

多発性骨髄腫

京都第二赤十字病院 血液内科

魚嶋 伸彦先生

はじめに

抗体（免疫グロブリン）という蛋白質を作って、通常は人間の身体を守ってくれている形質細胞という細胞が、骨髄（骨のなか）に存在します。この細胞が、なぜかがん化して骨髄腫細胞になってしまふ病気が多発性骨髄腫です（図1）。

罹患率と生存曲線

多発性骨髄腫の罹患率は、2014年と少し古いデータですが人口10万人あたり5人程度で、白血病や悪性リンパ腫に比べると男女ともに少ない疾患です。図2の右は年齢別の罹患率ですが、年齢が高くなるほど罹患率は高く、70代、80代になると10万人あたり20人〜30人の方が



魚嶋 伸彦 先生

プロフィール

京都府立医科大学附属病院、大阪府立成人病センター（現大阪国際がんセンター）、パナソニック健康保険組合松下記念病院などを経て、京都第二赤十字病院血液内科に勤務。多発性骨髄腫をはじめとする血液腫瘍にオールラウンドに対応できることを目指してきた。2015年より毎年夏に京都で開催されるつばさフォーラムでは座長を務めさせていただいている。

多発性骨髄腫を発症してしまいます（図2）。

診断のあと生存できる年数を見るのが生存曲線です。図3左は日本のデータを示していますが、上の線が2001年〜2012年までの生存曲線で、生存期間がそれまでに比較して明らかに延長しています。しかもこれは8年前までのデータであり、このあとさらに様々な新薬が出ましたので、骨髄腫の患者さんが生存できる年数は著明に延びている状況にあるといえます。右の図はアメリカのメイヨークリニックのデータですが、生存曲線の延長に大きく貢献しているのが新薬であることがわかります（図3）。

基本解説

造血とがん化

改めて多発性骨髄腫についてお話しします。血液細胞は、骨髄の中にある造血幹細胞が様々な細胞に分化・成長して作られています。その中の一部がリンパ球に

成長します。リンパ球はさらに形質細胞という細胞になって、生まれ故郷である骨髄の中に戻ります。そこで形質細胞は抗体という蛋白質を作って、身体の外から来る外敵をやっつけてくれています。

リンパ球や形質細胞は日本という国でいうと自衛隊にあたります。例えば形質細胞は、新型コロナウイルスが身体に入ってきたら、ウイルスに感染した細胞をやっつけてくれる抗体といういわゆるミサイルを造って人間の身体を防御してくれているわけです。その細胞がなぜかがん化して骨髄腫細胞になってしまい、骨髄の中でどんどん増え、しかも外敵をやっつけるミサイルという抗体を作る本来の役割を忘れて役に立たないM蛋白（後で解説します）というものをばかりを作って、その結果さまざまな症状を起こしてしまうのが多発性骨髄腫という病気です（図4）。

抗体

形質細胞は、先ほども述べましたように外敵をやっつけるミサイルのようなものである免疫グロブリンという抗体を産生します。免疫グロブリンはY字型の構造をしていて、重鎖（ヘビーチェーン）と軽鎖（ライトチェーン）で構成されています。免疫グロブリンには、IgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5種類があり、それぞれ軽鎖はカッパーとラムダのいずれかで構成されています。通常は形質細胞が様々な外敵に対抗するためにいろいろな種類の免疫グロブリン（抗体）を用意しているのですが、骨髄腫の細胞になってしまふと、その中の一種類だけしか作らなくなってしまいます。この単一の免疫グロブリンのことをモノクローナル蛋白（M蛋白）といいます。たとえばIgG型骨髄腫なら、IgGばかり、しかもカッパーとラムダのどちらか一方のみ構成された免疫グロブリンを作ってしまう（図5）。

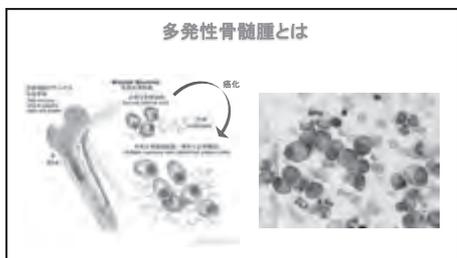


図1



図2

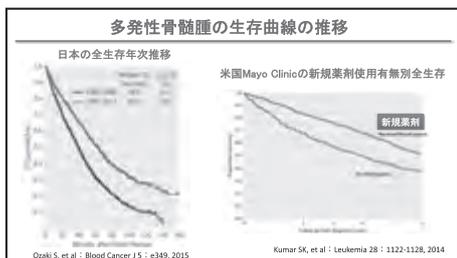


図3

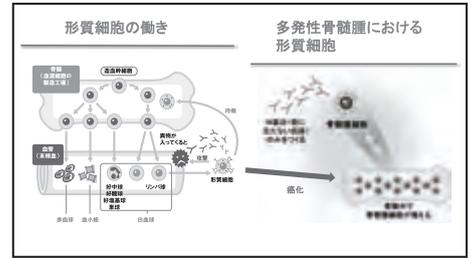


図4

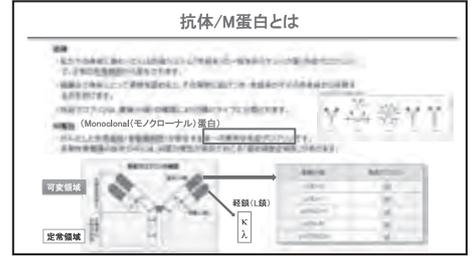


図5

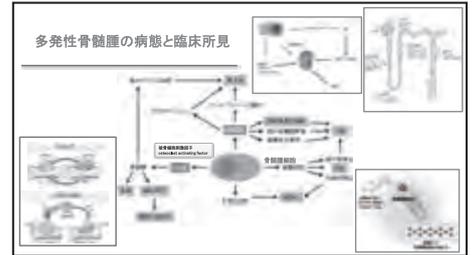


図6

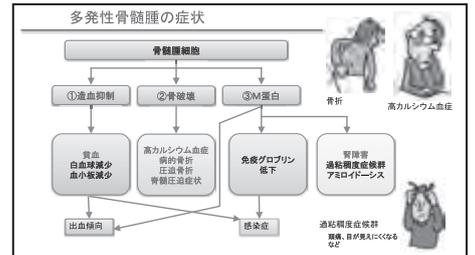


図7

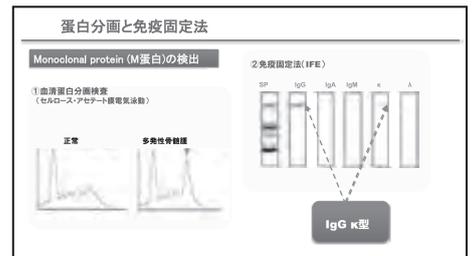


図8

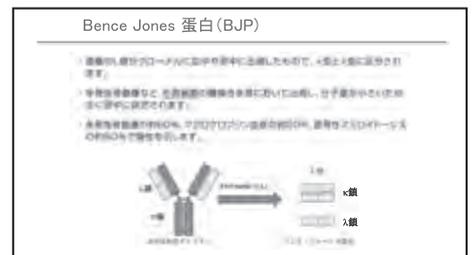


図9

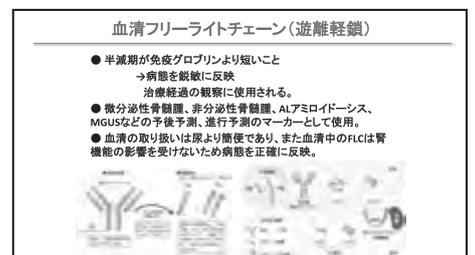


図10

多発性骨髄腫の特徴と治療

症状

骨髄腫細胞が大量にM蛋白を作る結果、その蛋白質が腎臓に詰まって腎臓が悪くなることが起きます。M蛋白はアミロイドという物質にもなって、これも腎臓に溜まって腎臓の働きを悪化させます。M蛋白が増えることで血液がドロドロになっていくことも起こります。さらに骨髄腫細胞は骨髄の中で増えるので、それに邪魔をされて他の細胞が作られなくなるため貧血になり、血小板や白血球も減ります。また、きちんとした抗体を作れないので感染症に弱くなる、それこそ新型コロナウイルス感染症にも非常に弱くなるなどということになります。さらに厄介なことに、骨がとても弱くなってしまいます。本来、骨は破骨細胞と骨芽細胞でバランスをとって新陳代謝しています。破骨細胞で古くなった骨を掃除し、骨芽細胞が新しい骨をつ

くります。それが骨髄腫細胞は、掃除する方の破骨細胞ばかりを刺激してしまうので、骨がもろくなって非常に折れやすくなってしまいます(図6・図7)。

多発性骨髄腫の診断

M蛋白の検出が診断の第一番目のきっかけで、その存在は蛋白分画でみることでできます。正常な蛋白はいろいろな種類がありますが、M蛋白だけが過剰に作られていると蛋白分画検査で鋭利なピークを示します。さらにどの種類のM蛋白かは、免疫固定法で調べます。たとえば図8ではこの患者さんの形質細胞はIgGのκ型ばかり作っているということがわかります(図8)。Bence Jones(ベンスジョーンズ)型という骨髄腫もあります。このタイプの骨髄腫は、免疫グロブリンの重鎖を作らなくなって、軽鎖ばかりを作ります。尿中に排泄されたこの軽鎖をベンスジョーンズ蛋白といいます。産生された軽鎖は本来血液中にもあ

ります。すぐ尿に排泄されるため以前は測定できませんでした。しかし測定技術が進歩し、血液中の軽鎖を測定できるようになったのが血清遊離軽鎖(フリーライトチェーン)検査です。現在、血清遊離軽鎖検査は、診断の時にも効果判定の時にも有用に使われています(図9・図10)。

さらに骨髄腫細胞は骨髄の中にありますので、骨髄検査(「マルク」)と一般的に呼ばれています)を行って、骨髄中にある骨髄腫細胞の比率を検査します(図11)。

画像診断

症状のところでも述べましたが、多発性骨髄腫では骨がもろくなっています。図12左図では頭蓋骨の一部が薄く写っていますが、これらを打ち抜き像(パンチドアウトリージョン)といいます。中上図では、上腕骨が骨折しています。中下図では、背骨が圧迫骨折しています。

MRIを撮ると、よりはっきり骨がもろくなっていることがわかります(図12)。またMRIでは骨髄腫細胞が背骨から飛び出して背骨のうしろの神経を圧迫していることを確認することもできます(図13左図)。この場合、足がしびれるなどの症状があり、さらに膀胱や直腸の方に行く神経も圧迫していますので尿意・便意がわからないなどの症状があり、緊急的な処置が必要であるという情報を提供してくれます。PET/CT検査も有用で、図13右図のPET/CT画像では肋骨にも病変があることがよくわかります。

骨損傷のメカニズム

骨は硬いものですが、実際は絶えず入れ替わっています。破骨細胞が古くなった部分を削ってくれて、骨芽細胞が新しい骨をきちんと埋めてくれます。こうして骨は常に新しくなっていますが、骨髄腫細胞は破骨細胞だけを刺激するので削るばかりになって骨が脆くなつてし

まうというのが多発性骨髄腫における骨病変のメカニズムです(図14)。

髄外病変

骨がもろくなるだけでなく、骨髄の中の骨髄腫細胞は増殖しつづけることで自分のまわり骨を溶かして、骨の外にまで出てきます。これを髄外病変といいますが、図15の患者さんのレントゲン写真に白いものが写っていますが、CTを見ると肋骨を突き抜けて腫瘤を作っていることがわかります(図15)。

診断基準

多発性骨髄腫であることを最終的に診断するには、骨髄検査(マルク)で10%以上の骨髄腫細胞が存在することを確かめる必要があります。また、骨が溶けているのでカルシウムの値が高くなる、腎臓が悪くなる、貧血が起こる、骨がもろくなっているなどの症状が一つ以上あることで症候性(活動性)多発性骨髄腫との診断が確定されます(図16)。

多発性骨髄腫の種類と分類

骨髄腫細胞が骨髄中に10%以上存在し、血液中にM蛋白があり、上述のいずれかの症状があると症候性(活動性)多発性骨髄腫と診断されます。また、骨髄中に10%以上の骨髄腫細胞は存在するがそのような症状のない時はくすぶり型(無症候性)骨髄腫とされます。さらにその前段階の状態をMGUS(意義不明の単クローン性免疫グロブリン症)とい

います(図17)。

すなわち、健康診断でM蛋白があることがわかって、精密検査をしても形質細胞(骨髄腫細胞)は10%未満という段階をMGUSといいます。次に、10%を超しているが骨の障害や貧血が全くなく、腎臓も悪くない状態がくすぶり型です。MGUSからくすぶり型に移行する人が年に1%、そしてくすぶり型から症候性多発性骨髄腫への移行は年10%です。現在では、くすぶり型から症候性多発性骨髄腫へと移行した段階で治療を開始します(図18)。

診断がつくと国際病期分類でどのステージに進行しているかをみます。β₂ミクログロブリンとアルブミンとを組み合わせて病期1・2・3とどこまで進行しているかを診断します(図19)。さらに染色体検査を行い、骨髄腫細胞でどのような遺伝子の異常が起きているかを判定することで、生存期間を推定します(図20)。このような染色体検査とLDHの値を病期分類に組み込んだのが、改訂国際病期分類(R-ISS)です(図21)。

多発性骨髄腫の治療

多発性骨髄腫は、完全に治癒するということですが難しいのが現時点での実情です。くすぶり型(無症候性)から症候期骨髄腫になった時点で治療を開始して、骨髄腫細胞が順調に減少すると寛解状態になります。その後残念ながら再発すると二次治療を行うことになり、治療を実施するたびにできるだけ悪い細胞を

形質細胞腫瘍の病型分類

	M蛋白血症	骨髄の形質細胞	骨髄腫診断事象	腫瘍形成	末梢血の形質細胞
意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)	< 3g/dL < 0.5 g/dy	< 10%	-	-	-
くすぶり型多発性骨髄腫	≥ 3g/dL ≥ 0.5 g/dy	10-60%	-	-	-
多発性骨髄腫	+	≥ 10%	+	+/-	-
非分泌型多発性骨髄腫	-	≥ 10%	+	+/-	-
骨孤立性形質細胞腫	+/-	-	-	-	骨1か所
骨外性(髄外)形質細胞腫	+/-	-	-	-	骨髄外
形質細胞性白血病	+/-	+	+/-	+/-	+

図 17

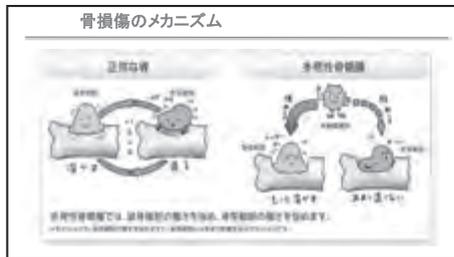


図 14

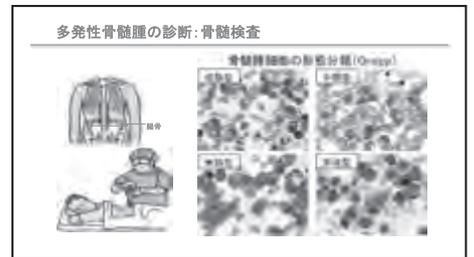


図 11

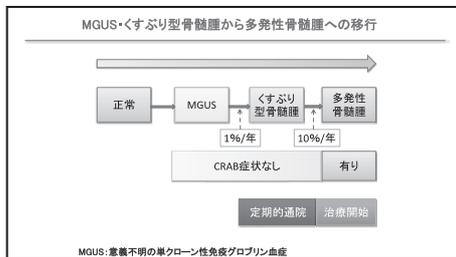


図 18

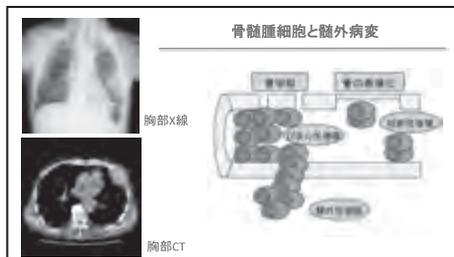


図 15

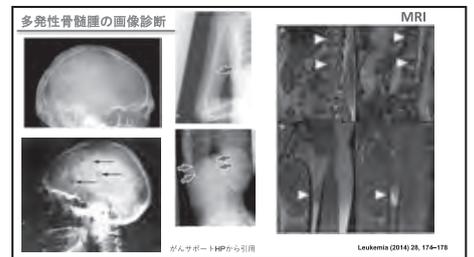


図 12

国際病期分類 (ISS)

病期	基準
1	血清β ₂ -MG < 3.5 mg/dL かつ血清アルブミン ≥ 3.5 g/dL
2	病期 1, 3 いずれにも属さないもの
3	血清β ₂ -MG ≥ 5.5 mg/dL

図 19

- 多発性骨髄腫の診断基準(改訂)
- 骨髄中の形質細胞が10%以上、または生検で確認された形質細胞腫
 - 以下の1つ以上の所見
 - 1つ以上の臓器症状 (CRAB)
 - C: Calcium: 血清カルシウム高値 (> 11.0mg/L or ULN)
 - R: Renal dysfunction: 腎不全 (serum creatinine > 2 mg/dL)
 - A: Anemia: 貧血 (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
 - B: Bone disease: 骨病変 (lytic lesions or osteoporosis)
 - 1つ以上の検査所見
 - 骨髄中の形質細胞が60%以上
 - 遊離軽鎖比が100以上
 - MRIで確認された2つ以上の局所病変(6mm以上)

図 16

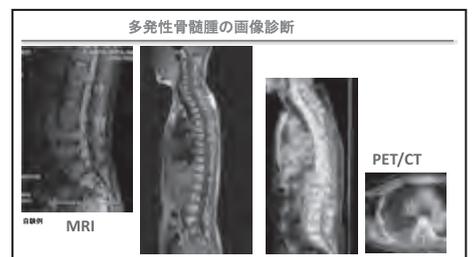


図 13

減らして深い寛解状態に持ち込んで、少しでも再発するまでの期間を延ばそうとするのが現在の治療方針です。近年はいろいろな新薬が出てきたので、それらを順次うまく組み合わせ使用し治療を目指せないのかというのが、今我々が考えていることです(図22)。

多発性骨髄腫の治療経過には様々なパターンがあります。多発性骨髄腫と診断されたときは、たくさんの骨髄腫細胞が体内に存在します。治療を開始するとこれらの細胞が千分の一くらいに減ります。これを完全寛解といいますが、現在はもっと微小な数の細胞まで調べられるようになり、これを微小残存病変といえます。これをもっと減らすと、人間の免疫力で腫瘍細胞をやっつけることができるのではないかと期待されます。

一方、骨髄腫の特徴的な治療経過のひとつに、深く減ったあとと少し悪くなって、そのまま横ばいの状態が続くMGUS様(MGU S-like)という病態もあります。私が診させていただいている患者さんでも、免疫固定法で調べると少しだけM蛋白が検出される(完全寛解未到達)ものの、3年も4年もそのままという方もおられます。このように治療経過に様々なパターンがあるのも多発性骨髄腫の大きな特徴です(図23)。

治療の効果判定基準と治療法の選択
治療過程では、どのくらい薬剤が効いているかを判定しながら治療を進めます。免疫固定法で調べてもM蛋白が検出

されない状態を完全寛解(CR)といいます。血清遊離軽鎖の比が正常になると、厳密な完全寛解(stringent CR: sCR)とされます。そしてもっと減って微小残存病変が検出されない状態を目指し、さらに可能であれば治療することを目指します(図24)。

また、治療前および治療経過中には予後(生存期間)に影響する因子も確認していきます。その因子とは、患者さんの年齢、全身状態、合併症の有無、骨髄腫細胞の遺伝子異常などの性質、腫瘍の量、治療に対する反応性などです(図24・図25・図26)。

近年の新しい治療法
今、本場に様々な新薬が使われるようになってきています。プロテアソーム阻害剤、免疫調整剤(免疫修飾薬)、抗体医薬などです。抗体医薬では、つい最近(2020年9月)発売された薬剤もあります。ステロイドや従来から使われている抗がん剤と、これら新薬を組み合わせて治療をしていきます(図27)。

治療開始のタイミング
いつから治療をするかは、それぞれの患者さんの状態をみながら判断していきます。

多発性骨髄腫の前癌病態であるMGUSは
↓無治療経過観察(watch and wait)が原則であり、症候性骨髄腫に移行した時点で化学療法(薬物療法)を開始します

多発性骨髄腫の予後因子

- 患者
 - 年齢、全身状態、合併症、社会的支援
 - 臓器機能(心、肺、肝、腎、精神)、アルブミン
- 骨髄腫細胞
 - 細胞遺伝学的異常: t(4;14), t(14;16), 17p-
 - 増殖能、LDH、芽球型、劇症型
- 腫瘍量
 - 病期、髄外病変、白血化、β2ミクログロブリン
- 治療の反応性
 - 奏効の深さ、期間、治療関連毒性

図 26

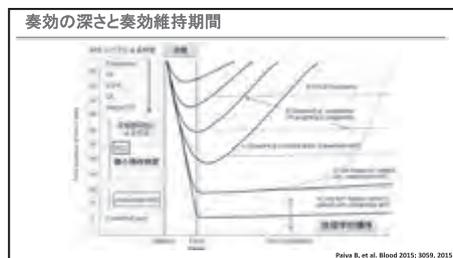


図 23

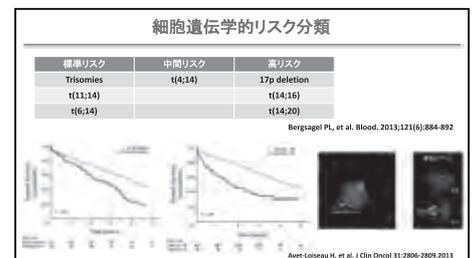


図 20

多発性骨髄腫の主に使用される薬剤

- プロテアソーム阻害薬
 - ボルテゾミブ(ベルケイド)
 - カルフィルゾミブ(カイボロリス)
 - イキサゾミブ(ニラーロ)
- 免疫調整薬
 - サリドマイド(サレド)
 - レナリドミド(レプラミド)
 - ボマリドミド(ボマリスト)
- 抗体医薬
 - エトツズマブ(エンブリシテ)
 - ダラムマブ(ダラザレックス)
 - イサツキシマブ(サークリサ)
- HDAC阻害薬
 - パノピノスタット(ファリーダック)
- ステロイド
 - プレドニゾン
 - デキサメサゾン(デカドロン、レナデックス)
- 従来薬
 - メルファラン(アルケラン)
 - シクロホスファミド(エンドキサン)
 - アドリアシン

図 27



図 24

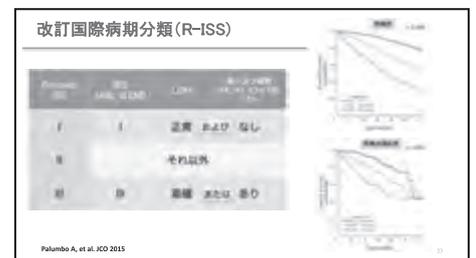


図 21

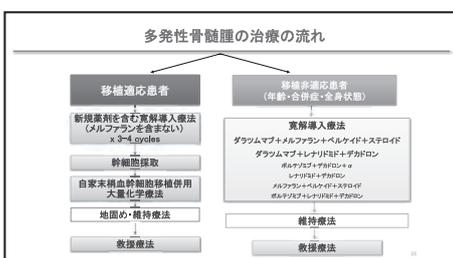


図 28

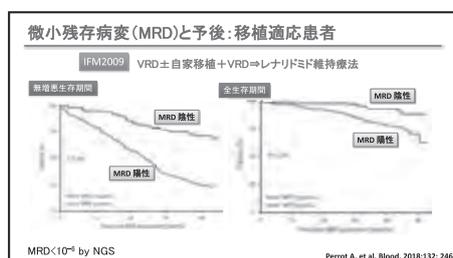


図 25

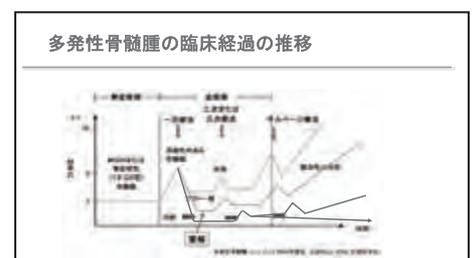


図 22

す。

・くすぶり型（無症候性）骨髄腫患者さんに対して

↓診断後直ちに化学療法を実施することは、臓器障害発現時まで化学療法の開始を待つ戦略に比べて、生存期間の延長効果は認められないとされています。

以上、多発性骨髄腫の治療は治療を目指すのではなく、症状が発現した時点で適切な治療を開始し、できるだけ長く生きていただくことを当面の目標にしながら行います。ただし、我々は今でできれば治療を目指せるのではないかと期待し、模索しているところです。

治療目標

- 治療目標を以下に列挙します。
- 骨髄腫細胞とM蛋白をできる限り減少させる。
- 貧血・腎障害・骨痛などの症状を改善させる。
- 生活の質（QOL）改善を保った長期生存を目指す。
- 一部の患者さんにおいては治療を目指す。

治療の流れ

65歳から70歳を境として、二つの大きな流れに分かれます。一方は移植適応、もう一方は移植非適応の患者さんです。年齢の境界は実年齢だけではなく、非常に元気で今まで何も病気をしなかったことがない患者さんは、例えば72歳でも移植適応に入ることもあり、65歳でも糖尿病があ

る、心臓が悪いなどの患者さんは移植非適応に入ります。各施設が独自の基準を設けていると思います（図28）。

治療薬とその特徴

現在使われている薬剤を図29に示しました。それぞれの特徴があり、ここまで述べてきたように患者さんの状態などを考えたうえで、どの薬剤を使うかを決めていきます。

免疫調整薬（免疫修飾薬）には、サレド、レブラミド、ポマリストの3つがあります。図30のようなメカニズム、作用機序で骨髄腫細胞を攻撃します。

図31は免疫調整薬の詳しい作用メカニズムです。ある年齢以上の方は記憶にあると思いますが、サレドは「サリドマイド」のことで、この薬剤は睡眠薬として発売されましたが、悪阻（つわり）に有効ということで妊婦さんが妊娠初期に飲んでしまい、赤ちゃんの手足が伸びない（催奇形性がある）という重大な薬害を発生させてしまいました。以後販売は中止されていましたが、2000年代になって骨髄腫に効果があることがわかり、近年になって再び使われるようになりました。そのような歴史的背景もあって、この薬剤を処方するときは厳密な管理が求められています（図31）。

プロテアソーム阻害薬には、ベルケイド、カイプロリス、ニンラーロがあります。健康な細胞の中にも骨髄腫細胞にもプロテアソームという装置が備わっています。このプロテアソームは細胞の中の



図 35

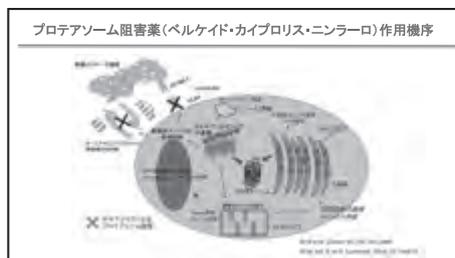


図 32

	ボルテゾミブ (ベリゾミブ)	カルフルタズ (カイプロリス)	イキサゾミブ (ニンラーロ)	レナリドミド (レブラミド)	ボマリドミド (ポマリスト)
移植適応	○VMP				
寛解導入	BD, PAD, VCD, VTD, VRD			D-Rd, RD, RAD, VRD	
移植前処置	Bo+MEL				
投与の頻度	VTD, VRD, VRD	KRd, Kd		RD, VRD	
維持	2週間/毎週		IXA単剤	5-5mg	
救済療法	BD, Dvd	KRd, Kd	IRd	DRd	Pd, CpD, EPd, IPd
高齢者	VMP (週1回), VCD, VRD	KRd, Kd	IRd	VRD, Rd, VRD, MPR-R	Pd
t(4,14)	有効	有効	有効	不明	不明
del(12), t(12,12)	有効?	有効?	有効?	不明	不明
腎障害	投与不可	投与不可	投与不可	投与不可	投与不可
末梢神経障害	あり/可逆	少ない	少ない	少ない/不明	少ない
高血圧	なし	なし	なし	有	有
幹細胞移植	影響なし	影響なし	影響なし	移植効果低下	不順
骨病変	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	破骨細胞抑制	破骨細胞抑制

図 29

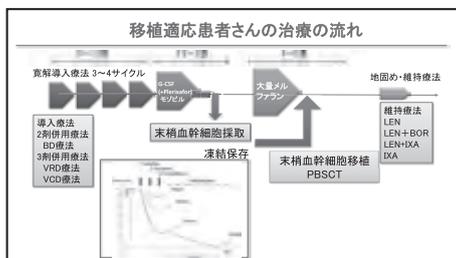


図 36

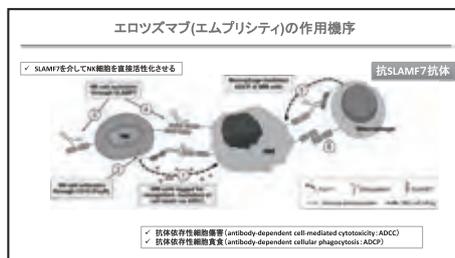


図 33



図 30

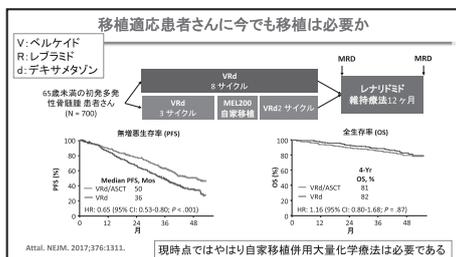


図 37



図 34

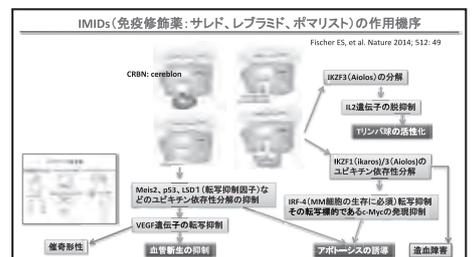


図 31

掃除機のようなもので、細胞が生きていくうちに細胞質内に溜まってきた変性蛋白というゴミみたいなものを掃除してくれる装置であり、これがあるからこそ細胞が元気に生きていけるわけです。骨髄腫細胞の中のこの掃除機をつぶしてしまえば、骨髄腫細胞が生きていけなくなる薬剤がプロテアソーム阻害薬です(図32)。

抗体医薬の一つが、エムプリシテイです。骨髄腫細胞の細胞表面に発現しているSLAMF7という蛋白質にエムプリシテイが結合し、ここにマクロファージが結合して、骨髄腫細胞と一緒に食べてくれます(図33)。

また、骨髄腫細胞の細胞表面にはCD38という蛋白質も発現しています。このCD38にも一つの抗体医薬であるダラザレックスが結合すると、様々なメカニズムで骨髄腫細胞が攻撃されます。さらにCD38は免疫を抑制する細胞にも発現しているため、そこにも結合して細胞を減少させるので、最終的には免疫力が高まり、その高まった免疫力が骨髄腫細胞をやっつけてくれるという間接的なメカニズムも考えられています(図33・図34)。

移植適応患者さんの治療

ガイドラインではいくつかの方法が推奨されています。初発の移植適応の患者さんでは、まず寛解導入療法を行います。ベルケイド、レブラミド、デキサメタゾンなどの薬剤を組み合わせる3〜4サイクル寛解導入療法を実施してから、

CGSとモズビルという薬剤で骨髄から血液中に誘導してきた自分の造血幹細胞を特殊な装置(血球成分分離装置)を用いて採取して保存します。その後、大量のメルファラン(アルケラン)で骨髄腫細胞をもう一回しっかり減らします。この大量化学療法は正常な細胞も強く障害してしまうので、採っておいた自分の造血幹細胞を血液中に戻してその障害を克服して2週間くらいで白血球が増えてくるのを待ちます。さらにその後、地固め・維持療法を続けるというのが自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法という強力な治療法です(図35・図36・図37)。

一方でたくさんさんの新しい薬剤が登場してきている現在、このような大変な治療を本当に実施する必要があるのかということが問題になってきました。この疑問に答えるために、ベルケイド、レブラミド、デキサメタゾンを組み合わせた治療を開始して、途中で自家移植を組み込んだ方が良いのか、移植はしないで化学療法を継続するのが良いのかという研究が行われました。研究の結果である図38の左図が示すように、現時点でもやはり自家移植併用大量化学療法は必要であると考えられています。また、自家移植後の維持療法が必要なのかということも長く問題になってきました。自家移植後にレブラミドによる維持療法をしたグループとしなかつたグループの無増悪生存率(再発せずに生きている比率)をみると、明らかに維持療法をしたほうが良かったと報告されています。維持療法をした患

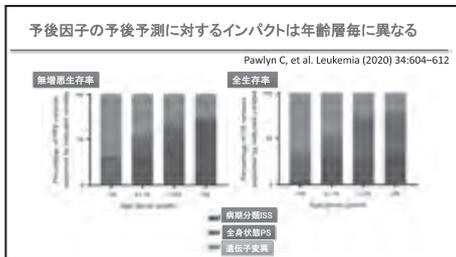


図 44

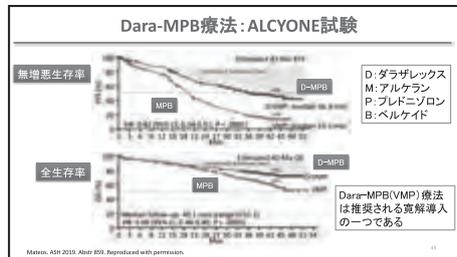


図 41

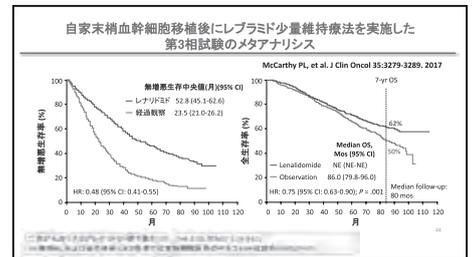


図 38



図 45

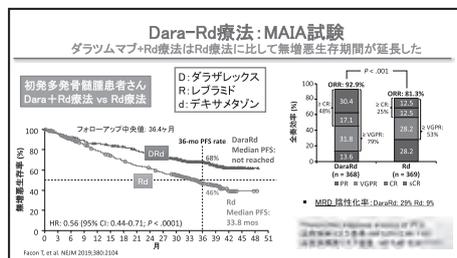


図 42

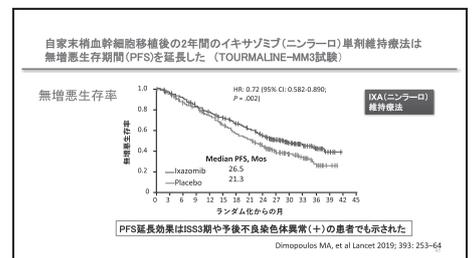


図 39



図 46

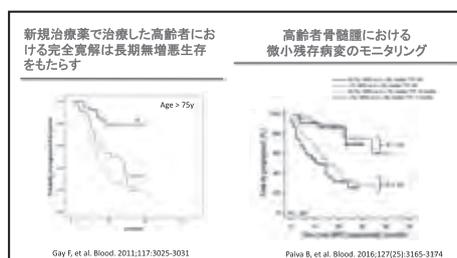


図 43



図 40

者さんにわずかに二次発がんの発症があり、この点には十分な注意が必要ですが、レブラミドで維持療法を行うが一般的になっていきます。(図38) さらに最近では、ニンラロ(プロテアソーム阻害薬)で維持療法をやったほうがよいかを調べると、維持療法をしたほうがよらなかった群に比べて無増悪生存率が延長したと報告されました。どういう患者さんには維持療法としてレブラミドが良いのか、どういう患者さんにはニンラロが良いのかについては議論されているところですが、一般的には維持療法はやったほうが良いとされているのが実際です(図39)。ただし、すべての患者さんに必要なのか、維持療法の期間はどのくらいが適切なのかなど未解決も問題も多くあります。

移植非適応の治療

新しく改訂された日本血液学会のガイドラインでは、移植非適応の高齢の患者さんの初期治療として二つの治療法が推奨されています(図40)。

ガラザレックスという抗体医薬にレブラミドを併用する治療法と、この抗体薬とベルケイドと従来の抗がん剤(アルケラン)を組み合わせて使う治療法です。いずれもガラザレックスを使用しない治療法と比較して、明らかに併用するほうが無増悪生存期間が延長されています。すなわち移植非適応の患者さんにはガラザレックスという抗体医薬を最初から使用することが勧められています(図41・図42)。

これらの治療法は高齢の骨髄腫患者さんには少し強すぎるのではと感じられるのも事実です。しかし高齢の方においても完全寛解や微小残存病変が陰性になった場合において生存期間が延びることがわかっており、やはり寛解率が良好なこのような強力な治療が推奨されています(図43)。

ただ、そうはいっても、高齢になると合併症も多くなります。年齢層ごとに生存期間を決定するのに重要な因子は何かをよくみる必要があります。図44は最近報告された論文で、年齢が高くなればなるほど、細胞の遺伝子の変異がどうかという点と難しいことではなく、全身状態、つまり患者さんの元気さや、病期分類(ISS)でいう病気がどれだけ進行しているかという要素のほうが重要だとわかります(図44)。特に、患者さんがどれだけ元気なのか、どのような合併症を持っておられるのかを踏まえて、薬剤の選択や薬剤の量を考えるようするのが重要です。すなわち、それぞれの患者さんの状態に合わせて、治療薬の種類、量を選ばなければなりません(図45)。

再発に対する治療

これまでお話ししたように工夫して治療しても、残念ながら再発してくるのが骨髄腫の特徴です。移植適応で若い患者さんでは、2回目の自家移植も考慮しながら、新しい薬剤を使って治療します。移植非適応の患者さんも、救済療法として違う薬剤を使って治療します(図46)。

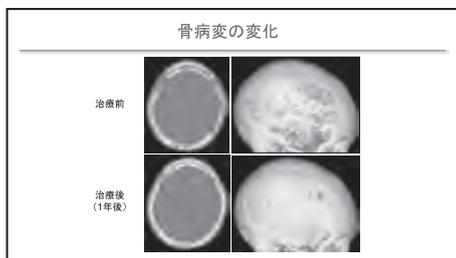


図 53

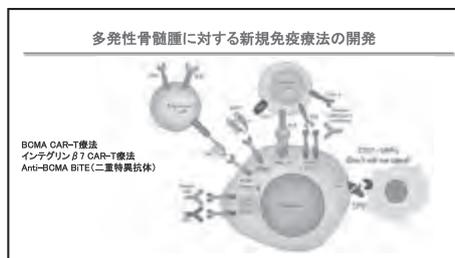


図 50

レジメン	薬名	利点・特徴	注意すべき有害事象
Bd	ベルケイド/デキサメタゾン	副作用で低減する 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果	全脳神経障害 両側性肺炎 血小板減少
Kd	カイプロス/デキサメタゾン	副作用で低減する 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果	心臓管理 腎障害 血小板減少
Rd	レブラミド/デキサメタゾン	副作用で低減する 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果 腎障害に注意している	高熱 好中球減少 二次発がん
Td	サラリマイド/デキサメタゾン	副作用で低減する 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果 腎障害に注意している	高熱 好中球減少 二次発がん
Pd	ボマリスト/デキサメタゾン	副作用で低減する 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果 17p-欠損にも一定の効果	高熱 好中球減少 感染症発症

図 47

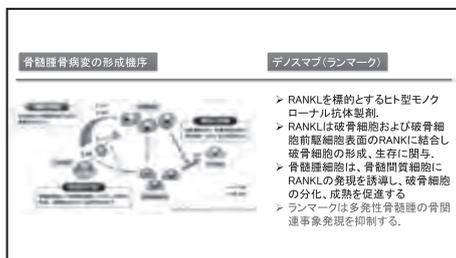


図 54



図 51



図 48

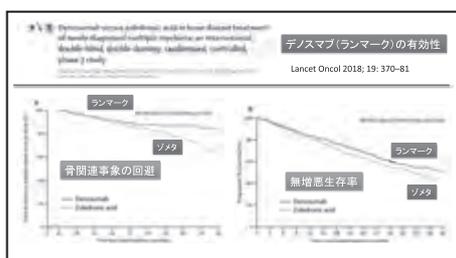


図 55

薬剤	骨病変改善	副作用	効果発現	染色体異常患者
ベルケイド	+	+	+	+
レブラミド	+	+	+	+
カイプロス	+	+	+	+
ボマリスト	+	+	+	+

図 52

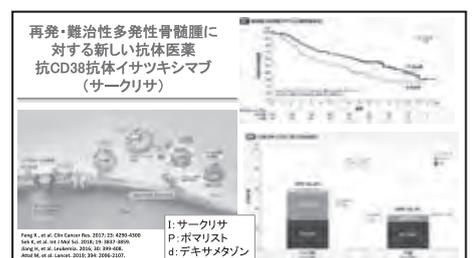


図 49

再発・再燃に対してはいろいろな薬剤の組み合わせがあります。それぞれ利点欠点があって、個々の患者さんの状態に合わせて選んで使用します(図47)。最も重要なのは、一回目の治療でどの薬剤を使って奏効したのか、反対にどの薬剤に抵抗性になっているかを見極めることです。それらを踏まえて、次の治療を選んでいくことになります。現在はベルケイドもレブラミドも使って、さらにガラザレックスも使用してきて再発した患者さんはどうするかということが一つの大きな問題になっています(図48)。

つい最近新しい抗体医薬のサークリサ(抗CD38抗体)が発売されました。サークリサとポマリストという免疫調節薬を併用する治療法です。作用メカニズムがちよっと違うので、同じ免疫調節薬であるレブラミドが効かなくなった患者さんでも有効な症例があります。サークリサとポマリストとデキサメタゾンとを併用すると、サークリサを併用しなかった患者さんよりも奏効率が高く生存期間も延長されたことが報告されて、日本でもこの薬剤が使えるようになりました(図49)。

多発性骨髄腫に対してはまだ治療段階ですが、CAR-T療法、BiTE療法という新しい免疫療法も開発中です(図5)。

支持療法
骨髄腫は骨病変(骨がもろくなる)が発生して、これが一番患者さんのQOL(生活の質)を落してしまいます。骨病

変による疼痛に対しては鎮痛剤を適切に使う、放射線を照射するなど対応します。そして、骨を守る手段の一つとして、ゾメタ(ビスホスホネート製剤)を使って補助的な治療を行うこともあります(図51)。

骨病変がある場合、プロテアソーム阻害薬を使うと有効だといわれています。図52は、プロテアソーム阻害薬の一つであるベルケイドを使った患者さんについての有名な論文から引用したものです。これをみると、骨が薄くなっているところが、ベルケイドを使うことによって骨が再生していることがわかります。ただし、最近では抗体医薬であるガラザレックスにも破骨細胞を抑制する作用があり、骨病変のある患者さんにも使用する意義があるとされています(図52・図53)。

骨髄腫細胞は、破骨細胞を活性化します。そこでその働きを抑えることができなにかということが開発された薬剤がランマークです。ランマークは破骨細胞の働きを抑えることによって骨病変の増悪を抑制します。最近、先ほど述べたゾメタと比べて効果はどうなのかという試験結果が報告されました。その報告では骨病変に対してゾメタよりやや有効で、生存期間にも影響するかもしれないとされました(図54)。ただし、ランマークという薬剤も良いことばかりでなく、血清中のカルシウムが下がり過ぎてしまうという副作用があつて嚴重な注意が必要です(図55)。

さらに、ゾメタ、ランマークのいずれ

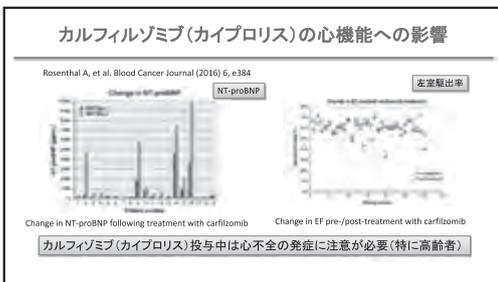


図 59

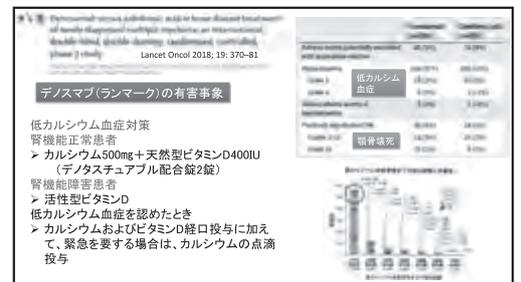


図 56

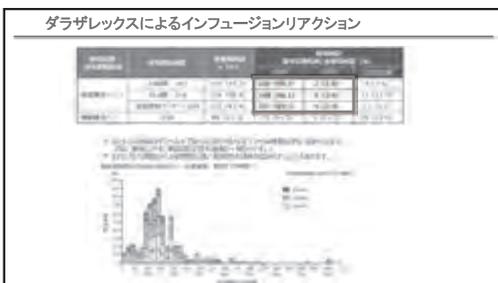


図 60

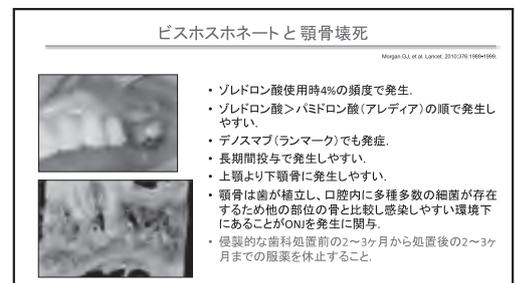


図 57

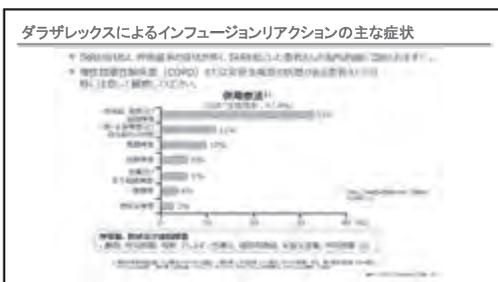


図 61

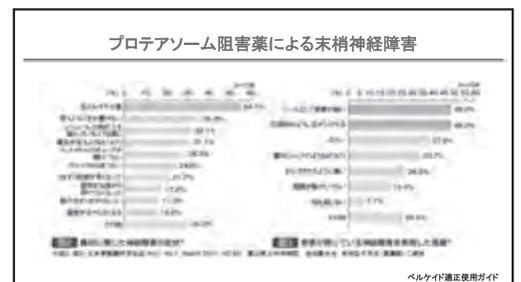


図 58

もそうですが、顎骨壊死が起きることがあります。これらの薬剤を使っている最中に抜歯してしまうと傷がなかなか治らないということがあるので、歯科や口腔外科の先生としっかり連携をとる必要があります（図56・図57）。

副作用対策

プロテアソーム阻害薬を使用すると末梢神経障害が起こることがあります。末梢神経障害には、手先や足底がしびれる、スリッパが履きづらい、足がムズムズするなどの症状があります。進行すると力が入りにくい、箸が持てない、つかんだものを落とす、歩きづらいなどの症状に進展します。血液検査などには表れない副作用ですので、我々医療者がこれらの症状を患者さんからしっかり聞いて対応する必要があります（図58）。

また、プロテアソーム阻害薬の一つであるカイプロリスを使うと心臓の動きが悪くなる場合があります。心臓への影響があるとそれを反映して血液検査でBNPが上昇します。慎重に血液検査などをモニタリングしながら、カイプロリスの投与は行われます（図59）。

免疫調節薬は静脈血栓症・動脈血栓症発症のリスクがあります。注意と対策を整理すると次のようになります。

- ・ 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症及び脳梗塞などの動脈血栓症があらわれることがある。
- ・ 静脈血栓症は、長期臥床、脱水、心不

全、静脈血栓症の既往などを有した患者さんで発現しやすい。

- ・ 動脈血栓症は、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者さんで発現しやすい。

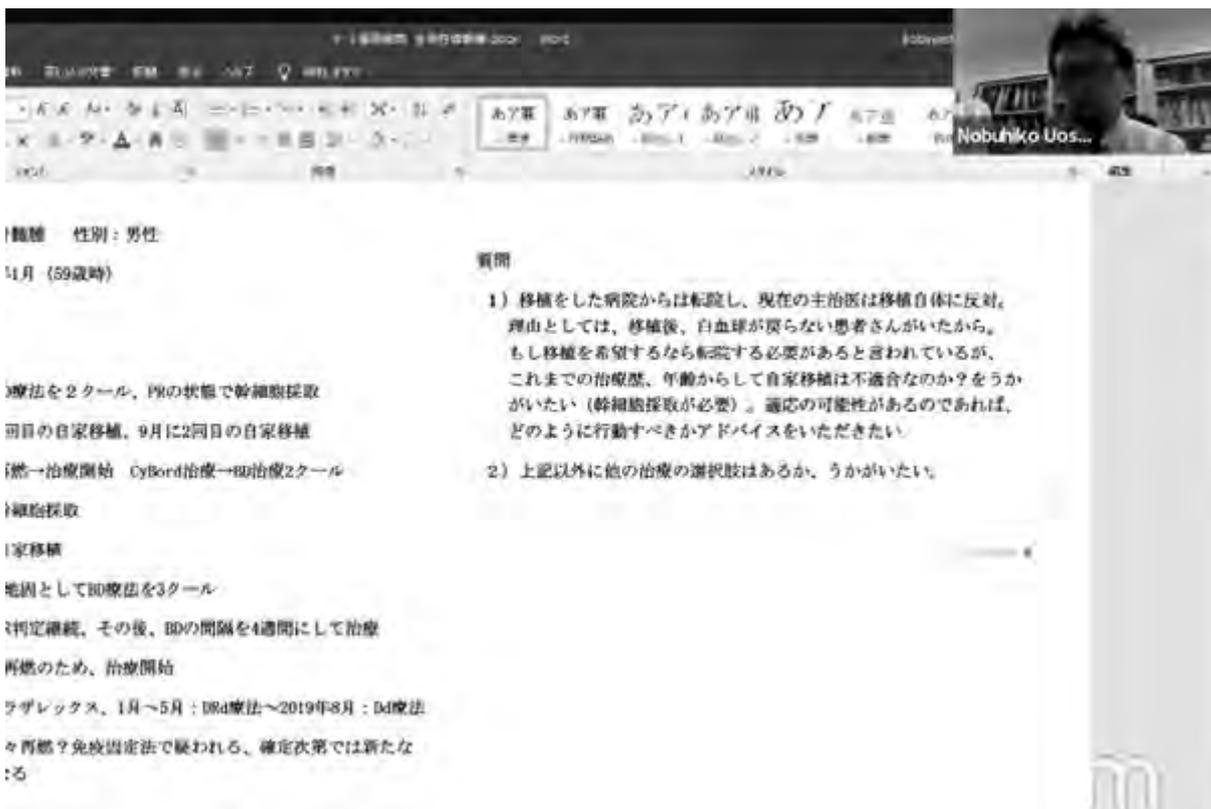
・ 患者さんのリスクの評価を行った上で、抗血栓薬又は抗凝固薬の予防内服を考慮する。すなわち発症前からリスクを持っている患者さんには、血栓予防のためにバイアスピリンなどを飲んでいただく必要がある。（図60・図61）

抗体医薬にはインフュージョンリアクションという点滴投与時のアレルギー反応の副作用があります。発現時期は初回投与時の点滴開始後60〜90分くらいが多く、症状としては呼吸器症状が多い傾向にあります。この副作用に関しては点滴投与前に適切なアレルギー予防を実施する必要があります。（図60・図61）

おわりに

多発性骨髄腫の診断と治療は、劇的に進歩しています。通常の治療は、骨髄腫細胞とM蛋白をできるだけ減らして、症状を改善し、QOL（生活の質）を保つた生活をできるだけ長く維持していただくことを目指します。そして今、たくさんのお薬が出てきたことによって、生きていただける年数は明らかに延長しており、さらに一部の患者さんでは治癒が目指せるのではないかと我々も期待しています。（了）

講演は全て、2020年9月5日のつばさフォーラム in 奈良 WEB 開催で収録掲載順は、ページ数の関係でフォーラムのプログラムと入れ替わっております。



△質疑応答は参加申し込み用紙に書かれた事前質問と、当日の講演進行中に寄せられた質問をテキスト化し、視聴者と画面共有しながら対応いただきました。写真は多発性骨髄腫の質問にご回答中の魚嶋先生。