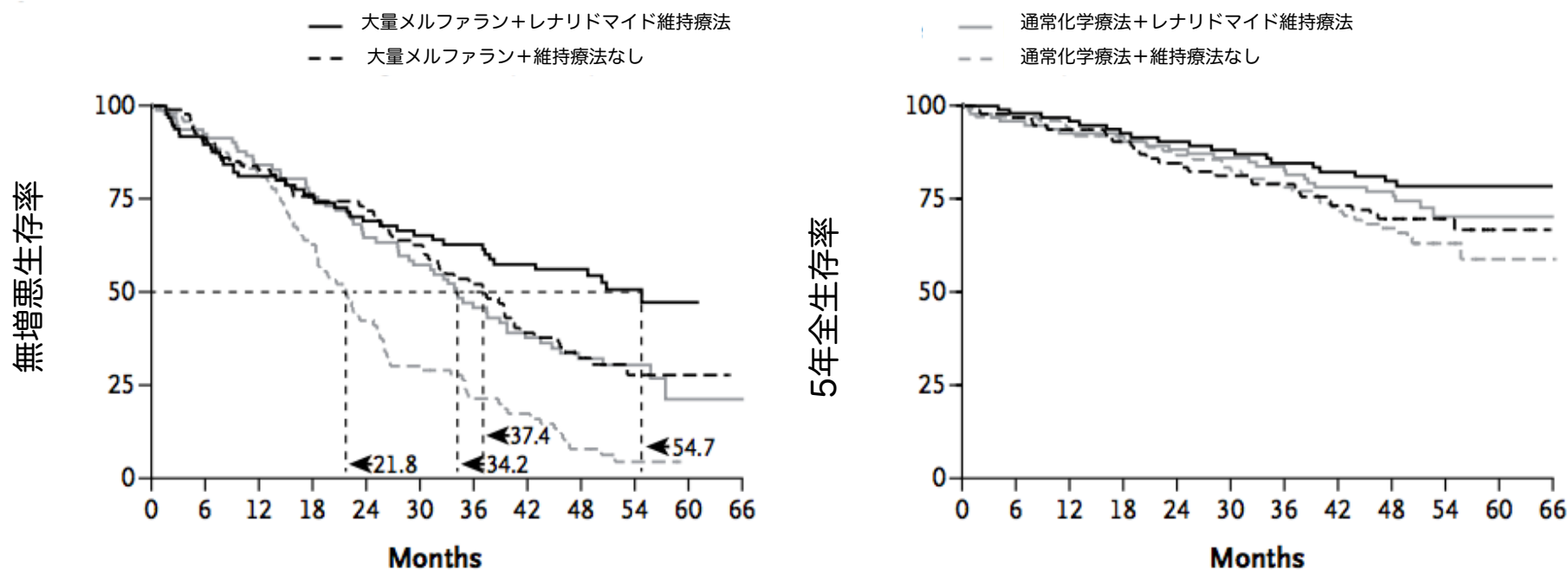


図14. 多発性骨髄腫に対する大量化学療法と維持療法の治療成績

治療抵抗性の多発骨髄腫に対しても新規薬剤の登場によって、治療成績は向上しています。イタリア、ドイツ、オランダなどのグループはCD38を標的にする新規薬剤であるダラツムマブとボルテゾミブ＋デキサメタゾンの併用による救済化学療法によって、治療成績が向上し、ダラツムマブ群で12ヶ月の時点での無増悪生存率77.5%、対照群が29.4%と報告しています(図14. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 754–766. 2016)。

また、ギリシャ、ドイツなどのグループはダラツムマブとシナリドマイド＋デキサメタゾンの併用による救済化学療法によって治療成績が向上し、ダラツムマブ群で12ヶ月の時点での無増悪生存率83.2%、対照群が60.1%と報告しています(図15. *The New England Journal of Medicine*, 375(14), 1319–1331. 2016)。

ダラツムマブは本邦でも2016年12月に厚生労働省に承認申請されており、近日中に本邦でも使用できる薬剤です。

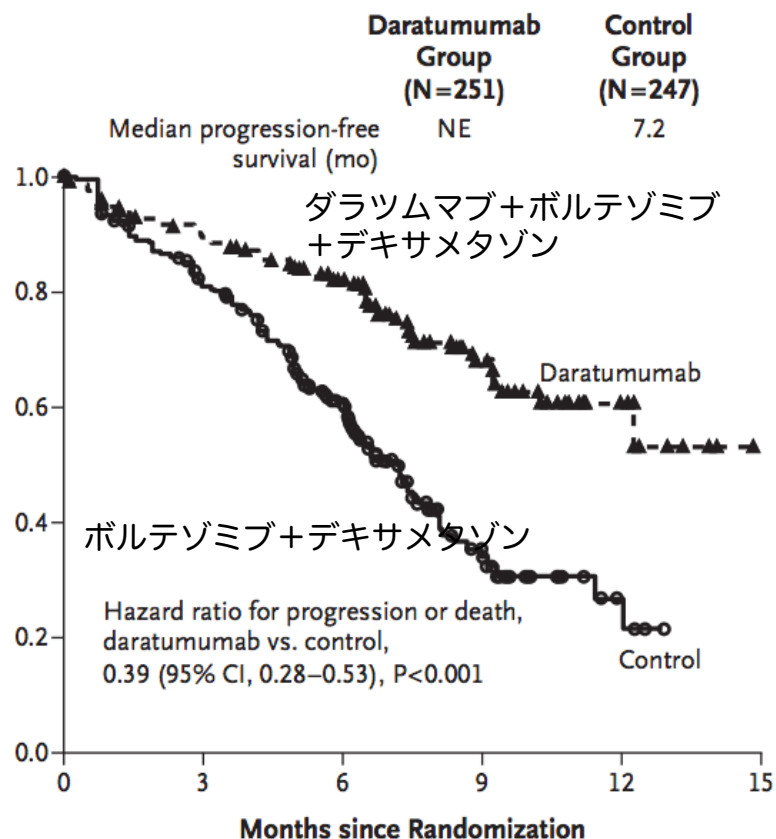


図14. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤DVd療法（ダラツムマブ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン）の治療成績

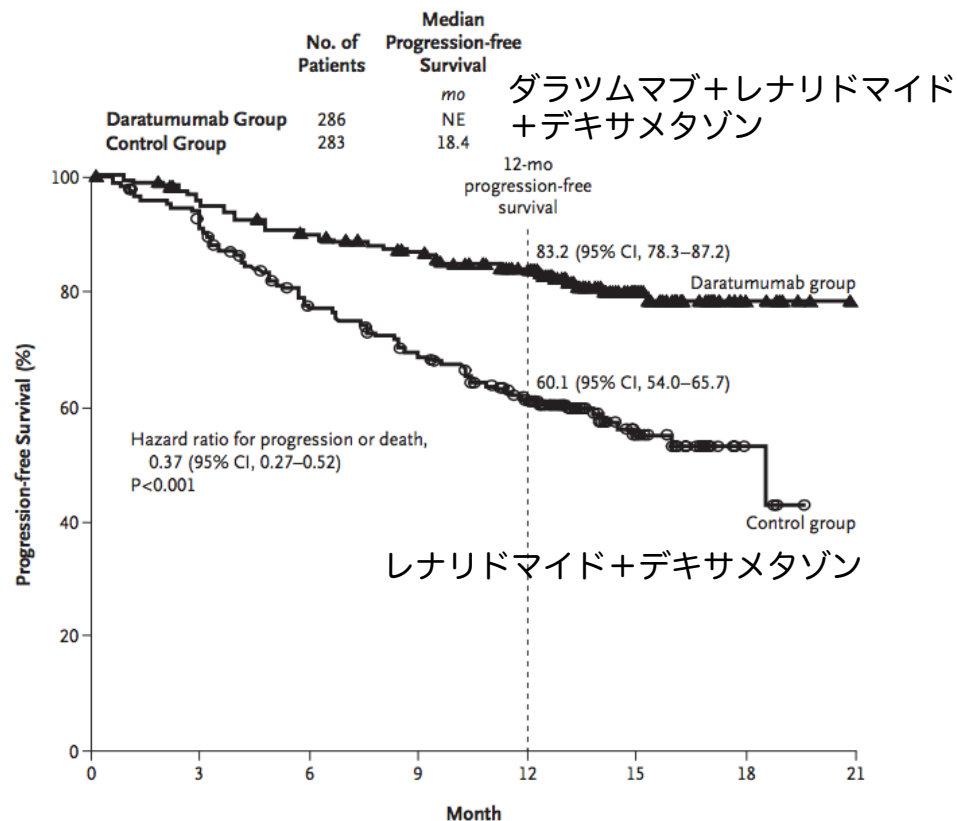


図15. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤DRd療法（ダラツムマブ+レナリドマイド+デキサメタゾン）の治療成績

さいごに

多発性骨髄腫の治療薬はここ数年で続々と出現し、治療成績も年々向上し、治癒を目指せる疾患です。

骨髄腫が疑われたり、診断されたら、血液疾患に習熟した病院、医師のもとで、正しく診断を受け、適切な治療を受けることが大切です。

不明な点がありましたら、当院血液内科にご相談ください。