多発性骨髄腫の骨病変

要 旨

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、骨吸収の亢進にもかかわらず、骨形成が抑制されることにより、著明な溶骨性病変を来す疾患である。骨病変の診断には単純X線のほか、CTやMRI、PET検査が有用である。ボルテゾミブは骨髄腫細胞に対する効果とともに、骨芽細胞を活性化し、骨形成を促進させる。ビスホスホネート製剤やRANKL抗体は破骨細胞を抑制し、骨吸収を低下させる。骨病変の管理や支持療法により、QOL (quality of life) の改善や治療成績の向上が期待される。

[日内会誌 105 : 1216~1223, 2016]

宇高 憲吾

尾崎 修治

Key words 溶骨性病変, 画像診断, ボルテゾミブ, ビスホスホネート製剤, RANKL抗体

はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、高カルシウム血症 (hypercalcemia) や腎不全 (renal insufficiency), 貧血 (anemia), 骨病変 (bone lesions) などのCRAB症候を特徴とする進行性の形質細胞腫瘍である。これらの症候のうち、骨病変は病的骨折などの疼痛やQOL (quality of life) の低下をもたらすとともに、生命予後にも悪影響を及ぼす重大な合併症である。したがって、その診断および積極的な支持療法は、多発性骨髄腫に対する一連の治療戦略の中で重要な位置づけにある。

本稿では、多発性骨髄腫における骨病変の発症機序や画像診断の特徴を概説し、骨病変に対する管理や治療のポイントについて論述する。

1. 骨病変の発症機序

骨組織はリモデリングによる代謝を繰り返しているが、正常では骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収とのバランスにより、一定の骨量が維持されている¹⁾。骨芽細胞は間葉系幹細胞に由来し、Runx 2などの転写因子やWntシグナルおよびbone morphogenetic protein 2 (BMP-2) の作用により骨芽細胞に分化する。破骨細胞は単球に由来し、macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) やreceptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) を介するシグナルにより成熟破骨細胞に分化する。RANK ligand (RANKL) の作用は、そのおとり受容体であるosteoprotegerin (OPG) により阻害され、破骨細胞の形成はRANKLとOPGのバランスにより調整されている。

多発性骨髄腫においては、骨髄腫細胞が産生するMIP-1の作用により、破骨前駆細胞の形成

徳島県立中央病院血液内科

Multiple myeloma : from diagnosis to the up-to-date treatment. Topics : III. Bone disease in multiple myeloma.

Kengo Uetaka and Shuji Ozaki : Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Japan.

図1 骨病変の発症機序

骨髄腫細胞はMIP-1やRANKLを介し、破骨細胞を活性化する一方で、sFRP-2やDKK-1を産生し、骨芽細胞の分化を抑制している。このように、骨吸収が亢進するにもかかわらず骨形成が抑制されることから、著明な溶骨性病変が形成される。この骨代謝バランスを反映し、骨吸収マーカーであるNTXやDPDは上昇し、骨形成マーカーであるB-ALPやOCは相対的に低下している。

MIP-1：macrophage inflammatory protein 1, RANK：receptor activator of nuclear factor- κ B, RANKL：receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, VLA-4：very late antigen-4, VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1, OPG：osteoprotegerin, M-CSF：macrophage colony-stimulating factor, BMP-2：bone morphogenetic protein 2, sFRP-2：secreted frizzled-related protein 2, DKK-1：Dickkopf-1, TGF- β ：transforming growth factor- β , B-ALP：bone alkaline phosphatase, OC：osteocalcin, NTX：type I collagen cross-linked N-telopeptide, DPD：deoxypyridinoline

が促進される²⁾。また、MIP-1は骨髄腫細胞の接着分子であるvery late antigen-4 (VLA-4)を活性化し、骨髄間質細胞のvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)との接着が高まることにより、RANKLの発現亢進やOPGの産生抑制が引き起こされ、成熟破骨細胞が過剰に誘導される。一方、骨髄腫細胞はsecreted frizzled-related protein-2 (sFRP-2)やDickkopf-1 (DKK-1)などの骨芽細胞阻害因子を産生することにより、骨芽細胞の分化を抑制している^{3,4)}。さらに、骨吸収に伴い、骨から放出されたtransforming growth factor- β (TGF- β)やactivin A, sclerostinなどの因子は骨の石灰化を抑制し、骨形成を阻

害する。このように、多発性骨髄腫では骨吸収が亢進している一方で、骨形成は抑制されており、著明な骨病変が形成される(図1)。

このような骨代謝動態を反映し、多発性骨髄腫では骨代謝マーカーの異常を伴っている⁵⁾。骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋N末端テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide：NTX)やdeoxypyridinoline (DPD)が上昇する一方で、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase：B-ALP)およびosteocalcin (OC)は相対的に低値を示す(図1)。これらの骨代謝マーカーは骨病変の早期診断および骨関連事象の発

図2 頭蓋骨の単純X線所見
多数の打ち抜き像 (punched-out lesions) を認める。

症予測や治療効果の評価に有用である⁶⁾。

2. 骨病変の画像診断

骨病変のスクリーニングとしては、まず全身の単純X線検査を行い、溶骨性病変の有無を検討する。主に頭蓋骨、肋骨、脊椎骨、骨盤、上腕骨、大腿骨が検査部位となる。多発性骨髄腫に特徴的な所見として、頭蓋骨にみられる打ち抜き像 (punched-out lesion) が知られている (図2)。診断時には約80%の例が骨病変を有しており、脊椎骨65%、肋骨45%、頭蓋骨40%、肩甲骨40%、骨盤30%の頻度で認められる。

最近の画像検査技術の進歩に伴い、単純X線以外にもコンピューター断層撮影 (computed tomography : CT) や磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI)、陽子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET) などが臨床応用されており、積極的な使用が推奨されている⁷⁾。マルチスライスCTは短時間で全身的な検査が可能であり、解剖学的に複雑な部位の診断や髄外病変の検出に有用である。MRIは骨の内部構造の描出に優れており、骨髄腫病変はT1

強調像で低信号、T2強調像やSTIR像で高信号として認められる⁸⁾。脊椎骨や症状を有する部位を中心に検査を行うが、単純X線では発見が困難な早期病変の検出や生理的な骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折との鑑別が可能となる (図3)。病変の分布形式により、focal pattern, heterogeneous pattern, diffuse patternに分類されるが、diffuse patternは予後不良である。なお、2014年には多発性骨髄腫の診断基準が改訂され、従来のCRAB症候を有さない無症候性骨髄腫であっても、biomarkers of malignancy (骨髄の骨髄腫細胞60%以上、血清free light chain κ/λ 比100以上、MRIで5 mmを超える病変が複数個) を有する例は進行の高リスク群として治療対象とされており、早期病変の検出にMRIの活用が推奨されている⁹⁾。PET/CTは髄外病変を含む全身性の評価が一度に可能であり、治療効果の判定や予後の推測にも有用である。

図3 単純X線とMRIとの比較

骨髄腫病変はMRIの脂肪抑制法（STIR法）により，高信号域として描出される．単純X線検査では指摘できない病変も，MRIでは明瞭に描出される．

3. 骨病変に対する治療

1) 多発性骨髄腫に対する化学療法

骨病変の改善のためには，まず化学療法により骨髄腫細胞を減少させ，著しい奏効を得ることが必要である．従来の抗がん薬治療では完全奏効に到達しても骨病変が改善することはなかったが，最近の新規薬剤による治療では，抗腫瘍効果とともに骨病変の改善効果が認められている．特に，プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブは初回寛解導入療法や再発後のサルベージ療法として広く使用されているが，奏効例では血清中のB-ALPやOCの上昇とともに骨病変の改善が認められる（図4）¹⁰⁾．これには，骨髄腫細胞に対する強力な抗腫瘍効果により，骨髄腫細胞由来のsFRP-2やDKK-1などの骨芽細胞阻害因子の産生が抑制されることが関与しているが，ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害薬は骨芽細胞に直接作用し，その活性化を誘導し，骨形成を促進させる作用も有している．

2) 骨吸収抑制薬

ビスホスホネート製剤はピロリン酸の構造類似体であり，骨組織のリン酸カルシウム結晶に結合する．骨吸収の際に成熟破骨細胞に取り込まれると，メバロン酸経路の阻害により破骨細胞のアポトーシスを誘導する結果，骨吸収が抑制される．多くの種類のビスホスホネート製剤が臨床応用されているが，窒素含有のゾレドロン酸は骨吸収抑制活性が最も高い．多発性骨髄腫に対する化学療法中の患者におけるクロドロネートとの大規模比較試験では，ゾレドロン酸は骨関連事象の発症抑制のみならず，全生存期間の有意な延長をもたらした（図5）^{11,12)}．このことから，症候性骨髄腫と診断され，化学療法の適応となる患者に対しては，ゾレドロン酸の併用が推奨されている¹³⁾．腎機能の低下に応じ，用量調節を行い，3～4週間ごとに反復投与するが，complete response（CR）やvery good partial response（VGPR）に到達した場合はいったん中止し，再発時に再開する．なお，副作用として発熱などの急性反応がみられることがあ

図4 ボルテゾミブ療法による骨病変の改善効果（文献10より改変引用）
骨病変を伴う再発例に対し、ボルテゾミブ+デキサメタゾン療法を施行した。治療後にはM蛋白は消失し、血清B-ALPとOCの著明な上昇を認めた。頭部CTでは溶骨性病変の著明な改善を認めた。

図5 ゾレドロン酸とクロドロネートの比較（文献11, 12より改変引用）
多発性骨髄腫に対する化学療法中の患者を対象とし、骨病変に対する支持療法としてゾレドロン酸とクロドロネートの大規模比較試験が行われた（英国Myeloma IX試験）。骨関連事象の発症においては、ゾレドロン酸による有意な抑制効果を認めた。さらに、生存期間においても、ゾレドロン酸による有意な延長効果（中央値の差5.5カ月）を認めた。

表 ゾレドロン酸とデノスマブの比較

薬剤	ゾレドロン酸	デノスマブ
投与経路	点滴静注	皮下注
作用点	成熟破骨細胞	未熟・成熟破骨細胞
効果発現	数日～数週	1日～数カ月
腎障害例	不可	可
発熱、急性反応	+	－
低カルシウム血症	+	++
顎骨壊死	+	+
抗骨髄腫作用	+	－
γ δ T細胞の活性化	+	－

(文献15より改変引用)

る。最も注意すべき副作用は顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) であり、投与患者の5～10%に報告されている。抜歯などの歯科処置や感染が誘因となることから、ビスホスホネート製剤の投与前には歯科を受診し、必要な歯科処置を行っておくとともに、投与中は口腔衛生の維持に努める¹⁴⁾。侵襲的な歯科処置が必要となった場合は、ビスホスホネート製剤を3カ月休薬し、処置後の治癒が確認された後に再開する。

デノスマブはRANKLに特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体で、RANKLと結合することでRANKを介するシグナルを阻害する。その結果、破骨前駆細胞から成熟破骨細胞への分化が広範囲に抑制され、強力な骨吸収抑制作用が発揮される。デノスマブは分子量が14.5万kDaと大きく、腎排泄されずに肝代謝の影響も受けない。このため、腎障害を伴う例にも使用可能であるが、ビタミンD活性化が障害されていることから、低カルシウム血症が重症化しやすい。低カルシウム血症の予防としては、血清カルシウム値のモニタリングとともに、活性型ビタミンDとカルシウム製剤の補充が推奨されている。

このように、骨病変の支持療法としてはゾレドロン酸とデノスマブが有用であり、それぞれ

の特徴に基づき、使い分ける必要がある(表)¹⁵⁾。デノスマブは皮下投与が可能であり、ゾレドロン酸よりも速やかに効果を発揮する。また、腎障害例にも使用可能であるが、低カルシウム血症を来たしやすく、前述したように予防内服が必要である。いずれの薬剤もONJの発症には注意を要する。なお、ゾレドロン酸は骨髄腫細胞に対する直接的な抗腫瘍効果や γ δ T細胞の活性化作用を有しており、これらの作用により生存期間の延長効果をもたらすものと考えられている。ゾレドロン酸とデノスマブとの比較試験における多発性骨髄腫のサブグループ解析では、骨関連事象の発症抑制効果は同等であったが、生存期間ではゾレドロン酸が優れていた¹⁶⁾。デノスマブには適正な治療期間に関する知見はなく、生命予後に及ぼす影響については、今後のゾレドロン酸との比較試験の結果が待たれる。

3) 放射線治療

骨病変による骨痛が強い場合は、疼痛緩和や病的骨折予防の目的で放射線照射が行われる。骨髄腫細胞の放射線感受性は高く、約90%の例において疼痛の改善や腫瘍縮小効果が認められる。一般的には分割照射(30 Gy/10分割)が行われるが、疼痛に対する効果は照射後1～2週間と比較的早期に発現する。照射部位にもよるが、放射線照射による有害事象は比較的軽度であり、全身状態が不良な例にも適応される。

脊椎骨病変が進行すると脊髄圧迫症候群を来たし、QOLは著しく低下する。脊髄圧迫症候群の多くは転移性脊椎腫瘍によるが、その中で多発性骨髄腫は約10%を占めている。初発症状は背部痛や圧痛で、進行すると脊髄横断症状としての下肢筋力低下や知覚障害、膀胱直腸障害を来たす。MRIは病変の検索だけでなく、脊髄圧迫や浮腫の程度も評価できることから、脊髄圧迫症候群には極めて有用な検査となる。なお、脊髄横断症状が完成した後に放射線治療を開始

しても神経機能の回復は乏しいことから、下肢麻痺が出現した場合には48時間以内に緊急照射を行う必要がある。

4) 椎体形成術，バルーン椎体形成術

椎体形成術は、圧迫された椎体内に経皮的に骨セメントを注入し、椎体の不安定性を解消し、疼痛を改善させる手技である。バルーン椎体形成術は、変形した椎体内にバルーンを挿入し、膨らませ、整復した後に骨セメントを注入する手技である。いずれも疼痛を伴う脊椎圧迫骨折に適応され、鎮痛薬が抵抗性の約80%の例において疼痛緩和が報告されている。多発性骨髄腫による脊椎圧迫骨折にも適応があり、標準的な治療が無効の場合は考慮する。

5) 疼痛に対する治療

初発時の骨痛に対しては、鎮痛薬やコルセットなど装具の使用を検討する。一般的には、非

ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）が使用されるが、多発性骨髄腫は潜在性に腎障害を合併していることが多く、本剤により腎血流量が減少し、腎障害の悪化を来すことが懸念される。NSAIDsで十分な効果が得られない場合や腎障害例には麻薬性鎮痛薬を使用する。

おわりに

多発性骨髄腫における最近の治療の進歩はめざましく、より深い奏効とともに骨病変の改善が得られるようになった。骨病変のモニタリングや支持療法を併用することにより、さらなるQOLの向上や治療成績の改善が期待される。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Baron R, Kneissel M : WNT signaling in bone homeostasis and disease : from human mutations to treatments. *Nat Med* 19 : 179–192, 2013.
- 2) Abe M, et al : Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 100 : 2195–2202, 2002.
- 3) Oshima T, et al : Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood* 106 : 3160–3165, 2005.
- 4) Tian E, et al : The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 349 : 2483–2494, 2003.
- 5) Hashimoto T, et al : Ability of myeloma cells to secrete macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta correlates with lytic bone lesions in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 125 : 38–41, 2004.
- 6) Terpos E, et al : The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma : a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 24 : 1700–1712, 2010.
- 7) Dimopoulos M, et al : International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 23 : 1545–1556, 2009.
- 8) Dimopoulos MA, et al : Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma : a consensus statement. *J Clin Oncol* 33 : 657–664, 2015.
- 9) Rajkumar SV, et al : International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15 : e538–e548, 2014.
- 10) Ozaki S, et al : Therapy with bortezomib plus dexamethasone induces osteoblast activation in responsive patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 86 : 180–185, 2007.
- 11) Morgan GJ, et al : First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : a randomised controlled trial. *Lancet* 376 : 1989–1999, 2010.
- 12) Morgan GJ, et al : Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12 : 743–752, 2011.
- 13) Terpos E, et al : International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 31 : 2347–2357, 2013.
- 14) Yoneda T, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28 : 365–383, 2010.
- 15) 安倍正博, 他 : 骨髄腫骨病変の管理 : ゾレドロン酸かデノスマブか. *臨床血液* 56 : 997–1004, 2015.
- 16) Henry DH, et al : Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29 : 1125–1132, 2011.