多発性骨髄腫： 診断のポイントから最新の治療まで

飯田 真介

〔日内会誌 105：1199～1201，2016〕

Key words 多発性骨髄腫，新規薬剤，全身性アミロイドーシス，免疫グロブリン沈着病，POEMS症候群

高齢者人口の増加に伴い，多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）の罹患者数，死亡者数は年々増加傾向にある．国立がん研究センターの最新がん統計によれば，日本における2013年の骨髄腫による死亡者数は男性2,062人，女性2,059人の計4,121人，10万人あたりの死亡率は男性では3.4人，女性では3.2人である¹⁾．2011年の骨髄腫の推定罹患者数は，男性3,416人，女性3,444人の計6,860人である．骨髄腫患者の5年相対生存率は男性で34.0%，女性で31.2%，そして10年相対生存率は男性で11.4%，女性で14.3%である．すなわち，骨髄腫は治癒困難な疾患であるが，比較的長期間の生存が可能となっている実態が推定される．この傾向は，2006年のボルテゾミブに始まるプロテアソーム阻害薬の開発，そして，2008年のサリドマイド，2010年のレナリドミド，2015年のポマリドミドなどの免疫調節薬の登場により，顕著になっている．実際，米国Mayo Clinicにおける骨髄腫患者の生存期間中央値は，2000

年以前には2.5～3年であったが，サリドマイドが使用可能となった2001年以降から急激に延長し，2006年以降には5年を超えていることが示されている²⁾．このように，多発性骨髄腫は21世紀になり，最も予後が改善した悪性腫瘍の1つである．そして興味深いことに，骨髄腫の現在のキードラッグであるプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬の作用機序は，臨床応用に遅れて明らかにされてきた．これらの作用機序の解明は，新たな薬剤開発につながる可能性を秘めている．

溶骨病変は骨髄腫患者の80%に合併する臓器障害であり，病的骨折や疼痛は患者の生活の質を低下させる．骨髄腫患者の骨髄微小環境においては，RANKL（receptor activator of nuclear factor κ B ligand）を介した破骨細胞の活性化だけでなく，骨芽細胞分化も抑制されている．骨髄腫に伴う溶骨病変の形成機序が明らかにされつつあり，ビスホスホネートや抗RANKL中和抗体であるデノスマブが臨床応用され，骨病変の

名古屋市立大学大学院医学研究科生体総合医療学講座血液・腫瘍内科学分野

Multiple myeloma : from diagnosis to the up-to-date treatment. Editorial : Multiple myeloma : from diagnosis to the up-to-date treatment. Shinsuke Iida : Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

表 国際骨髄腫作業部会 (IMWG) による形質細胞腫瘍の病型分類

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)	Non-IgM MGUS IgM MGUS Light-chain MGUS
孤立性形質細胞腫	solitary plasmacytoma	of bone of soft tissue
孤立性形質細胞腫 (微量の骨髄浸潤あり)	solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement	of bone of soft tissue
くすぶり型 (無症候性) 骨髄腫	smouldering (asymptomatic) multiple myeloma	
(症候性) 多発性骨髄腫	(symptomatic) multiple myeloma	secretory MM non-secretory MM multiple plasmacytoma
形質細胞白血病	plasma cell leukemia	
POEMS症候群	POEMS syndrome	
全身性ALアミロイドーシス	systemic AL amyloidosis	
Myeloma defining events (CRAB症候)	高Ca血症：補正Ca値>11 mg/dl または、正常上限値より>1 mg/dl 腎不全：CrCl<40 ml/min or Cr>2 mg/dl 貧血：Hb値<10 g/dl or >2 g/dl lower than LLN 溶骨病変：CT/PET-CTにて1カ所以上	
Myeloma defining biomarkers	骨髄中のクローナルな形質細胞割合>=60% 血清遊離軽鎖比>=100 MRIで巣状の骨病変>1カ所	

症状緩和に寄与している³⁾。

骨髄腫を含む形質細胞腫瘍は、表に示すように International Myeloma Working Group (IMWG, 国際骨髄腫作業部会) による病型分類に基づいて治療方針が決定される (表)⁴⁾。治療困難な疾患であるため、前がん病態である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) や、後述の臓器障害を示さないくすぶり型多発性骨髄腫 (smouldering multiple myeloma) は、治療の適応とはならず、定期的な経過観察が基本である。治療を開始すべき症候性多発性骨髄腫 (symptomatic multiple myeloma) はM蛋白量とは関係なく, myeloma-defining eventという臓器障害 (高カルシウム血症 (calcium : C), 腎障害 (renal : R), 貧血 (anemia : A), 溶骨病変 (bone : B) : いわゆるCRAB症候) を有する骨髄腫と定義されている。最近, 骨髄中形質細胞が60%以上, 血清遊

離軽鎖 (遊離κ鎖と遊離λ鎖) 比が100以上, MRIで検出できる巣状の骨病変を2カ所以上認める3項目をmyeloma-defining biomarkerとして症候性多発性骨髄腫の定義に含めることになった。しかし, あくまでくすぶり型多発性骨髄腫の中で数年以内に症候性骨髄腫へ移行しやすい病型を症候性多発性骨髄腫に含めたに過ぎず, 直ちに治療を開始することの患者利益については明らかではない。

一方, 基礎疾患がMGUSやくすぶり型多発性骨髄腫であっても, 産生するM蛋白成分が単一もしくは複数臓器の障害を来す場合があるため, 注意が必要である。例えば, 腫瘍性形質細胞から産生されるM蛋白がアミロイドとして心, 肺, 肝, 腎などの重要臓器に沈着する全身性AL (AH) アミロイドーシスがある⁵⁾。さらに, 免疫グロブリン沈着病 (monoclonal immunoglobulin deposition disease : MIDD) に代表されるように, M蛋白が様々な沈着物となって腎

障害を呈するMGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)などが相当する⁶⁾。これらの疾患に対する治療は、これまでM蛋白を産生する形質細胞の減少を目的とした治療が主体であった。最近、ALアミロイドーシス領域では、沈着軽鎖蛋白やserum amyloid P component (SAP) に対する抗体を投与し、アミロイド蛋白をマクロファージなどに貪食させて減少させるM蛋白除去を目指した臨床試験が進行中である⁷⁾。さらに、単クローン性形質細胞から分泌されるVEGF (vascular endothelial growth factor) などの多彩なサイトカインが末梢神経障害、胸腹水、骨形成性病変、内分泌障害、臓器腫大、皮膚病変などの病態を引き起こすPOEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M Protein, skin changes) 症候群も、決して稀な疾患ではない⁸⁾。このように、形質細胞腫瘍により引き起こされる様々な臨床病態を全ての内科医が理解しておくべきである。

多発性骨髄腫は、多段階発癌過程を経て発症する終末分化型B細胞（形質細胞）腫瘍である。免疫グロブリン遺伝子座と原癌遺伝子座の染色体転座や染色体の異数性が前癌病態であるMGUSを引き起こし、NF- κ B経路やRaf-Ras-MAPキナーゼ経路を恒常的に活性化する遺伝子変

異、そして、DNAメチル化やヒストンのメチル化異常を伴い、症候性骨髄腫へと進展することが明らかになってきた⁹⁾。現在は、それぞれの分子異常を標的とした治療戦略はとられていないが、将来は分子病態に応じた個別化された分子標的療法も導入される可能性がある。また、骨髄腫細胞表面に発現したCD38やsignaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7) に対する抗体療法の導入も間近である¹⁰⁾。さらに、免疫チェックポイント分子に対する抗programmed death-1 (PD-1)/PD-L1に対する抗体療法、さらにはキメラ抗原受容体導入T細胞 (CAR-T) 療法などの免疫療法の臨床試験が実施され、良好な結果が示されており、形質細胞腫瘍の予後のさらなる改善が期待されている。

本特集では、専門科の先生方から一般内科医の先生方に形質細胞腫瘍の診断のポイントから最新の治療法までわかりやすく解説していただく。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：飯田真介；講演料 (小野薬品工業、セルジーン、武田薬品工業、プリストル・マイヤーズ、ヤンセンファーマ)、研究費・助成金 (小野薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、セルジーン、武田薬品工業、日本イーライリリー、ヤンセンファーマ)、寄附金 (アステラス製薬、中外製薬、帝人ファーマ、富山化学工業)

文献

- 1) 最新がん統計 国立がん研究センターがん対策情報センター・ホームページ http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
- 2) Kumar SK, et al : Continued improvement in survival in multiple myeloma : changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28 : 1122-1128, 2014.
- 3) Morgan GJ, et al : First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : a randomized controlled trial. *Lancet* 376 : 1989-1999, 2010.
- 4) Rajkumar SV, et al : International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15 : e538-548, 2014.
- 5) Merlini G, et al : Amyloidosis : pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29 : 1924-1933, 2011.
- 6) Bridoux F, et al : Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 87 : 698-711, 2015.
- 7) Richards DB, et al : Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 373 : 1106-1114, 2015.
- 8) Dispenzieri A : How I treat POEMS syndrome. *Blood* 119 : 5650-5658, 2012.
- 9) Morgan GJ, et al : The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 12 : 335-348, 2012.
- 10) Bianchi G, et al : Promising therapies in multiple myeloma. *Blood* 126 : 300-310, 2015.