

多発性骨髄腫の病態と 最近の治療

K-net 2015. 7. 16

広島市立広島市民病院 血液内科

沖川 佳子

症例：78歳女性

【現病歴】

2012年8月頃より腰痛が出現，8月末に近医整形外科を受診，MRIでTh12,L5の圧迫骨折を指摘されるも保存的に加療されていた。しかし腰痛が持続したため，2013年2月MRIを再検した際に，骨癒合がみられなかった。

4月9日多発骨折に対する骨セメント施行目的で，A総合病院放射線科を紹介受診。Th6,Th9,Th11,Th12,L2,L5に圧迫骨折を認め，Th11,L5,仙骨に腫瘍形成を指摘された。4月17日入院のうえ，精査時の骨髄検査にて，形質細胞48.6%を認め，4月19日B総合病院血液内科に紹介。

症例：78歳女性

【A総合病院内科受診時の検査結果】

〈血球検査〉WBC 5600/uL, RBC 250万/uL, Hb 8.3g/dL, PLT 22.8万/uL

〈生化学検査〉T-Bil 0.7mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 13 IU/L, LDH 245 IU/L,
ALP 446 IU/L, BUN 36mg/dL, Cre 2.8mg/dL,
UA 9.7mg/dL, TP 6.6g/dL, ALB 3.8g/dL, CRP 0.09mg/dL,
Na 138mEq/L, Cl 101mEq/L, K3.8mEq/L,
Ca 12.3mEq/L

〈尿検査〉尿蛋白2+, 蛋白定量(随時尿) 871mg/dL,
免疫電気泳動BJP-λ型

最初に医療機関を受診する動機

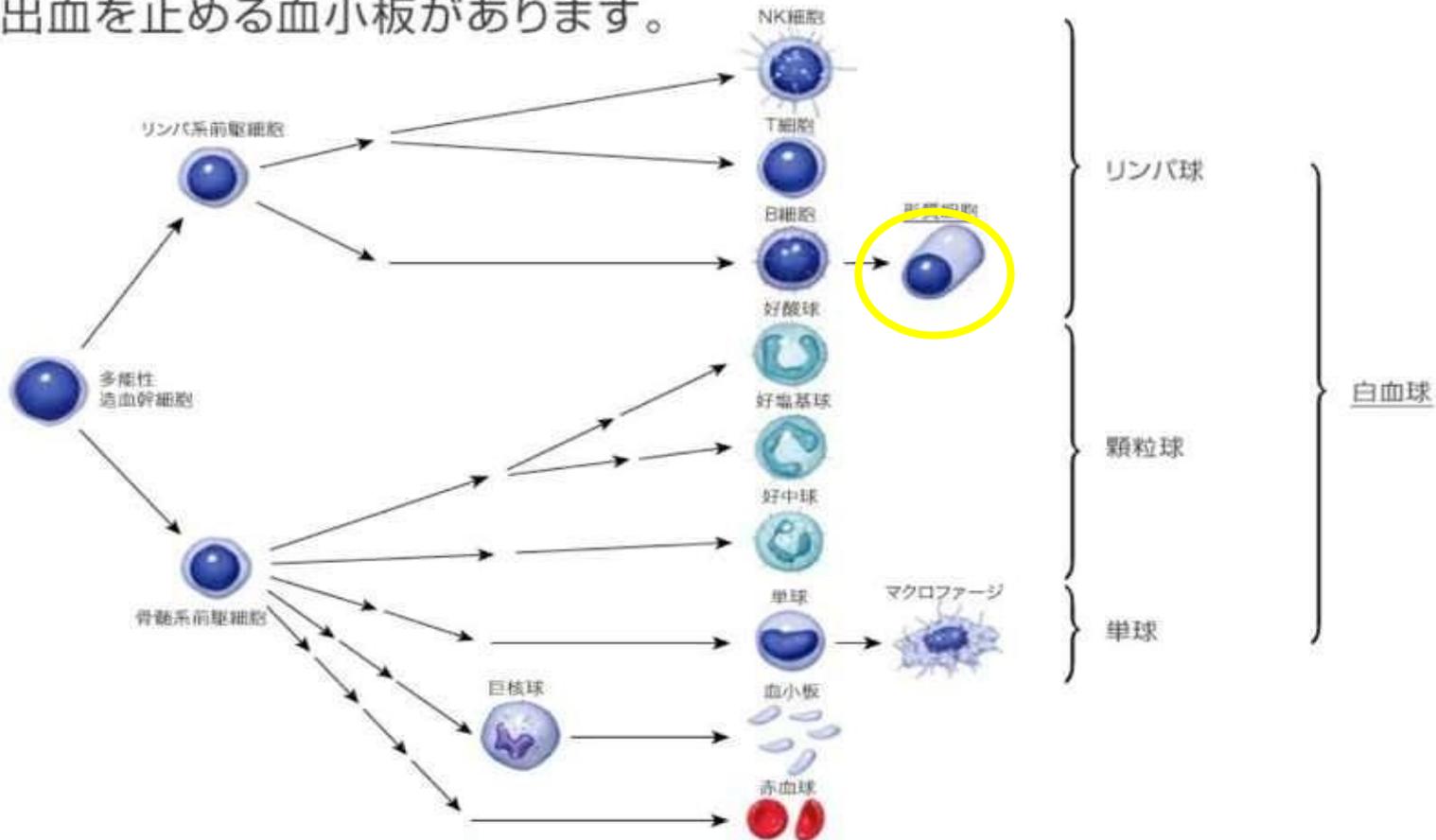
- ① 頑固な腰痛で整形外科を受診
- ② 下肢あるいは全身の浮腫, 発熱などで一般内科あるいは腎臓内科を受診
- ③ 頻回に感染症を繰り返す(肺炎や帯状疱疹など)ために, 一般内科を受診
- ④ 自覚症状がない状態で, 検診等で貧血, 血清総蛋白の増加(あるいは低下), 低アルブミン血症, 高カルシウム血症や尿蛋白を指摘

多発性骨髄腫とは？

- 多発性骨髄腫はBリンパ球から分化した**形質細胞の腫瘍**で、その産物である単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)の産生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である。
- 『多発性骨髄腫』という名前は、骨髄腫細胞が身体のいろいろな部位の骨髄で増殖することに由来する。

血液細胞の分化

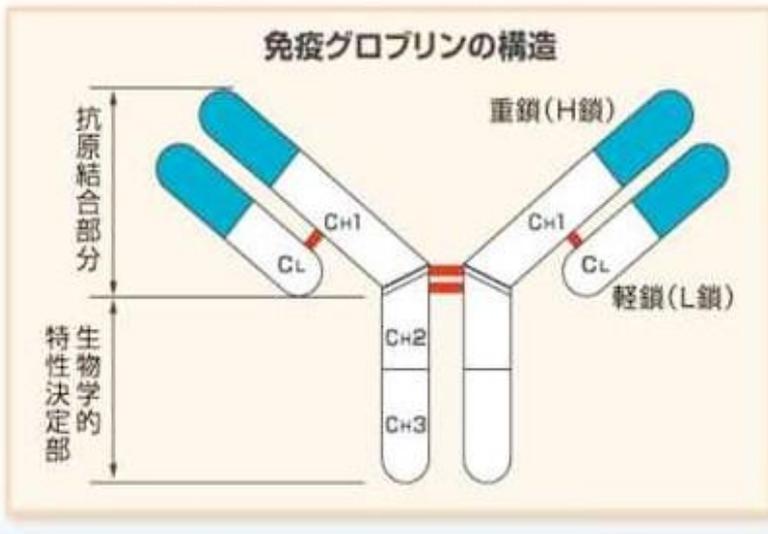
- 血液細胞には、酸素を運ぶ赤血球、感染防御や免疫機能を担う白血球、出血を止める血小板があります。



多発性骨髄腫は、B細胞性の成熟型である形質細胞が腫瘍性に増殖したもの。

M蛋白の種類

形質細胞は免疫グロブリン(抗体)を産生する。1種類の形質細胞からは1種類の免疫グロブリンのみが産生される(単クローン性免疫グロブリン=M蛋白)。



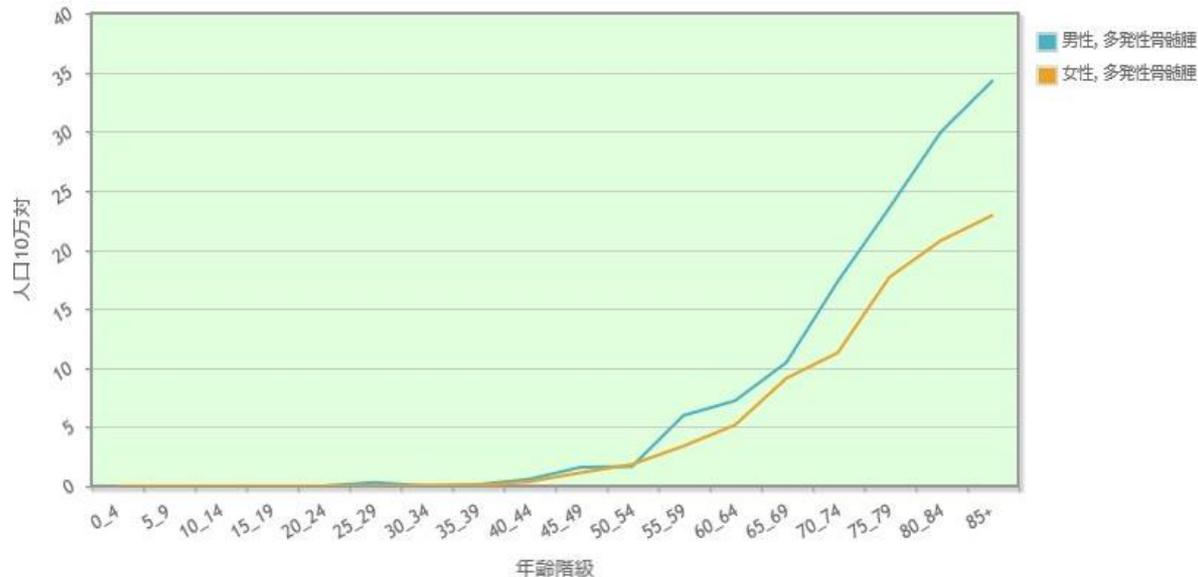
骨髄腫の型	M蛋白の種類
IgG型	<u>IgG</u>
IgA型	<u>IgA</u>
IgD型	<u>IgD</u>
IgE型	<u>IgE</u>
IgM型	<u>IgM</u>
ベンス・ジョーンズ型	軽鎖のみ(BJP)
非分泌型	なし

- IgG型 : 50～60%
- IgA型 : 約20%
- IgD型 : 1%, 比較的若年発症, 髄外病変多く予後不良
- IgE型 : 稀, 形質細胞性白血病の頻度が多い
- BJP (Bence Jones Protein) 型 : 約20%

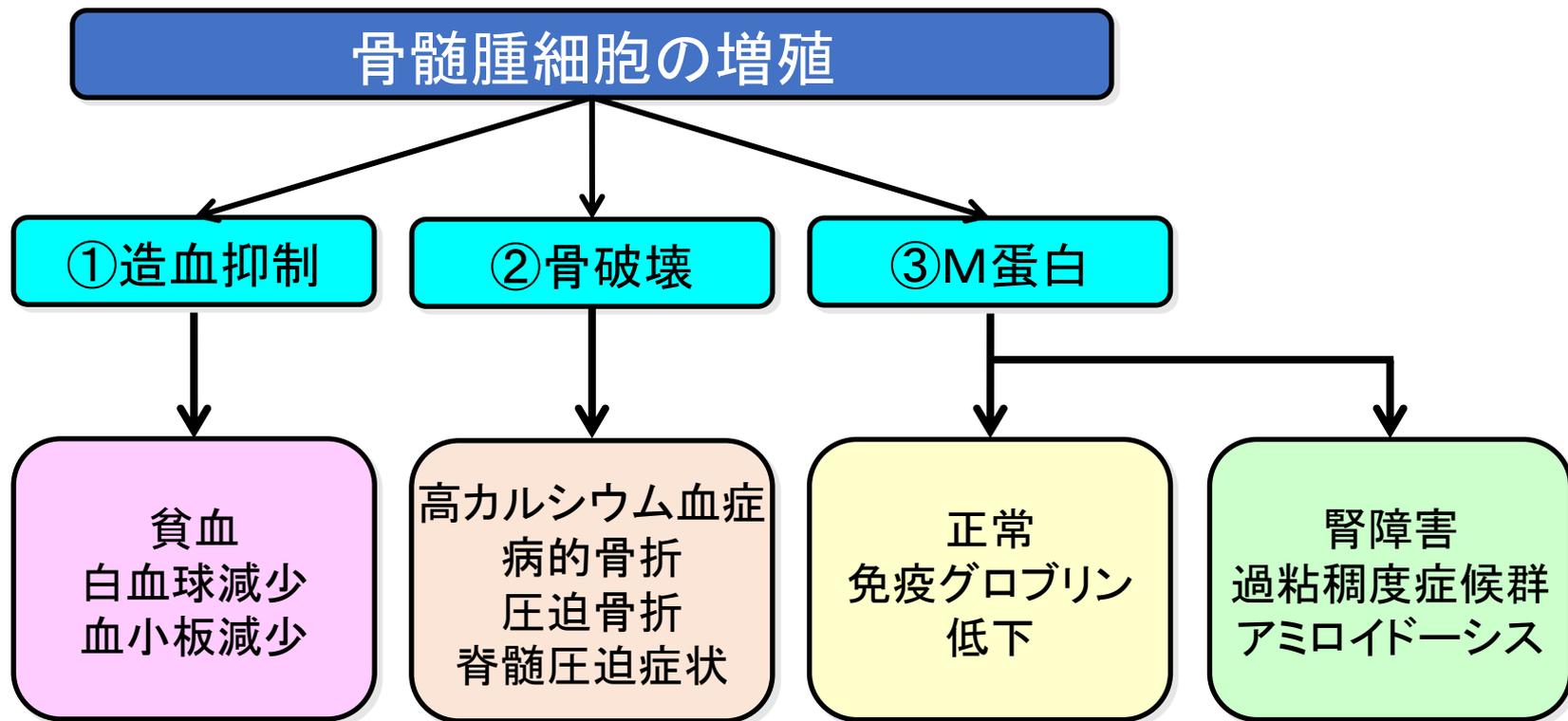
インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ **カウンセリング・ブック** から引用

多発性骨髄腫の疫学

- 10万人当たりの推定有病率は男性2.4, 女性1.7.
発症数は現在男性:女性はほぼ1:1.
- 罹患数 6456人/年, 死亡数 4237人/年(2013年がん統計より),
推定患者数13000人.
- 悪性腫瘍の0.78%, 血液悪性腫瘍の15%.
- 診断時の年齢中央値は66歳で40歳未満は稀.
- 死亡者は高齢になるほど増加し, 80~84歳が最も多い.



多発性骨髄腫の症状



- C: hyperCalcemia (高カルシウム血症)
- R: Renal insufficiency (腎障害)
- A: Anemia (貧血)
- B: Bone lesion (骨病変)

多発性骨髄腫を疑ったら・・・

末梢血	赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 分画, 血小板数
血液生化学	総蛋白, アルブミン, 蛋白分画, ALP, LDH, BUN, クレアチニン, カルシウム, 電解質
血清免疫	血清蛋白電気泳動, 免疫グロブリン定量, 血清免疫電気泳動, 免疫固定法, 血清遊離軽鎖蛋白(FRC), β 2ミクログロブリン, CRP
尿	蛋白定量(24時間尿), 尿蛋白電気泳動, 尿中Bence Jones蛋白(尿免疫蛋白電気泳動, 免疫固定法)
骨髄穿刺 または生検	骨髄像, 骨髄腫細胞の形態, 表面マーカー, 染色体, FISH
画像検査	単純X線写真, CT, MRI, PET

血液検査

赤血球連鎖形成

(血清蛋白の濃度が高いため、血液が粘くなり、赤血球がくっつく)

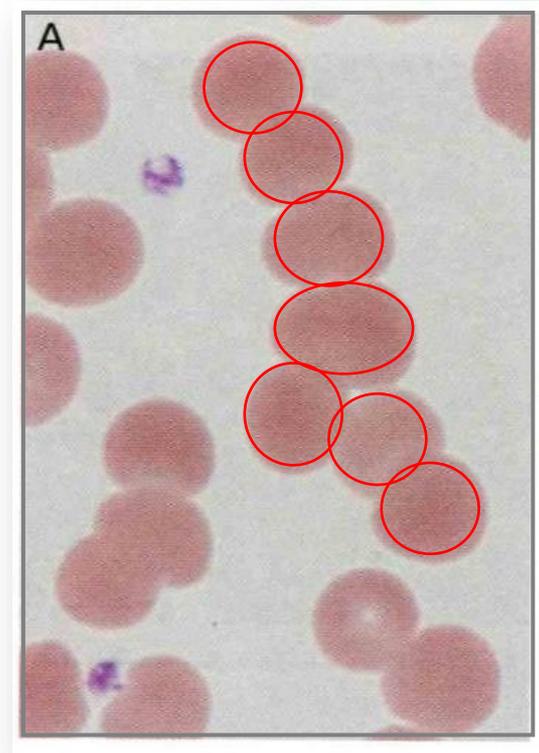
貧血

白血球減少

血小板減少

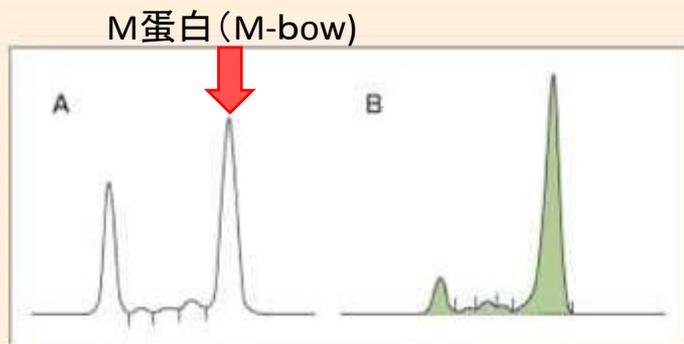
異常形質細胞の出現

(形質細胞性白血病)



蛋白分画(蛋白電気泳動, 免疫電気泳動)

蛋白電気泳動(血清・尿)



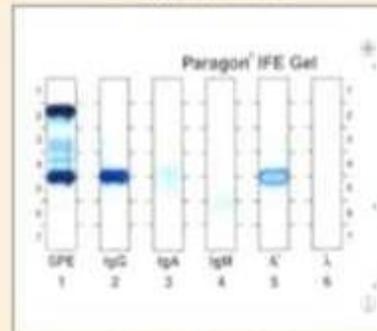
A: 血清蛋白電気泳動(IgG, κ型骨髄腫)

B: 尿蛋白電気泳動(Bence Jones κ型骨髄腫)

M蛋白の存在を確認

免疫固定法・免疫電気泳動

血清免疫固定法



▲ IgG, κ型M蛋白を認める

IgG, κ型M蛋白を認める ▶

血清免疫電気泳動

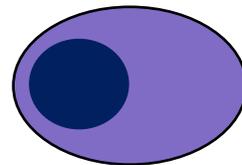
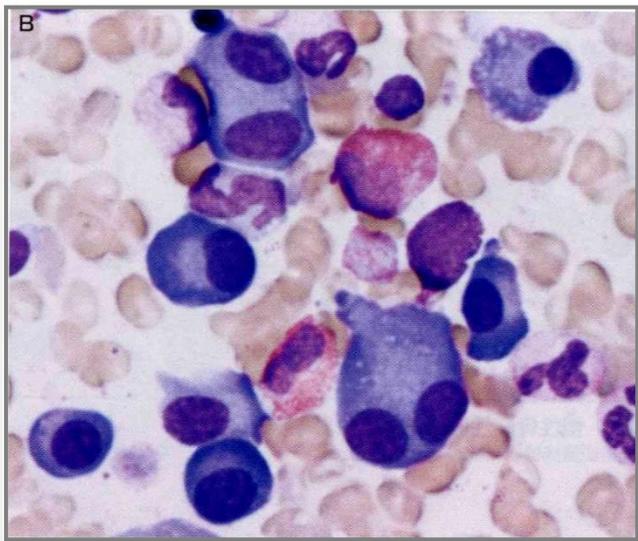


免疫グロブリンのクラスと軽鎖(L鎖)を決定

- M蛋白(血清・尿中に認められる)
- 軽鎖のみ産生されるBJP型では, 血清蛋白分画ではM成分は認められない.
- 非分泌型では血清・尿共にM成分を認めない.
- BJ蛋白は尿蛋白定性(試験紙法)では検出できない.

骨髓検査

- 多発性骨髄腫の診断のために必須の検査
- 異常形質細胞の出現・増殖を確認する
- 骨髄腫細胞の性質を調べるために、フローサイトメトリー（細胞表面抗原）検査や染色体検査も行う



形質細胞

- 腫瘍細胞が多いとdry tapのことも→生検で確認
- 胸骨からは禁忌！（骨折しやすいため）
- 検査を行う部位により骨髄腫細胞の比率が異なることが多く、定量検査には向かない

全身骨レントゲン



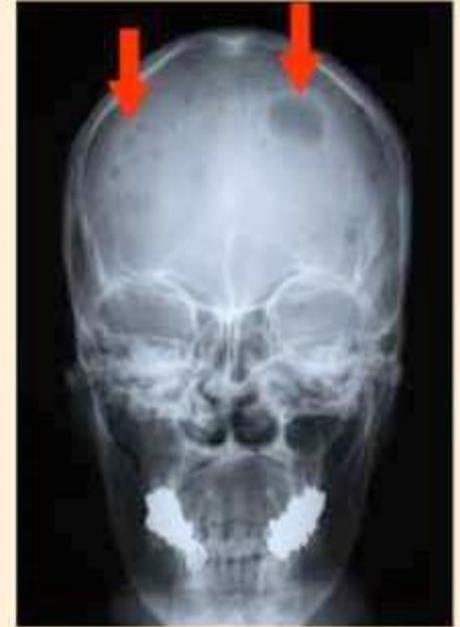
腰椎単純X線写真

圧迫骨折と骨粗鬆症を認める



上腕骨単純X線写真

病的骨折を認める



頭蓋骨単純X線写真

多数の骨打ち抜き像を認める

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ **カウンセリング・ブック** から引用

Punched-out lesion(骨打ち抜き像)

多発性骨髄腫の病型診断基準

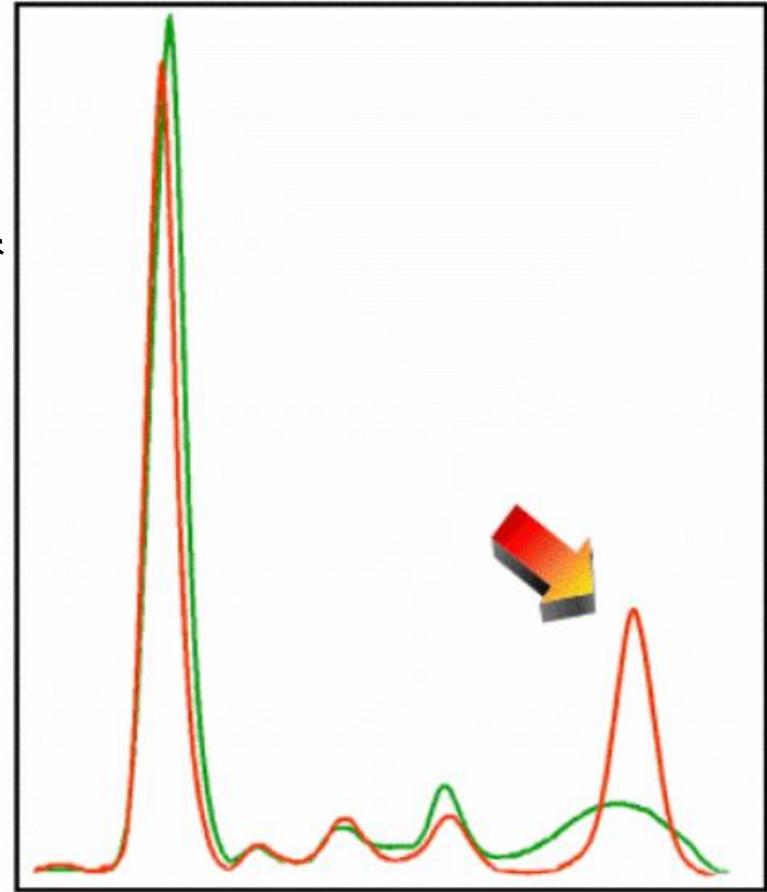
IMWG(国際骨髄腫ワーキンググループ)分類(2003)

病型	M蛋白	骨髄中	臓器障害	腫瘤形成	末梢血中
MGUS	<3g/dl	<10%	—	—	
無症候性骨髄腫	>3g/dl	>10%	—	—	
症候性骨髄腫			+	+/-	
非分泌型骨髄腫		>10%	+	+/-	
孤発性骨形質細胞腫			—	単発	
髓外性形質細胞腫			—	骨髄外	
多発性形質細胞腫			—	多発	
形質細胞性白血病			+/-	+/-	形質細胞 >2000/ulかつ>20%

The International Myeloma Working Group.
Br J Haematol.2003;121:749-757

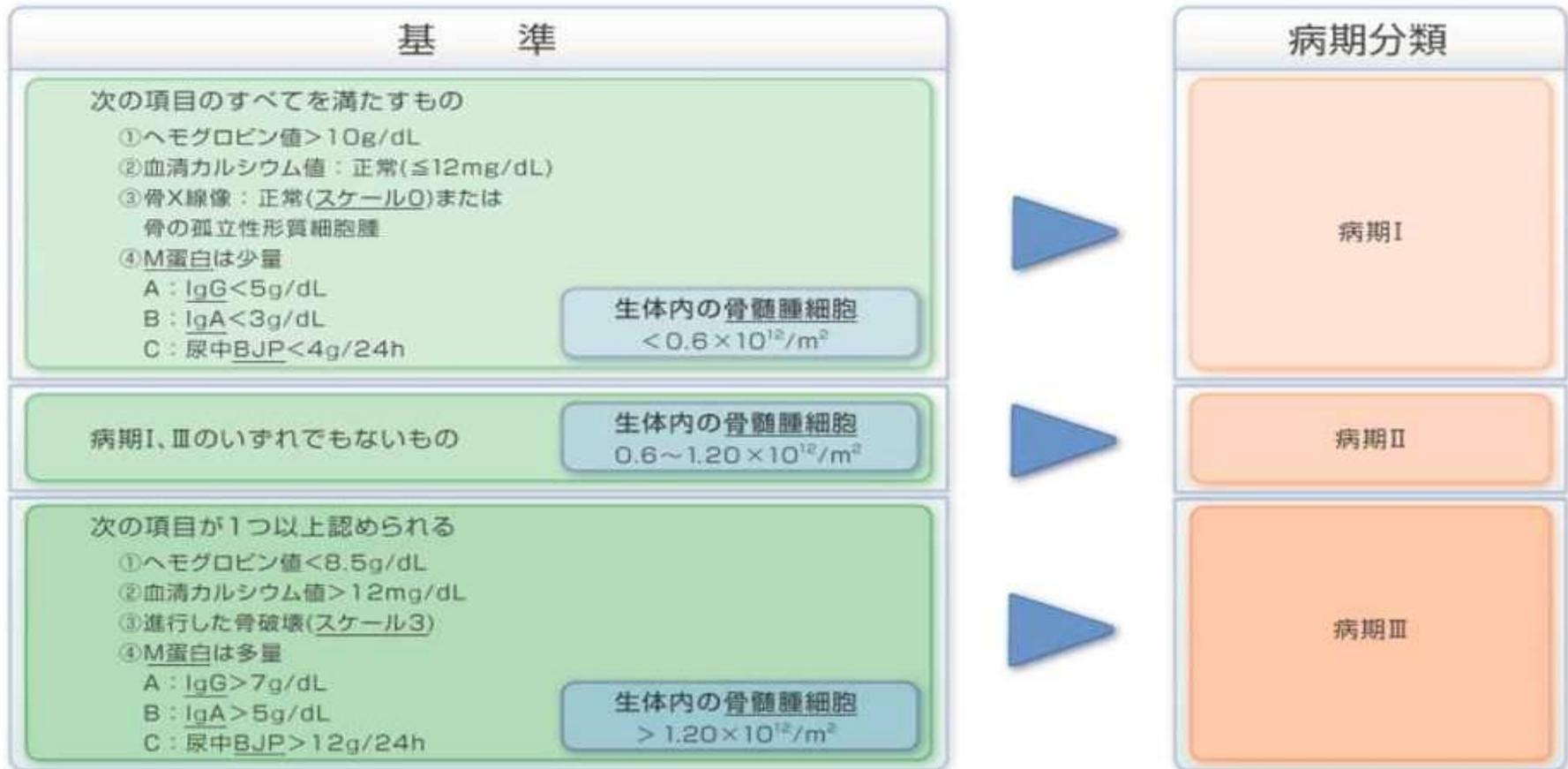
MGUS (monoclonal gammopathy undeterminance significance) という概念

- MGUSとは、M蛋白血症(少量)を認めるが、無症状、無症候であるものをいう。
- 70歳以上の高齢者において、1-2%にM蛋白血症を認める。
- MGUSを呈する患者において年間1%の頻度で多発性骨髄腫もしくは原発性アミロイドーシスを発症する。
- 症候性骨髄腫のほとんどにおいて先行するMGUSの時期がある。
- MGUSから症候性骨髄腫の診断までの中央値は81カ月(2~340カ月)と報告されている。



以前は良性のM蛋白血症などと言われていたが、現在は多発性骨髄腫の前がん状態と考えるのが妥当である。

病期の診断 (Durie & Salmon)



亜型

A：腎機能が比較的維持されている(血清クレアチニン値<2mg/dL)

B：腎機能低下を伴う(血清クレアチニン値≥2mg/dL)

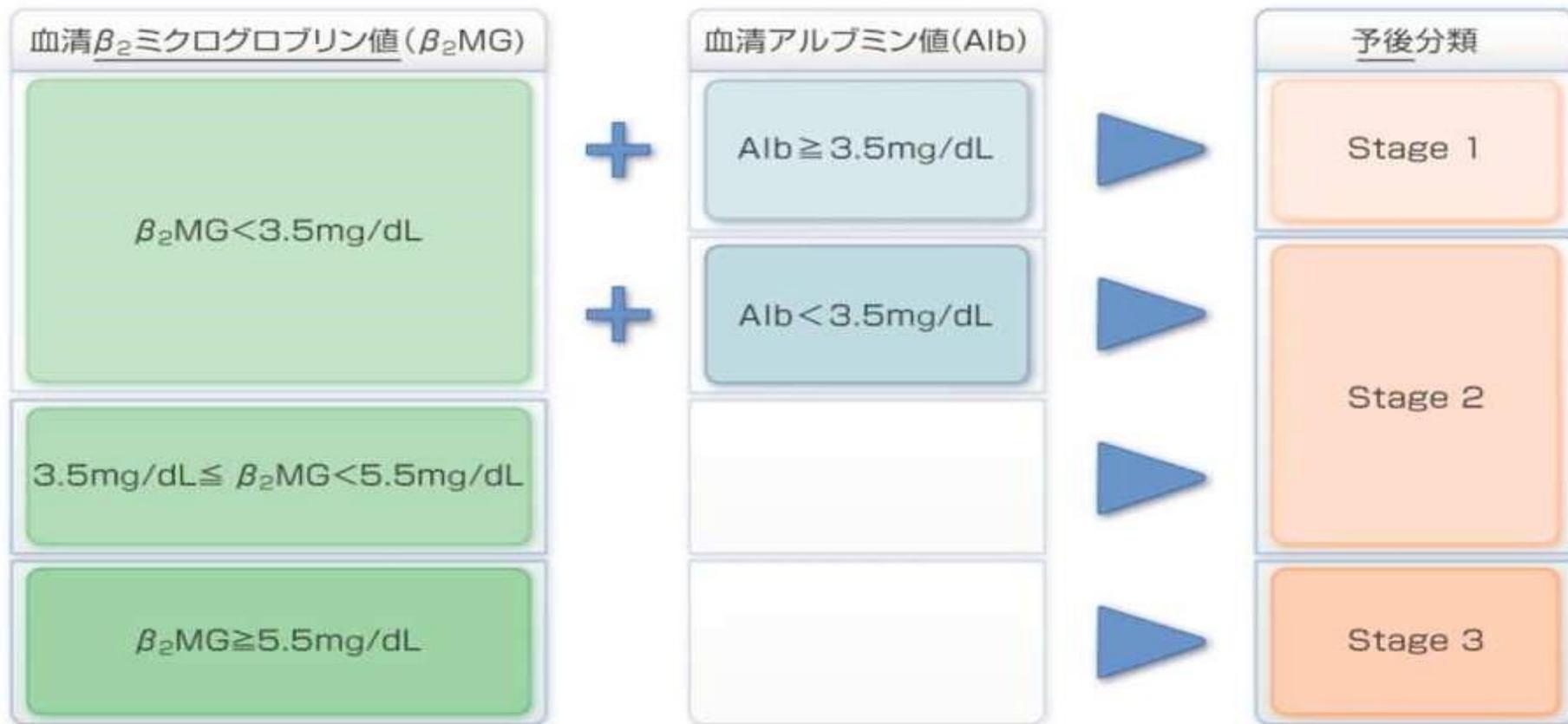
Durie BGM, Salmon SE: Cancer 36: 842,1975.

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ カウンセリング・ブック から引用

想定される体内腫瘍量をもとに行われた病期分類である。

以前はD&S臨床病期分類のStage II以上の症例が治療開始の適応とされていたが、現在は臓器障害の有無(症候性骨髄腫であるかどうか)が基準となっている。

病期の診断 (ISS)



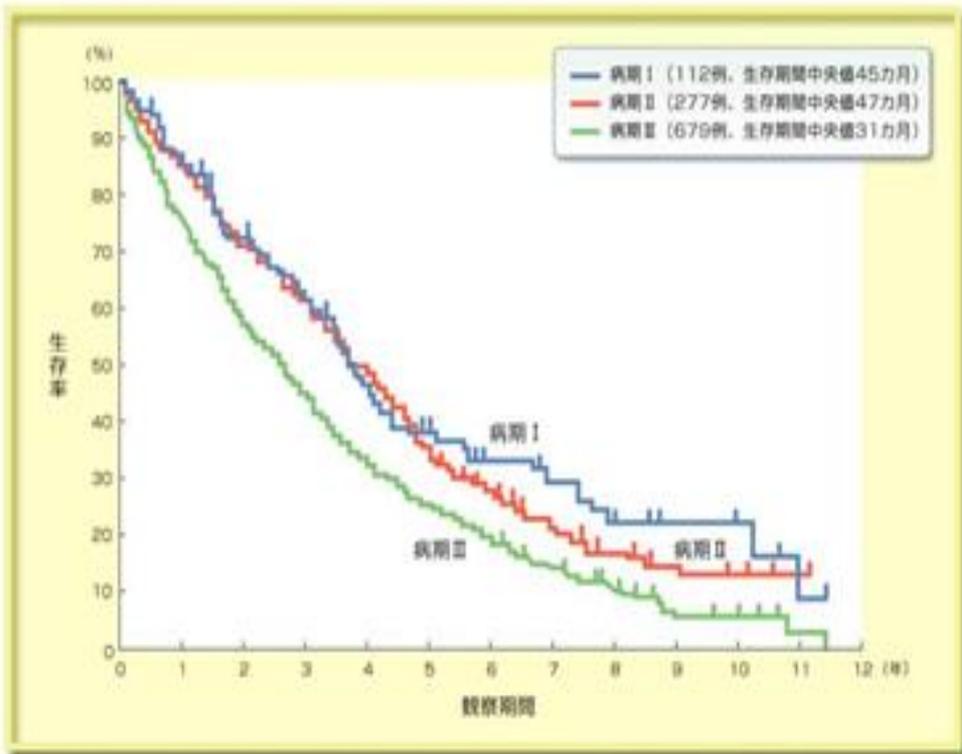
Greipp PR et al.: J Clin Oncol: 3412, 2005.

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ **カウンセリング・ブック** から引用

治療介入のタイミングはD&Sの病期に従って決定していたが、D&S分類の病期分類は予後とうまく相関しないため、予後分類としては現在別にISS分類を用いる。

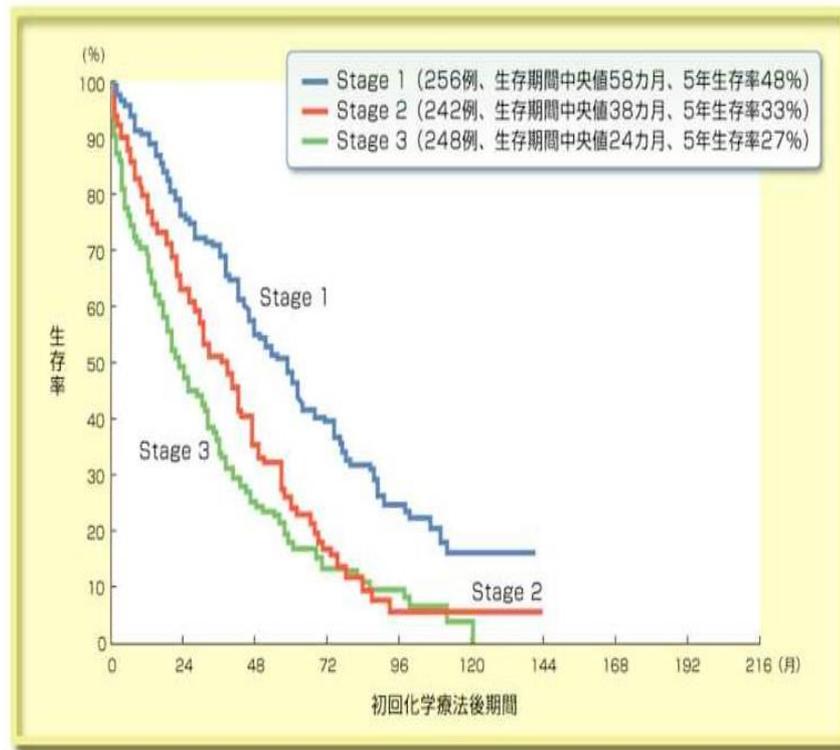
病期分類別多発性骨髄腫の予後

Durie-Salmonの病期分類による予後(日本データ)



日本骨髄腫研究会編: 多発性骨髄腫の診療指針, 文光堂: 4頁, 2004.

ISSによる全生存曲線(日本データ)



* International Staging System

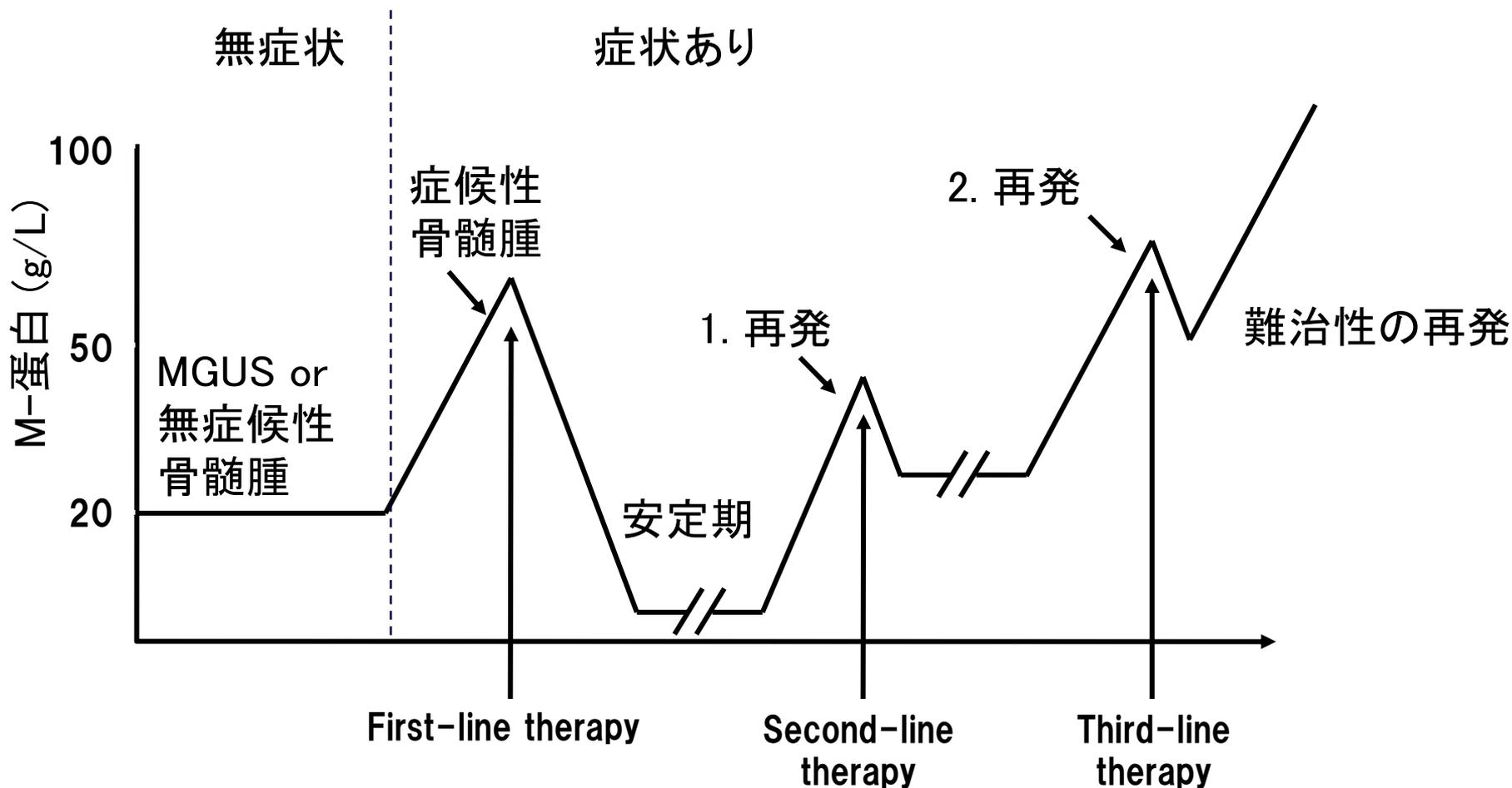
日本人では、ISS (β_2 ミクログロブリン、アルブミン) によって病期分類をした場合、上のグラフのように stage2と stage3が重なってしまいます。一方、4つの因子 (PS、ヘモグロビン、 β_2 ミクログロブリン、LDH) でリスク別生存曲線を描いた場合は、より明確に分けることができると報告されています。

日本骨髄腫研究会編: 多発性骨髄腫の診療指針, 文光堂: 49, 2004.

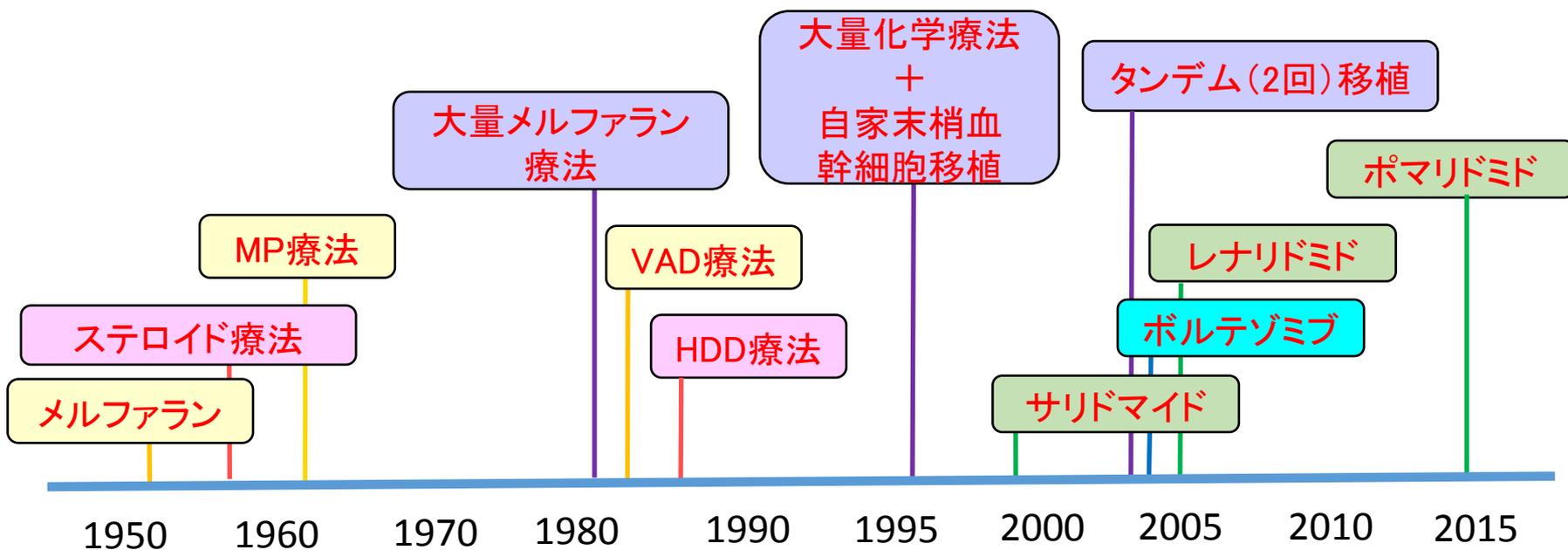
治療効果判定 (IMWG)

- 厳密な完全奏功 stringent complete response (sCR)
FLC (free κ λ) 比率正常 + 骨髄正常 (FACS)
- 完全奏功 complete response (CR)
免疫固定法 (IF) 陰性 + 骨髄正常
- 非常に良い部分奏功 very good partial response (VGPR)
蛋白電気泳動陰性 (<10% M蛋白) + 免疫固定法 (IF) 陽性
- 部分奏功 partial response (PR)
<50% M蛋白または BM 骨髄腫 <50%, または 髓外形質細胞のサイズ <50%
- 不変 Stable disease (SD)
CR, VGPR, PR, PD のいずれの基準も満たさない。
- 増悪 progressive disease (PD)
baseline から $\geq 25\%$ 蛋白増加, 既存病変の増悪や新規病変の出現

一般的な骨髄腫の治療過程



多発性骨髄腫の治療の歴史



治療目標

プラトーの維持

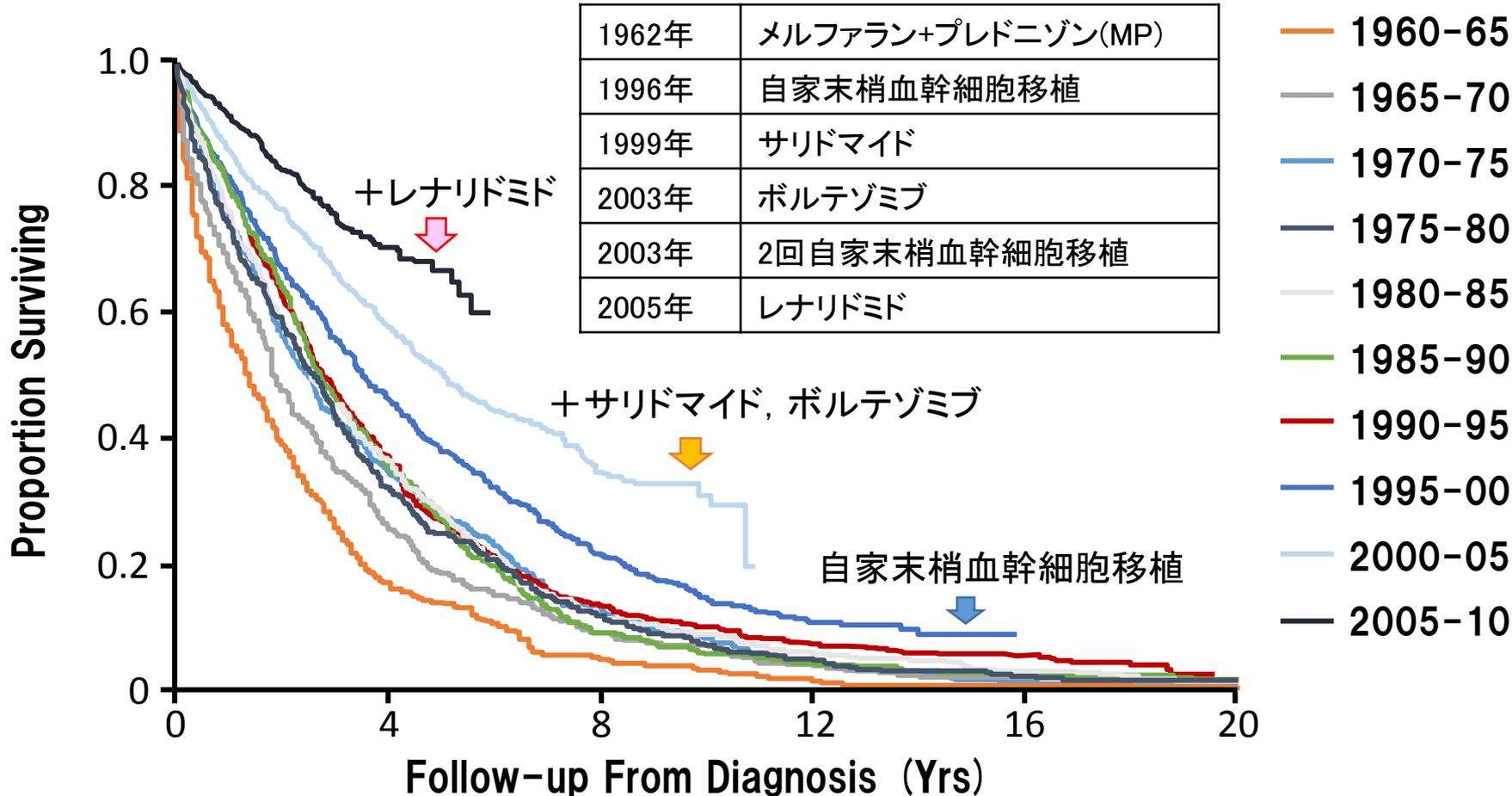
CRの獲得

より深いCRの獲得

年次別全生存率

〈主な治療法とその登場時期〉

1962年	メルファラン+プレドニゾン(MP)
1996年	自家末梢血幹細胞移植
1999年	サリドマイド
2003年	ボルテゾミブ
2003年	2回自家末梢血幹細胞移植
2005年	レナリドミド



自家末梢血幹細胞移植（自家移植）

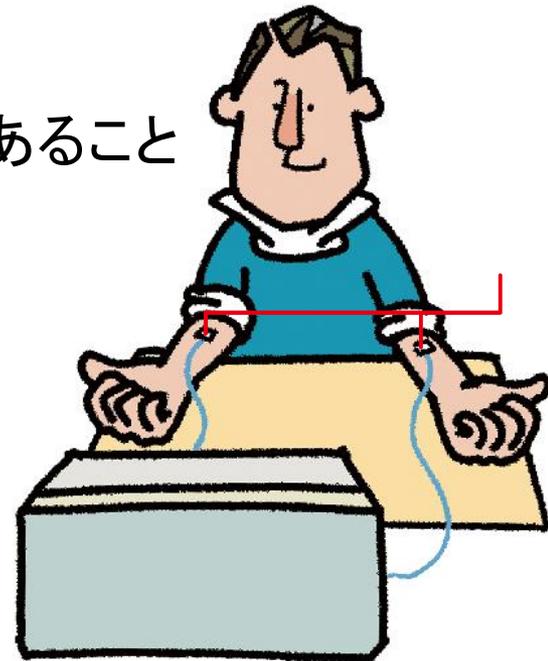
目的)

移植前処置として骨髄腫に対するKey drugであるメルファランを大量に投与することにより、体内に残存する腫瘍量を大きく減らすことが可能
適応)

65歳以下，重篤な合併症がないこと，本人の意思があること

方法)

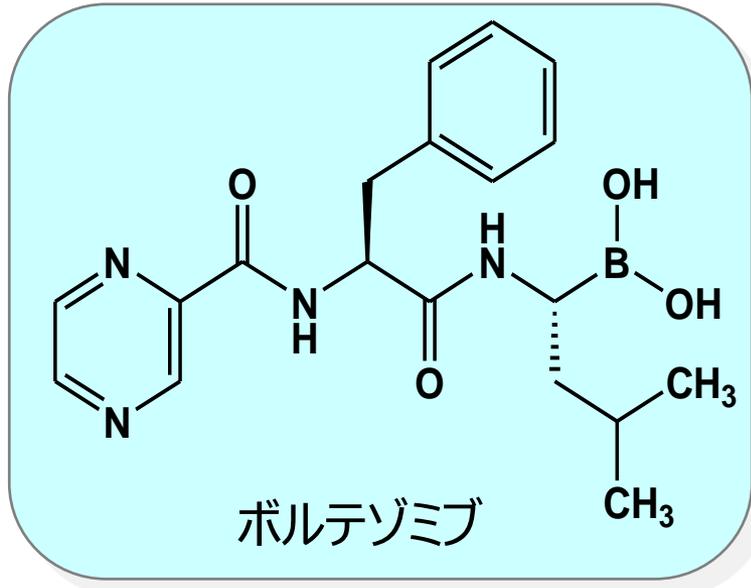
- ①末梢血幹細胞採取⇒凍結保存
- ②前処置（メルファラン大量）2日間
- ③幹細胞を溶解し輸注
- ④造血回復（約2週間，骨髄抑制期は通常5－7日程度）



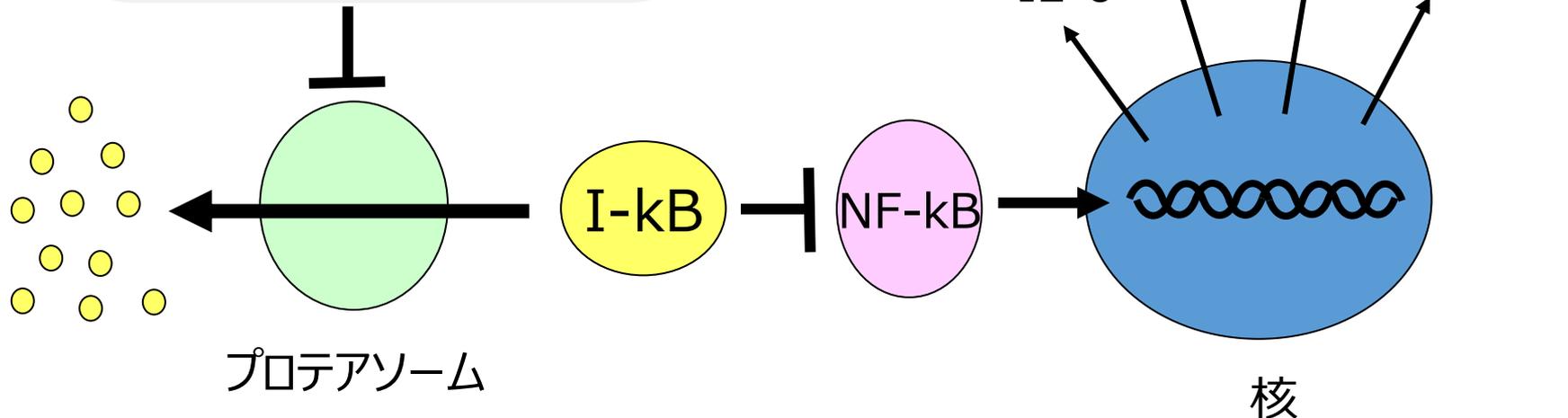
現在使用可能な新規薬剤

- ① ボルテゾミブ(ベルケイド[®], 2006); プロテアソーム阻害薬
- ② サリドマイド(サレド[®], 2008); IMiDs
- ③ レナリドミド(レブラミド[®], 2010); IMiDs
- ④ ポマリドミド(ポマリスト[®], 2015); IMiDs

プロテアソーム阻害薬

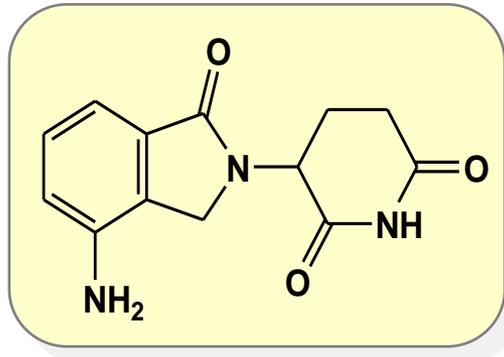


プロテアソームは、細胞の生存・増殖に必要な蛋白の処理をする酵素。
ボルテゾミブは、プロテアソームを阻害することで、がん細胞の分裂・増殖を抑制する。



IMiDs (Immunomodulatory drugs)

免疫調節薬



レナリドミド

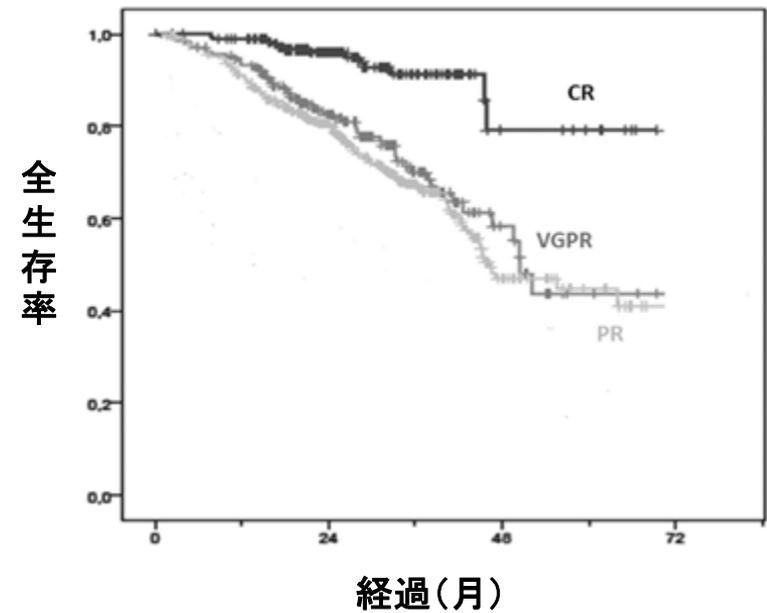
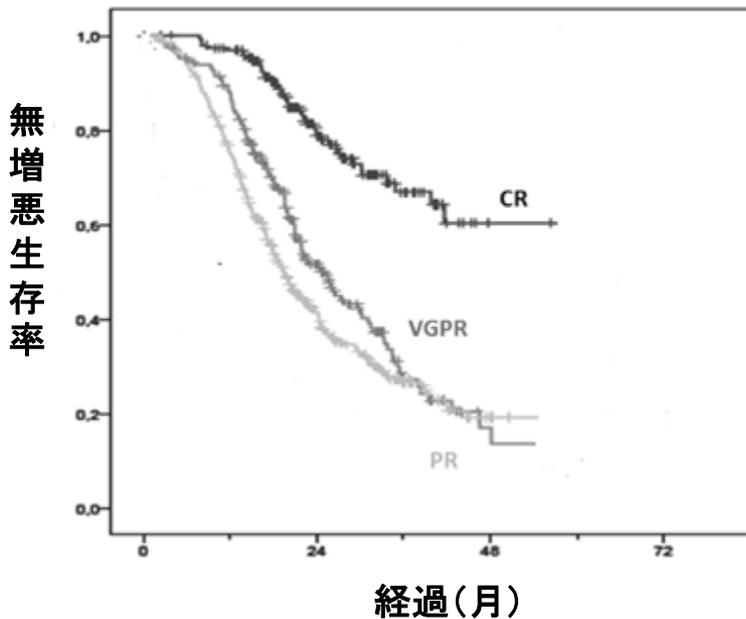
IMiDsとは、サリドマイドを始めとする抗腫瘍免疫活性の惹起作用をもつ薬剤の一群の総称。

IMiDsは造血器腫瘍細胞の増殖抑制作用，免疫賦活作用，さらには骨髄内微小環境への作用等，多彩な薬理作用が報告されている。

各新規薬剤の特徴

	サリドマイド	レナリドミド	ボルテゾミブ
投与方法	内服	内服	注射
DEXとの併用効果	相乗的	相乗的	相加的
腎障害患者の使用	ほぼ安心	減量が必要	安心
骨吸収抑制効果	あり	あり	あり
骨新生促進効果	なし	なし	あり
末梢神経障害	緩徐に発症	なし	時に急激に発症
血栓症のリスク	高い	高い	低い
血球減少	稀	あり:好中球	時にあり:血小板
急性肺障害	稀	稀	3~4%

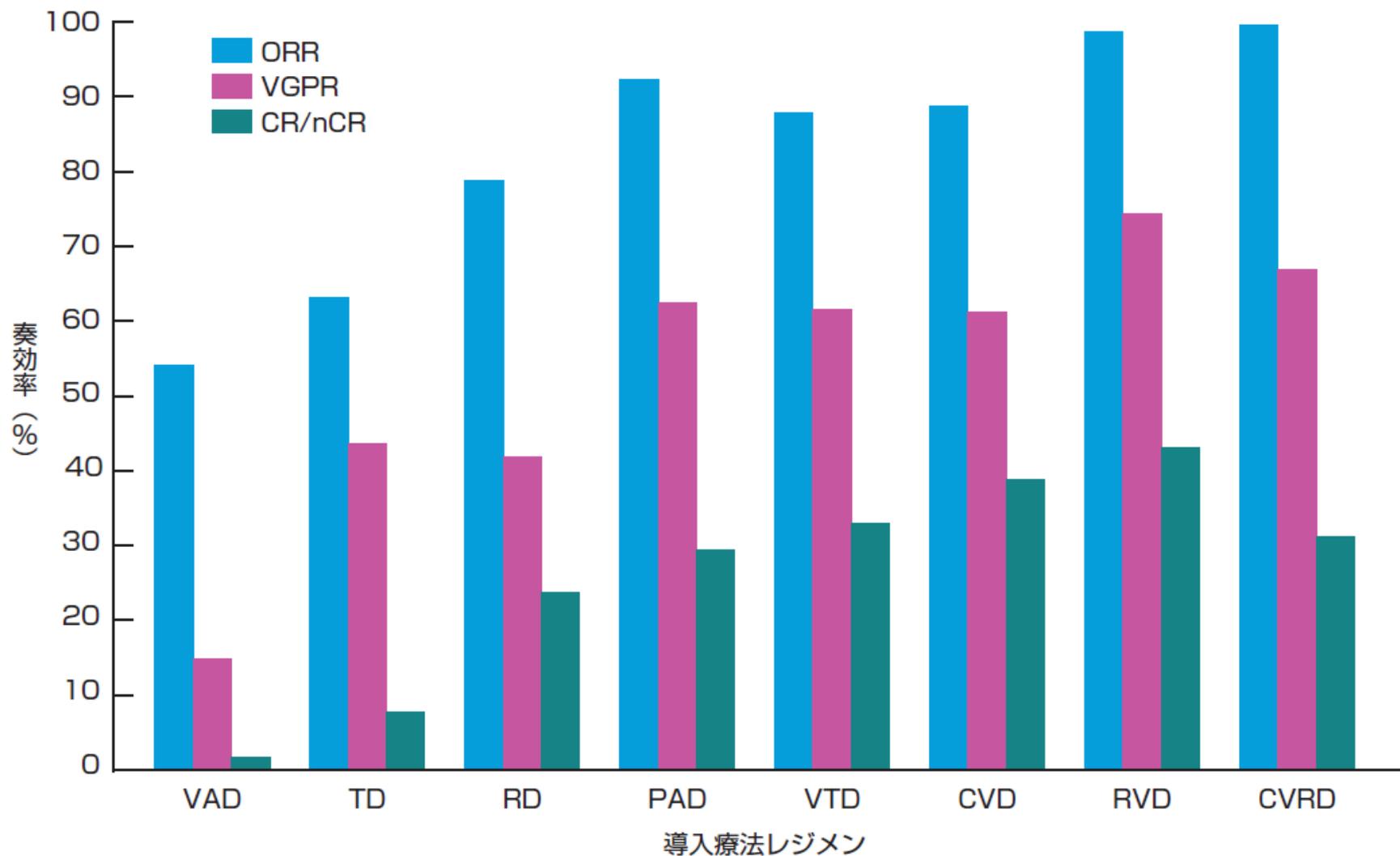
治療効果と予後の関係



移植非適応例全患者(1,175名)における治療効果と
その長期予後

CR症例において有意に生存期間の延長を認める

より深い寛解を目指した試み

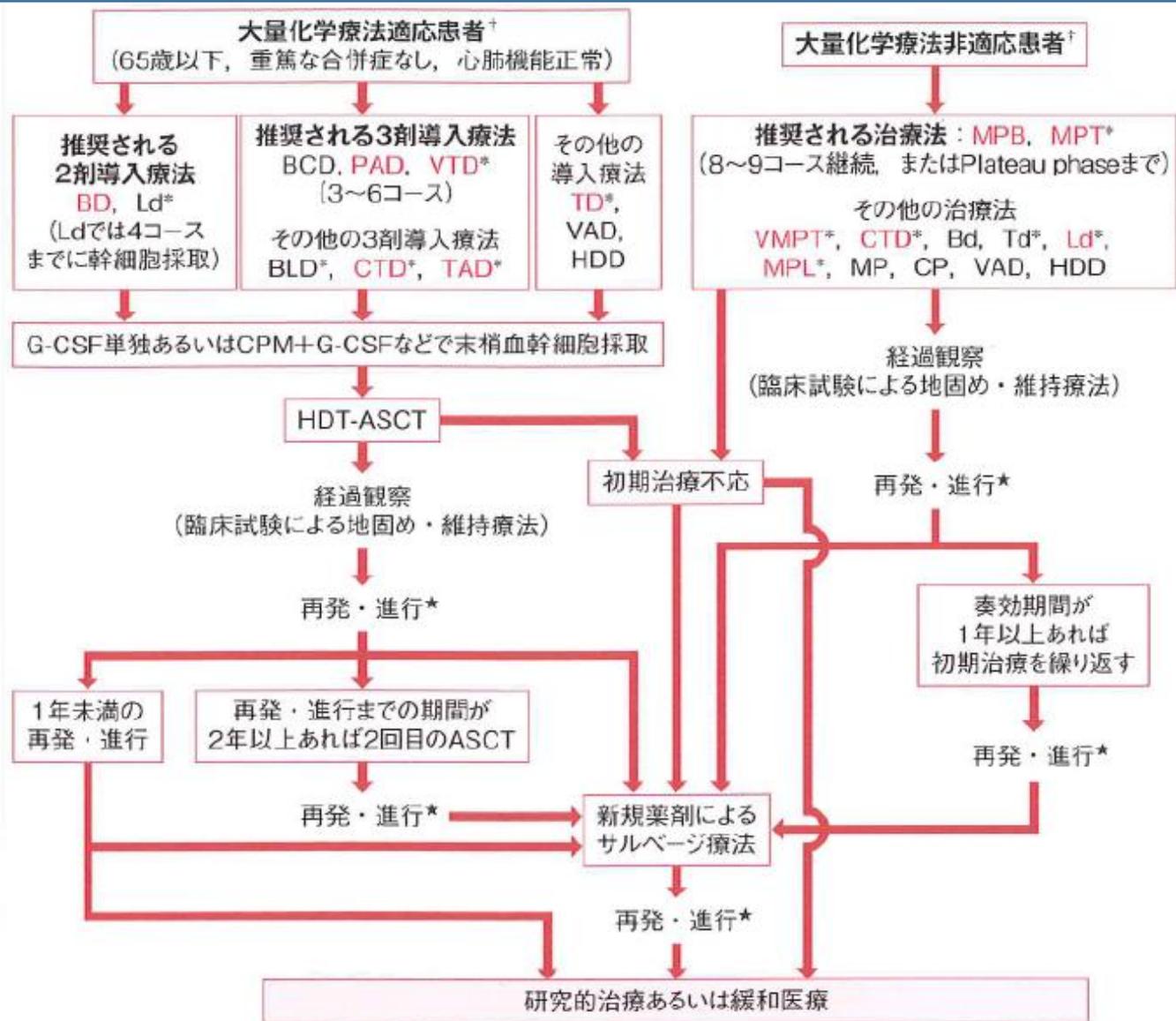


(Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF. Blood 2009;114:5436-43)

維持療法について

- 維持療法はQOLを維持しつつPFSや全生存率を延長させることを目的として施行される。
- 毒性や投与方法など患者への負担が少なく、長期投与が可能な治療が望ましい。
- 現在はサリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブが使用されており、再発・再燃のリスクを低下させることがわかっているが、長期投与の影響や、至適量、投与期間については、今後の検討課題である。

症候性多発性骨髄腫の治療アルゴリズム



現在開発中の新規薬剤

category	New drugs	target
Proteasome inhibitor	Carfilzomib	Phase III
	Ixazomib	Phase I / II
Anti CS-1 antibody	Elotuzumab	Phase III
Anti IL-6 antibody	Siltuximab	Phase III
Alkylating agent	Bendamstine	EUで承認, 米国で再発例に承認
HDAC inhibitor	Panobinostat	Borとの併用, Phase III
	Vorinostat	
Akt inhibitor	Perifosine	Phase III
mTOR inhibitor	Everoliums	Phase I
CD38 monoclonal antibody	Daratumumab	Phase I / II

上記薬剤には, ボルテゾミブ, サリドマイド, レナリドミドに対する不耐例や薬剤耐性例への効果, また既存薬と比較したときの副作用の軽減などが期待されている.

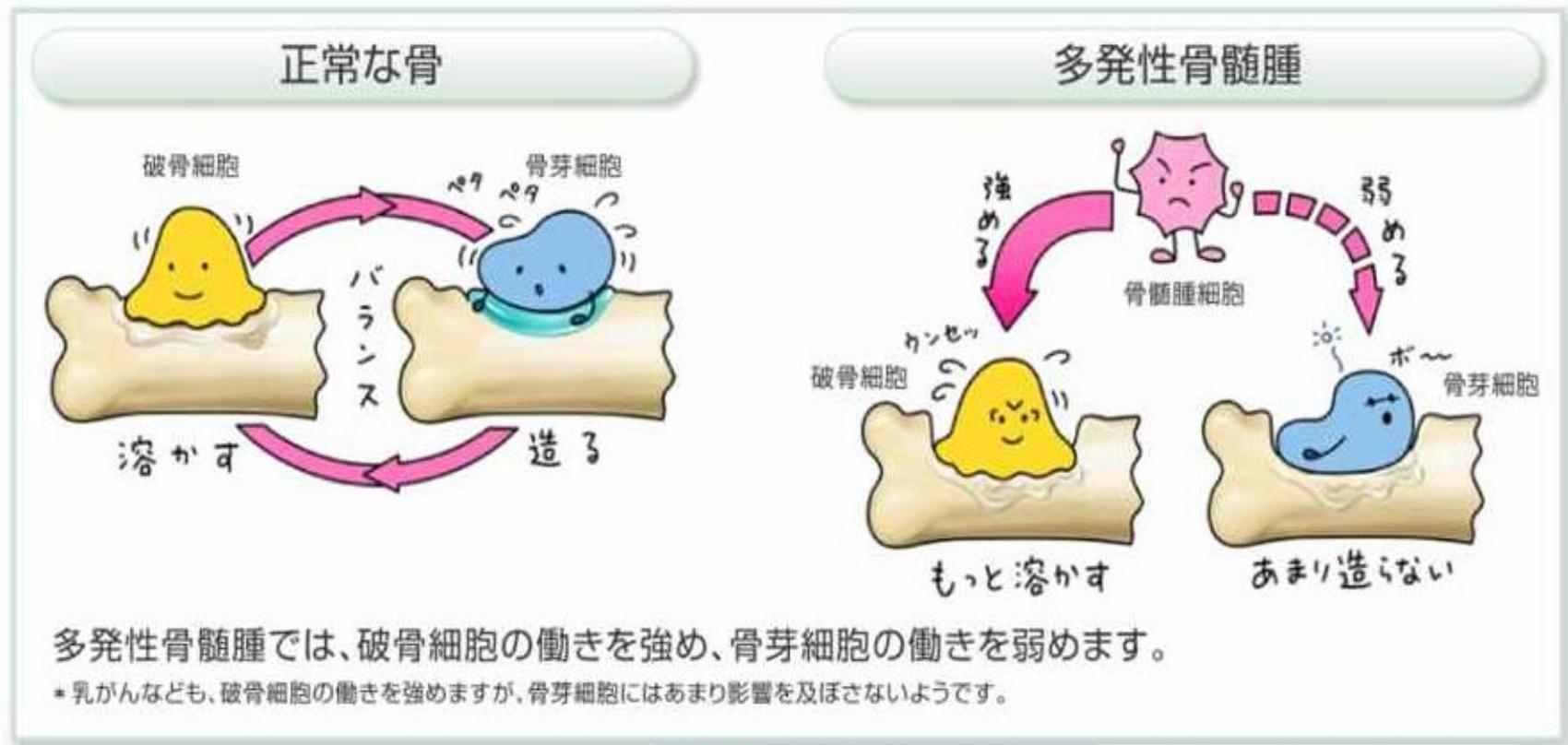
治療のポイント

- 多発性骨髄腫と診断された場合でも、一部に安定した経過を辿る症例もあり、原則症候性骨髄腫に進行しない限り、治療介入は行わない。
- 多発性骨髄腫は現在にあっても治癒が困難な疾患であるため、治療の目的は生存期間の延長とQOLの向上及び維持である。
- 治療介入を行う場合は治療法や年齢に関わらず、深い寛解を獲得することが、生存期間の延長に最も重要である。
- 深い寛解を得ることが可能な末梢血幹細胞移植併用大量化学療法は、若年例、臓器障害のない症例においては、積極的に検討すべき現在の標準的治療である。
- 移植非適応症例においても、新規薬剤の組み合わせにより、深い寛解を得られる症例が増えている。
- 骨髄腫では、骨病変、腎不全、高カルシウム血症、貧血、感染症などを伴うことが多いので、原病に対する治療に加え、これらの合併症に対する治療を適切に施行することは予後の改善のみならず患者のQOLを高めるために必須である。

『骨の損傷』のメカニズム

正常な骨では、破骨細胞による古い骨の破壊と、骨芽細胞による新しい骨の形成のバランスが保たれている。

多発性骨髄腫では、破骨細胞と骨芽細胞のバランスが崩れ、骨破壊の亢進と骨再形成の低下が起こり、骨が痛んだり、折れたり、崩れたりする。



多発性骨髄腫では、破骨細胞の働きを強め、骨芽細胞の働きを弱めます。

* 乳がんなども、破骨細胞の働きを強めますが、骨芽細胞にはあまり影響を及ぼさないようです。

骨病変に対する支持療法

骨の痛み	<ul style="list-style-type: none">・ 鎮痛剤、腎障害がある場合はモルヒネ・ ビスホスフォネート製剤(ゾレドロン酸)・ 背中や腰が痛む場合はコルセット
骨病変が狭い範囲にある場合	<ul style="list-style-type: none">・ 放射線療法・ 経皮的骨セメント注入術
骨折の予防	<ul style="list-style-type: none">・ ビスホスフォネート製剤(ゾレドロン酸)

BP製剤投与時の顎骨壊死と歯科予防処置の重要性

- ビスフォスフォネート(BP)製剤投与後に顎骨壊死を発症することが知られている.
- 頻度は極めて低いが, 発症すると難治性.
- 臨床症状は疼痛, 骨の露出, 歯の動揺など.
- 抜歯や歯科治療, 歯周病が誘因

歯科予防処置	導入前	導入後	P値
症例数	38例	90例	—
年齢(中央値)	64歳 (26-81)	68歳 (24-84)	0.038
暴露期間(中央値)	40か月	24.6か月	<0.001
顎骨壊死の発症例	10例 (26.3%)	6例 (6.7%)	0.002
発症までの期間 (中央値)	33.5か月 (18-61)	29.5か月 (5.6-34)	0.190

多発性骨髄腫類縁疾患

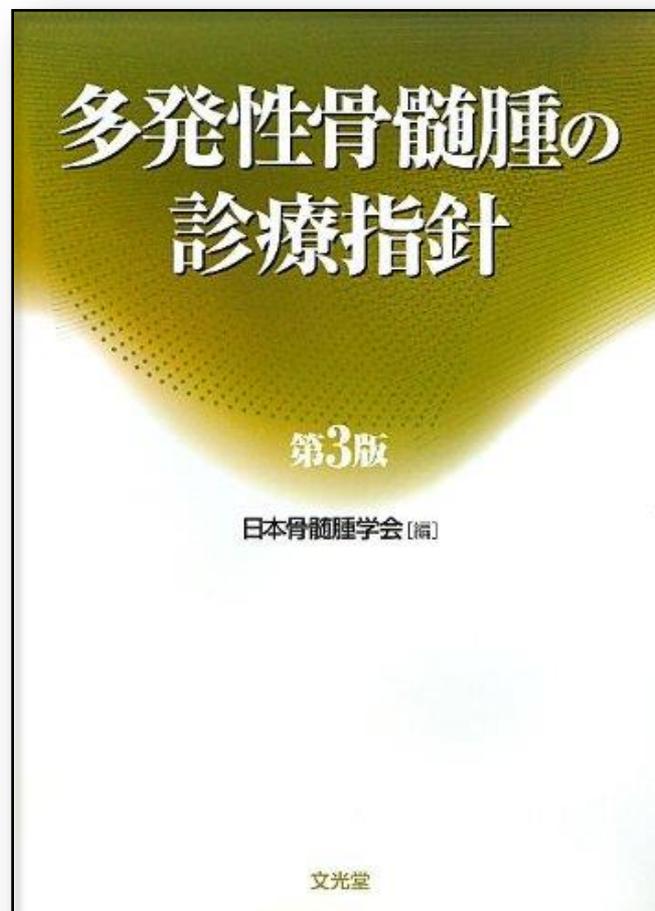
1) ALアミロイドーシス

異常形質細胞により産生されるM蛋白の軽鎖に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害を来す疾患。MGUS随伴性であることが多い。

2) POEMS症候群

骨髄腫の特殊な病型で多発神経炎(P)、臓器腫大(O)、内分泌異常(E)、M蛋白血症(M)、皮膚症状(S)を主とする病態。異常形質細胞から分泌されるVEGFが血管の増殖を促進し、体液の血管外への透過性を亢進させ、多彩な症状を惹起すると考えられている。慢性の経過を辿り症候性骨髄腫には進行しないことが多いが、多くの症例でQOLの低下が著しい。

診療ガイドライン(2013)



まとめ

- 1960年代にMP療法が導入されて後約35年に亘り、多発性骨髄腫の治療は停滞し、治療開始後平均予後3年という現状を打破できない時期が続いた。
- しかし自家移植や2000年以降に発売された新規薬剤により、寛解に到達できる症例が増えたことで、無病生存率、全生存率の改善がみられるようになった。
- 現在さらなるIMiDs、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体などの複数の新規薬剤の開発が進行中のため、今後数年単位で大きな飛躍が見込まれる疾患分野である。
- また支持療法（BP製剤など）の進歩により、寝たきりとなるなど大きくQOLを損なう患者の数も大きく減少した。
- 高齢者に多い疾患のため、初診時のPSや認知機能の低下がある症例では、治療の導入及び継続に難渋することもあるが、治療介入によるメリットを患者さんが享受できる状況にある限り、出来るだけ積極的に取り組んでいきたいと考えている。