

## 総説

## 多発性骨髄腫診療の進歩と将来

村上 博和<sup>1,2</sup>

1 群馬県前橋市川曲町 191-1 群馬医療福祉大学新学部設置準備室教授

2 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学名誉教授

## 要旨

これまで、多発性骨髄腫の予後は極めて不良で治癒は困難とされていた。しかし、近年サリドマイドなどの免疫調整薬、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害薬、さらにダラツムマブなどの抗体薬を含めた新規薬剤の導入により治療成績は著しく向上し、生存曲線にプラトーが得られるようになってきた。また、微小残存病変の検出法も進歩し、治療効果の判定の精度も向上したため、的確な治療戦略が組めるようになった。今後、CAR-T療法をはじめとした強力な免疫療法の導入も想定され、治癒が望めると言っても過言ではない。



## はじめに

私は昭和 53 年に群馬大学医学部卒業後、第三内科へ入局し、入局後 3 年目から「白血病・骨髄異形成症候群における血球の電子顕微鏡的観察」をテーマに血液学の研究を始めた。同時に急性白血病治療成績の集計にも加わり、昭和 59 年には群馬県の成績をまとめて「急性非骨髄性白血病再発例の治療成績」として日本臨床血液学会誌に投稿した。その結果、厚生省白血病班会議の推薦を受け、本邦の白血病治療成績をまとめ日本血液学会総会シンポジウムで発表させていただいた。また白血病の臨床研究と並行して、日本骨髄腫研究会（現日本骨髄腫学会）の臨床研究データの収集にも参加し、10 年以上の長期生存例の解析を行った。この成果は同研究会初の英文論文として *British Journal of Haematology* に掲載された。<sup>1</sup> その後、平成 13 年にカナダのバンフで開催された International Myeloma Working Group Meeting で発表させていただき、世界の骨髄腫研究者と交流をする機会を得た。このころから、骨髄腫治療に免疫調整薬のサリドマイドやプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブなどが導入され、患者さんの予後は飛躍的に改善した。いわゆる骨髄腫治療の Breakthrough が訪れた時期で、私も多くの新規薬剤の開発に携わらせていただいた。<sup>2-6</sup>

本項では私が約 30 年間研究を続けた多発性骨髄腫について解説させていただく。

## I. 多発性骨髄腫の歴史

多発性骨髄腫の最初の症例は、1844 年 Samuel Solly より mollities ossium（軟化性骨傷）として報告された。<sup>7</sup> 広範な骨病変による骨折と骨の病理所見が報告されている（図 1）。

## 文献情報

## キーワード：

多発性骨髄腫、  
International Myeloma Working group,  
International Staging System,  
新規薬剤、  
微小残存病変

## 投稿履歴：

受付 令和 2 年 4 月 13 日  
修正 令和 2 年 4 月 21 日  
採択 令和 2 年 6 月 4 日

## 論文別刷請求先：

村上博和  
〒371-0823 群馬県前橋市川曲町191-1  
群馬医療福祉大学  
電話：027-253-0294  
E-mail: murakami@shoken-gakuen.ac.jp

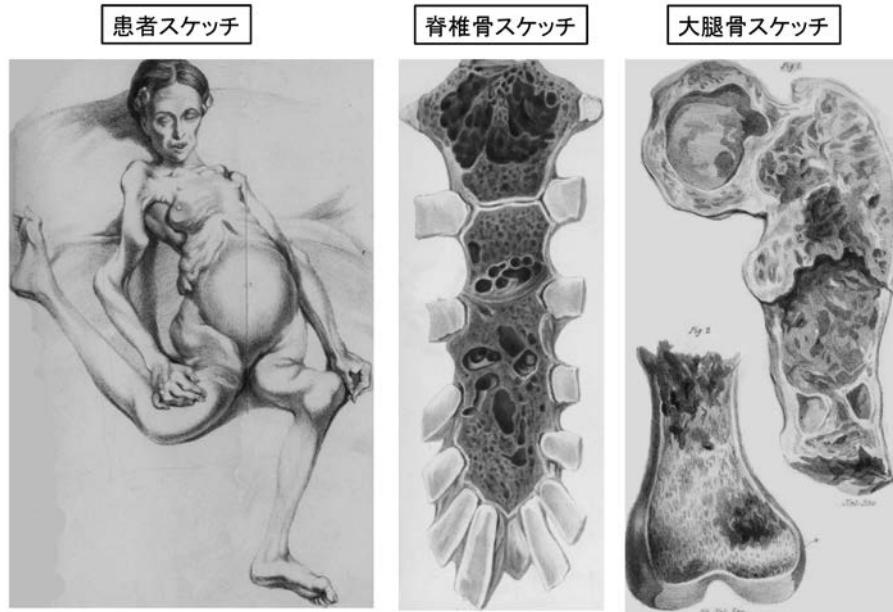


図1 最初の多発性骨髄腫の報告例

1845 年になりイギリスの William MacIntyre が骨痛と浮腫を主訴に来院した McBean という男性患者の尿蛋白の異常に気付き、ロンドンの St George 病院の Henry Bence Jones に精査を依頼した。Bence Jones はこの「加熱すると 40℃で混濁、60℃で凝固し、100℃で再溶解するという特異な熱凝固性を示す」蛋白についてその詳細を報告した。<sup>8</sup> 以後、この尿蛋白は免疫グロブリンの軽鎖であることが分かり、Bence Jones 蛋白と呼ばれ骨髄腫を特徴づけるものとなった。多発性骨髄腫の病名は 1873 年に von Rustizky によって初めて用いられ、<sup>9</sup> その後形質細胞腫瘍であることが明らかにされた。

## II. 多発性骨髄腫の疫学

本邦における人口 10 万人当たりの罹患率は、1970 年代には約 1 人であったが、1980 年代には約 2 人と徐々に増加し、2005 年からは急激な増加を示し、2012 年には 5 人を超えている。これは人口の高齢化のみでは説明できない増加率で、血液腫瘍の中では悪性リンパ腫の増加率について高い。死亡率は 2000 年まではほぼ直線的に増加しているが、2005 年以降はやや増加率が鈍っている。これは、自家末梢血幹細胞移植や様々な新規薬剤が導入され治療成績が向上しているためと考えられる (図 2)。

日本骨髄腫研究会 (現日本骨髄腫学会) の調査では、診断時年齢中央値は 67 歳で、男女比はやや男性の方が高い。<sup>10</sup>

## III. 多発性骨髄腫の発生機序

多発性骨髄腫は、遺伝子異常の蓄積と骨髄微小環境の変化により発症し、進展する。その細胞起源は germinal center B 細胞で形質細胞への分化が規定されている長寿命型の形

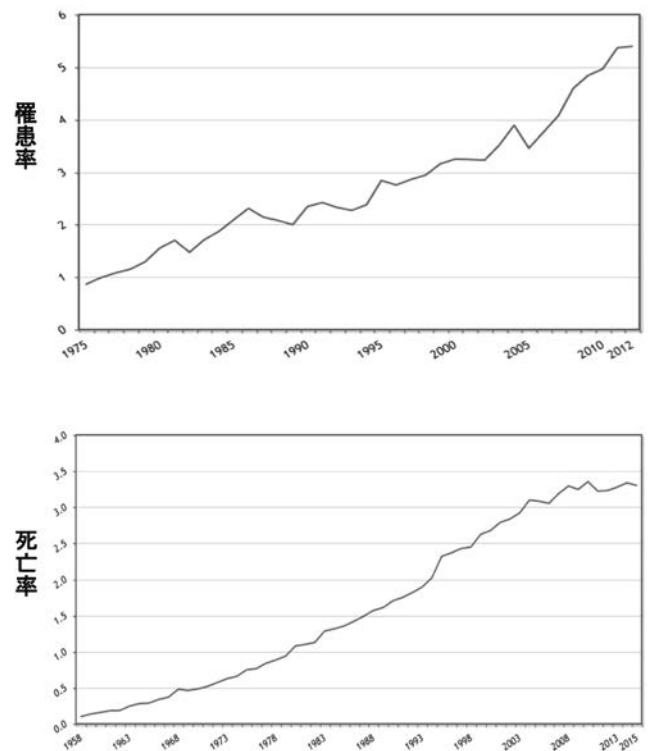


図2 多発性骨髄腫の罹患率と死亡率 (国立がんセンターがん研究センターがん対策情報センター資料より)

質芽球とされている。多発性骨髄腫において、発症・進展に関する遺伝子の活性化や不活性化は、主にゲノム変異やエピゲノム変化の結果生じる。これらの内、多発性骨髄腫の発症に関連するゲノム変異としては、14 番染色体長腕 (14q) を含む染色体転座の形成と高 2 倍体化 (hyperdiploidy) が重要と考えられており、それぞれ初診患者の 50~60%、40~50% で認められる。しかしこれらの異常は、多発性骨髄腫の前がん病態である意義不明の単クローン性高ガンマ

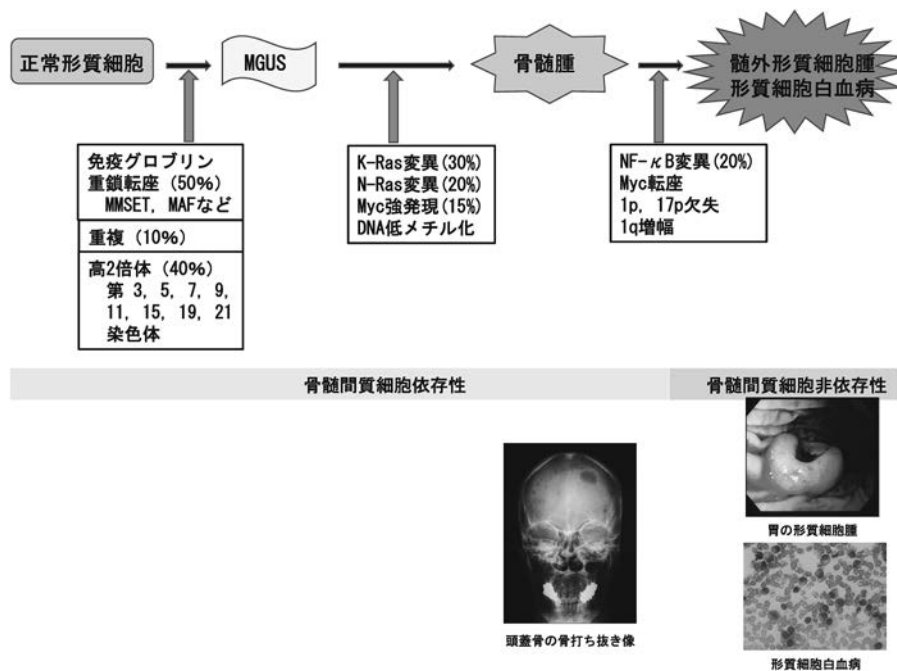


図3 多発性骨髄腫の進展機序

正常形質細胞から、MGUSを経て多発性骨髄腫、さらに髄外病変である形質細胞腫や形質細胞白血病へ進展する過程における分子異常を示した。

グロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS) においても認められる。よって、多発性骨髄腫の発症にはさらなる異常が加わっていることが明らかとなっている。その異常としては、がん遺伝子の活性化・変異 (Ras mutation, Myc overexpression, や DNA hypomethylation など) が関与している。多発性骨髄腫がさらに進展し、髄外形質細胞腫形成や形質細胞白血病に移行した場合には、NF- $\kappa$ B mutation, Myc translocation, 1p loss, 1q gain などのさらなる異常が加わる。図3に正常形質細胞からMGUS, 多発性骨髄腫, さらに髄外形質細胞腫への進展に関する主な遺伝子・染色体異常を示した。

#### IV. 多発性骨髄腫の症状と検査所見

##### 1. 症状

骨髄腫細胞は、モノクローナルな免疫グロブリン (M蛋白) を産生する他に、骨髄間質細胞の相互作用により様々なサイトカイン、ケモカインの産生を刺激する。そのため、骨髄腫においては、腫瘍自体による症状と産生される様々な物質による症状が認められる。最も多い自覚症状は疼痛で60%以上に認められる。これは広範な骨病変によるもので、下部胸椎や腰椎の圧迫骨折による腰痛が多く、また長管骨の病的骨折で発症する例もある。骨粗鬆症、骨折を含めたX線写真上の溶骨性変化は、日本の80%、アメリカの70%の初診患者に認められ、骨打ち抜き像は多発性骨髄腫で特徴的所見とされる (図4)。高カルシウム血症も30%の症例にみられ、多飲、多尿、口渇、便秘、食欲不振、悪心、意識障害を来す。神経症状としては、脊椎腫瘍による脊髄



図4 多発性骨髄腫患者の頭蓋骨  
左前頭骨に明瞭な透亮像 (骨打ち抜き像) が見られる。

や神経根の圧迫による疼痛、知覚異常、脊髄横断症状などや、アミロイドーシスによる末梢神経障害、手根管症候群が見られる。高 $\gamma$ グロブリン血症が原因となる過粘稠度症候群による精神・神経症状 (頭痛、めまい、痙攣、意識障害) や眼底出血による視力障害、心不全もみられる。腎障害も20~30%に見られ、尿中 Bence Jones 蛋白による尿細管障害が主な原因である。貧血症状は20~30%の症例に、白血球減少および正常免疫グロブリン低下による易感染性も10%以上の症例で見られる。

表1 多発性骨髄腫の診断規準

多発性骨髄腫の定義
以下の2項目を満たす ①骨髄のクローナルな形質細胞割合 $\geq 10\%$ 、または生検で確認された骨または骨外形質細胞腫を認める* <sup>1</sup> ②以下に示す骨髄腫診断事象 (myeloma defining events) の1項目以上を満たす
骨髄腫診断事象
○形質細胞腫瘍に関連した臓器障害 ・高カルシウム血症：血清カルシウム $> 11 \text{ mg/dL}$ もしくは基準値上限より $> 1 \text{ mg/dL}$ 高い ・腎障害：クレアチニンクリアランス $< 40 \text{ mL/分}$ * <sup>2</sup> もしくは血清クレアチニン $> 2 \text{ mg/dL}$ ・貧血：ヘモグロビン $< 10 \text{ g/dL}$ もしくは正常下限より $> 2 \text{ g/dL}$ 低い ・骨病変：全身骨単純X線写真、CTもしくはPET-CTで溶骨性骨病変を1か所以上認める* <sup>3</sup> ○進行するリスクが高いバイオマーカー ・骨髄のクローナルな形質細胞割合 ・血清遊離軽鎖 (FLC) 比 (腫瘍由来のFLCと非腫瘍由来のFLCの比) $\geq 100$ * <sup>4</sup> ・MRIで局在性の骨病変 (径5mm以上)
くすぶり型多発性骨髄腫の定義
以下の2項目を満たす ①血中M蛋白 (IgGもしくはIgA) 量 $\geq 3 \text{ g/dL}$ もしくは尿中M蛋白量 $\geq 500 \text{ mg/24時間}$ 以上、または骨髄のクローナルな形質細胞割合が10~60% ②骨髄腫診断事象およびアミロイドーシスの合併がない

- \*<sup>1</sup> クローナリティはフローサイトメトリー、免疫組織化学ないし免疫蛍光法で $\kappa/\lambda$ 比の偏りを証明することが必要である  
\*<sup>2</sup> 実測するか、推定式 (modification of diet in renal disease [MDRD], または chronic kidney disease epidemiology collaboration [CKD-EPI] を用いる)  
\*<sup>3</sup> 骨髄中形質細胞比率が10%未満の場合は、孤発性形質細胞腫との鑑別のために2つ以上の溶骨性病変が必要である  
\*<sup>4</sup> Binding Site社の serum Freelite® assayを用いる、またFLC $\geq 100 \text{ mg/L}$ が必要である

表2 国際病期分類と改定国際病期分類

international staging system (ISS)		
病期	基準	生存期間中央値(月)
I	血清 $\beta 2$ ミクログロブリン ( $\beta 2 \text{ MG}$ ) $< 3.5 \text{ mg/L}$ 血清アルブミン (ALB) 値 $\geq 3.5 \text{ g/dL}$	62
II	I期、II期以外*	44
III	血清 $\beta 2 \text{ MG} > 5.5 \text{ mg/L}$	29
* II期には以下の2つがある ①血清 $\beta 2 \text{ MG} < 3.5 \text{ mg/L}$ & 血清ALB値 $< 3.5 \text{ g/dL}$ に低下 ②血清 $\beta 2 \text{ MG} 3.5 \sim 5.5 \text{ mg/L}$ 未満 (血清ALB値に関係なく)		
revised international staging system (R-ISS)		
病期	基準	生存期間中央値(月)
I	血清 $\beta 2 \text{ MG} < 3.5 \text{ mg/L}$ , かつ血清ALB値 $\geq 3.5 \text{ g/dL}$ , かつ高リスク染色体異常* <sup>1</sup> がなく正常血清LDH値* <sup>2</sup>	Not Reached
II	I期、II期以外	83
III	血清 $\beta 2 \text{ MG} > 5.5 \text{ mg/L}$ , かつ高リスク染色体異常または高LDH値* <sup>3</sup>	43
* <sup>1</sup> 高リスク染色体異常: del(17p), かつ/またはt(4;14), かつ/またはt(14;16) * <sup>2</sup> 施設上限値未満 * <sup>3</sup> 施設上限値を超える値		

## 2. 検査所見

### (1) 骨髄・末梢血液所見

骨髄検査では、形質細胞が10%以上存在することが多発性骨髄腫の診断には必要である(表1)。<sup>11</sup> 末梢血検査では、中等度の正球性正色素性貧血がみられることが多いが、Hb値が8g/dL以下となる強い貧血は約20%程度である。血

小板数10万/ $\mu\text{L}$ 以下を呈するのは10~15%程度の症例で認められる。白血球数は通常は正常であり、病状が進展した場合や治療時に減少を認める。また、末梢血中に骨髄腫細胞を認めることもあり、白血球の20%以上、あるいは絶対値として2,000/ $\mu\text{L}$ を超えると形質細胞性白血病と診断される。



## (2) 血液生化学検査

血清総蛋白量は、M蛋白の存在により高値を示すが、Bence Jones 型や非分泌型骨髄腫では正常免疫グロブリンが抑制されるため逆に低値を示すため注意が必要である。血清アルブミン値と $\beta_2$ ミクログロブリンは国際病期分類 international staging system (ISS) の判定に必須である (表 2)。<sup>12</sup> 血清アルブミン値の低下および血清 $\beta_2$ ミクログロブリンの上昇は予後不良因子とされ、わが国では初診時に 36%の症例で 3.5 g/dL 以下の低アルブミン血症と 5.5 mg/dL 以上の $\beta_2$ ミクログロブリン上昇を呈する。血清クレアチニン値は、尿中に排泄される Bence Jones 蛋白による尿細管障害でしばしば高値となり、上昇している症例は予後不良である。血清カルシウム値は溶骨性変化と関連し症候性骨髄腫の診断基準に含まれ、その上昇は予後不良因子で

ある。

## (3) 表面マーカー

フローサイトメトリー法を用いた骨髄腫細胞表面マーカーの検索は、多発性骨髄腫の診断だけでなく、予後予測や治療後の微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) の評価にも用いられる。骨髄腫細胞の表面マーカーとしては CD38 と CD138 が汎用されている。現在 8~10 種の表面マーカーを同時に検出するマルチカラーフローサイトメトリー法を用いることで、正常形質細胞と骨髄腫細胞を識別し、 $10^{45}$  個に 1 個レベルの MRD の判定も行えるようになっている。マルチカラーフローサイトメトリー法による骨髄腫細胞の消失は免疫学的完全奏効 (immunophenotypic complete response; iCR) の判定に必須である (表 3)。<sup>13</sup>

表 3 治療効果判定規準

CR (complete response)	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清および尿の免疫固定法が陰性 かつ</li> <li>軟部組織形質細胞腫の消失 かつ</li> <li>骨髄中の形質細胞比率が 5%以下</li> <li>FLC のみ測定可能な場合は、FLC <math>\kappa/\lambda</math> 比の正常化 (0.26-1.65) に加え、CR 基準を満たすことが必要である</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要である</li> </ul>
sCR (stringent CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR の条件に加え</li> <li>FLC <math>\kappa/\lambda</math> 比が正常 かつ</li> <li>免疫組織化学また 2~4 カラーフローサイトメトリーで骨髄中の単クローン性細胞が消失</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要である</li> </ul>
Immunophenotypic CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>sCR の条件に加え</li> <li>最低 100 万個の骨髄腫細胞を multiparameter flow cytometry (&gt; 4 カラー) を用いて解析し、異常形質細胞クローンが消失</li> </ul>
Molecular CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR の条件に加え</li> <li>Allele-specific oligonucleotide PCR 検査で陰性 (感度 10-5)</li> </ul>
VGPR (very good partial response)	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清および尿の免疫固定法は陽性だが電気泳動は陰性 あるいは</li> <li>血清 M 蛋白が 90%以上が減少し、かつ 24 時間尿中 M 蛋白が 100 mg 未満</li> <li>FLC のみ測定可能である患者は、VGPR の定義に加え、腫瘍由来 (involved) FLC と非腫瘍由来 (uninvolved) の差 (dFLC) が &gt; 90%低下</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要である</li> </ul>
PR (partial response)	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M 蛋白が 50%以上減少し、かつ 24 時間尿 M 蛋白が 90%減少または 200 mg まで減少</li> <li>血清・尿中で M 蛋白や FLC が測定できない場合、診断時の骨髄形質細胞割合が 30%以上であれば治療後に形質細胞が 50%以上減少</li> <li>上記に加え診断時に軟部腫瘍があればサイズが 50%以上減少</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要である；X 線撮影を行っている場合、骨病変の進行や新規骨病変の出現を認めない</li> </ul>
MR (minor response) for relapse refractory myeloma only	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M 蛋白の減少が 25%以上であり 49% 以下、かつ 24 時間尿中 M 蛋白が 50~89%の減少</li> <li>上記に加え診断時に軟部腫瘍があればサイズが 25%~49% の減少</li> <li>溶骨性病変のサイズや数の増加を認めない (ただし圧迫骨折の発症は除外しない)</li> </ul>
SD (stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR・VGPR・PR・PD のいずれの条件も満たさない場合</li> <li>X 線撮影を行っている場合、骨病変の進行や新規骨病変の出現を認めない</li> </ul>
PD (progressive disease)	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の項目のいずれかで最も低値だった時よりも 25%以上の増加</li> <li>血清 M 蛋白：絶対数で 0.5 g/dL 以上の増加 (M 蛋白が 5 g/dL 以上からスタートの場合は 1 g/dL 以上の増加で再発と判断)</li> <li>尿中 M 蛋白：絶対量で 200 mg/24 h 以上の増加</li> <li>血清や尿中で M 蛋白が測定できない患者のみ：dFLC の増加 (絶対量で &gt; 10 mg/dL の増加)</li> <li>血清や尿中で M 蛋白が測定できず FLC でも測定できない場合は骨髄中形質細胞の増加 (10%以上増加)</li> <li>新規の骨病変・軟部組織病変の出現、または骨病変・軟部組織病変の増大</li> <li>形質細胞疾患による高カルシウム血症</li> <li>新規治療開始前に連続する 2 回の評価が必要</li> </ul>

#### (4) M 蛋白と血清遊離軽鎖 serum free light chain (sFLC)

多発性骨髄腫を疑った場合、スクリーニング検査としてまず血清蛋白電気泳動を行う。蛋白電気泳動で $\gamma$ あるいは $\beta$ 分画に M スパイクを認めた場合は、免疫固定法によって増加している免疫グロブリンの重鎖および軽鎖の種類を決定する。血清の蛋白電気泳動で M 蛋白が認められない場合は、IgD 型や IgE 型、Bence Jones 型を疑い、IgD や IgE の測定、あるいは濃縮尿を用いた免疫固定法により Bence Jones 蛋白を検索する。これらの方法でも M 蛋白が検出されない場合は非分泌型骨髄腫が疑われる。治療効果判定は、血清 M 蛋白 $\geq 1,000$  mg/dL あるいは尿 M 蛋白 $\geq 200$  mg/24 時間が検出できる場合は、これらを測定可能病変とし血清蛋白電気泳動法により定量して判定する。International Myeloma Working Group (IMWG) の治療効果判定基準では、免疫電気泳動法で M 蛋白を検出できない場合は最良部分奏効 (very good partial response: VGPR) と判定され、免疫固定法で検出できない場合は完全奏効 (complete response: CR) と判定される (表 3)。

M 蛋白量が微量で血清蛋白電気泳動法や免疫固定法で検出できない場合は、血清遊離軽鎖 (serum free light chain: sFLC) が効果判定に用いられる。この測定にはポリクローナル抗体である Binding Site 社の serum Freelite assay を用いることが規定されている。免疫グロブリンは重鎖と軽鎖が別々に産生され、この重鎖と軽鎖が結合し完全型免疫グロブリンとして分泌される。通常では、軽鎖の方が重鎖よりも多く産生されており、この過剰な軽鎖が遊離軽鎖 (free light chain: FLC) として放出される。sFLC 濃度は形質細胞からの産生と腎臓での代謝・排泄のバランスにより決まり、 $\kappa$ 型軽鎖と $\lambda$ 型軽鎖の比率である FLC $\kappa/\lambda$ 比は正常では 0.26 ~ 1.65 である。多発性骨髄腫をはじめとする単クローン性 M 蛋白産生疾患では $\kappa/\lambda$ 比は異常値を呈する。sFLC は完全型免疫グロブリンに比べ半減期が短く、治療効果を早期に判定でき、また検出感度も高いため、 $\kappa/\lambda$ 比の正常化は CR よりも深い奏効とされる厳格な CR (stringent CR: sCR) の判定基準となる。また、クローナルな FLC を腫瘍由来 (involved) FLC、もう一方を非腫瘍由来 (uninvolved) FLC とした場合の差 (dFLC) も治療効果判定基準となる (表 3)。

## V. 多発性骨髄腫の診断基準と病期判定

### 1. 診断基準 (表 1)

IMWG の診断基準による多発性骨髄腫は、10%以上のクローナルな形質細胞の増殖と M 蛋白を認め、さらに骨髄腫診断事象 (高 Ca 血症、腎障害、貧血、骨病変) を認めるものとされる。また、骨髄腫診断事象を認めなくとも、骨髄形質細胞比率 $\geq 60\%$ 、血清病変 FLC/ 非病変 FLC $> 100$ 、ないし MRI にて 2 つ以上の巣状病変を認める場合は、多発性骨髄腫と診断することが提唱されている。

非分泌型多発性骨髄腫は、M 蛋白を免疫固定法でも認めない症例とされ、約 3%認められる。免疫組織化学法にて、本症の 85%には骨髄腫細胞の細胞質内にモノクローナル蛋白を認める。しかし、15%の症例では細胞質内にモノクローナル蛋白を認めず、これを非産生型という。しかし、2/3の症例では FLC の上昇や遊離軽鎖比の異常が認められるため、これらの症例では極めて少量の M 蛋白を産生していると考えられる。

MGUS は、現在非 IgM 型、IgM 型、および軽鎖型の 3 型に分類されている。非 IgM 型 MGUS は、血清非 IgM 型 M 蛋白 $< 3$  g/dL、骨髄形質細胞比率 $< 10\%$ で、臓器障害 (Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesion; CRAB) およびアミロイドーシスがないものとされる。IgM 型 MGUS は、血清 IgM 型 M 蛋白 $< 3$  g/dL、骨髄リンパ形質細胞比率 $< 10\%$ で、貧血、過粘稠度症候群、リンパ節腫大、肝脾腫、その他リンパ増殖性疾患による臓器障害がないものとされる。軽鎖型 MGUS は、FLC 比の異常 ( $< 0.26$  または  $> 1.65$ )、病変軽鎖の増加を示し、免疫固定法でモノクローナルな重鎖を認めず、臓器障害 (CRAB) を認めず、骨髄形質細胞比率 $< 10\%$ 、1 日尿蛋白 $< 500$  mg のものとされる。MGUS は、免疫グロブリン産生細胞のクローナルな増殖が原因だが、必ずしも悪性腫瘍に移行するとは限らない。非 IgM 型 (IgG, IgA 型) MGUS はクローナルな形質細胞の増殖を反映し、多発性骨髄腫に移行する症例がある。IgM 型 MGUS はリンパ形質細胞クローンの増殖を反映し、リンパ形質細胞性リンパ腫または原発性マクログロブリン血症に移行する症例がある。

くすぶり型多発性骨髄腫は、規定された M 蛋白およびクローナルな形質細胞の増殖を認めるが、骨髄腫診断事象を認めないものとされる。約 8%の骨髄腫患者がくすぶり型である。長期間進行しない症例もあるが、診断後 5 年間は年 10%、次の 5 年間は 3%、10 年移行は 1%の割合で多発性骨髄腫やアミロイドーシスへ移行する。

### 2. 病期判定 (表 2)

2000 年代になり、悪性リンパ腫や骨髄異形成症候群において国際的層別化とその臨床応用が始まり、この流れに準じるように骨髄腫の分野でも国際的層別化の確立が迫られた。2005 年に、International Myeloma Working Group (IMWG) は、新たな病期分類 ISS<sup>12</sup> を発表した。北アメリカ、ヨーロッパおよびアジア (日本) の 17 施設で診断された症候性骨髄腫 10,750 例を対象に多変量解析を行ったところ、血清 B2M、血清 Alb、血小板数、血清 Cr および年齢が生存期間予測因子として抽出された。この 5 因子の中で、血清 B2M と血清 Alb の組み合わせにより、最も単純、強力かつ再現性のある層別化が可能であった。ISS は現在まで汎用されてきたが、腫瘍側因子として重要な染色体分析結果を含んでいない点が不十分であった。そこで、IMWG は 2015 年に血清 LDH 値と間期 FISH による染色体

異常を組み入れた新たな病期分類である Revised ISS (R-ISS) を提唱した。<sup>14</sup> R-ISS では、後述する新規薬剤や自家末梢血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation; ASCT) による治療を受けた患者においても全生存期間、無進行期間ともに明瞭に層別化できることが示され、今後本邦でも汎用されると考えられる。

## VI. 多発性骨髄腫の治療

### 1. 治療の目標

多発性骨髄腫は治癒が困難であるため、治療目標は生存期間の延長である。臨床試験において全生存期間を正確に評価するには多くの年月がかかるため、効果判定の指標にはなりにくい。これまでは、無進行期間や完全奏効率 (complete response; CR) が生存期間の surrogate marker として使用されてきたが、現在はマルチカラーフローサイトメトリーや次世代シーケンサーによる微小残存病変の検索が導入され、免疫学的または遺伝子学的 CR 率を上げる治療法の開発が続けられている。

### 2. 治療薬の3本柱

多発性骨髄腫の治療には、長くアルキル化薬とステロイドが用いられ、特に MP 療法 (メルファラン+プレドニゾン) が主流であった。しかし、2000 年代に新規薬剤が導入され治療成績が大きく向上し、これらの薬剤が MP 療法に取って代わった。新規薬剤の柱は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドなどの免疫調整薬、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イグザゾミブなどのプロテアソーム阻害薬、およびエロツズマブやダラツムマブなどの抗体薬の3つである。現在はこれらを併用して用いられることが多く、従来の抗骨髄腫薬であるアルキル化薬などとの併用も行われている。

### 3. 治療法

多発性骨髄腫の治療は、初期治療、維持療法、および再発・治療抵抗性の患者に対する治療に分けられる。初期治療は、「ASCT を伴う大量化学療法」の適応か非適応かで大きく変わる。通常、65 歳未満で移植条件を満たす患者には「ASCT を伴う大量化学療法」を行う。66 歳以上または移植条件を満たさない患者には新規薬剤を用いた治療を行う。そこで、ASCT 適応例と非適応例に分けて初期治療法を解説する。

#### (1) 「ASCT を伴う大量化学療法」適応患者

この治療手順としては、以下の4つのステップで行う。  
**ステップ1 (寛解導入療法):** まず骨髄腫細胞を出来るだけ減少させるための治療を行う。奏効率を上げるために免疫調整薬とプロテアソーム阻害薬などの新規薬剤を併用した治療が行われる。本邦では、ボルテゾミブ+少量デキサメタゾン (Bd) 療法やレナリドミド+少量デキサメタゾン

(Ld) 療法が主に用いられるが、後述するボルテゾミブ+レナリドミド+少量デキサメタゾン (BLd) 療法の奏効率が高いため用いる施設が増えている。

**ステップ2 (幹細胞採取):** 1回の移植に必要な造血幹細胞数は CD34 陽性細胞数で最低  $2 \times 10^6$  個である。造血幹細胞採取の前には、シクロホスファミド大量療法±G-CSF ないし G-CSF 単独療法が行われる。幹細胞動員数が少ない場合は、CXCR4 のアンタゴニストであるプレリキサフォル<sup>15</sup> を併用する。

**ステップ3 (移植前処置):** 現在はメルファラン大量 (200 mg/m<sup>2</sup>) が用いられる。

**ステップ4 (移植):** 凍結保存していた自家造血幹細胞を解凍して患者に点滴静注でもどす。

#### (2) 自家造血幹細胞移植非適応患者

従来は、メルファランとプロドニゾロンを併用する MP 療法を中心とした標準量化学療法が行われていた。しかし、新規薬剤が導入されてからは、主に新規薬剤3本柱の併用が行われている。

##### ① MPB 療法: MP+ボルテゾミブ療法<sup>16</sup>

欧米で、MP 療法と MPB 療法の国際的大規模比較試験が行われた (VISTA 試験)。<sup>16</sup> その奏効率は MPB 療法群で圧倒的に良好であった。また、最終追跡調査で、MPB 療法群の生存期間は MP 療法群に比べて13ヶ月も長いという結果が得られ、MP 療法にとって代わった。

##### ② MPT 療法: MP+サリドマイド療法 (本邦では未承認)

MP 療法と MPT 療法を比較したメタ解析では、MPT 療法は MP 療法に比べて、無進行期間を 5.4ヶ月、生存期間を 6.6ヶ月延ばすことが判明し欧州では汎用されている。<sup>17</sup>

##### ③ Ld 療法: レナリドミド+少量デキサメタゾン療法

2013年、Ld 療法と MPT 療法の国際比較試験の結果が公表された。第1群 (Ld 療法を進行するまで続ける)、第2群 (Ld 療法を18回行いその後経過をみる)、および第3群 (MPT 療法を1年行う) の3群で比較したところ、第1群の生存期間が最も良かった。レナリドミドは経口薬であるため利便性が高い。<sup>18</sup>

##### ④ BLd 療法: ボルテゾミブ+レナリドミド+少量デキサメタゾン療法

2010年 Richardson らは BLd 療法の成績を報告した。部分奏効以上が100%、良好な部分奏効以上が74%と素晴らしい成績であったが、<sup>19</sup> その後行われた Ld 療法との比較試験 (SWOG S0777) では、65歳以上の症例では無進行期間および全生存期間で劣っていた。そこで、ボルテゾミブとレナリドミドを減量した BLd-Lite 療法が開発され、副作用が少なく安全な治療法として普及しつつある。

##### ⑤ Dara-MPB 療法: ダラツムマブ+MPB 療法

ダラツムマブは、POLLUX study において再発・難治多発性骨髄腫に対する有効性が証明され、欧米では初期治療にも導入されている。Mateos らは、2017年アメリカ血液学会で、ALCYONE 試験 (Dara-MPB 療法と MPB 療法の



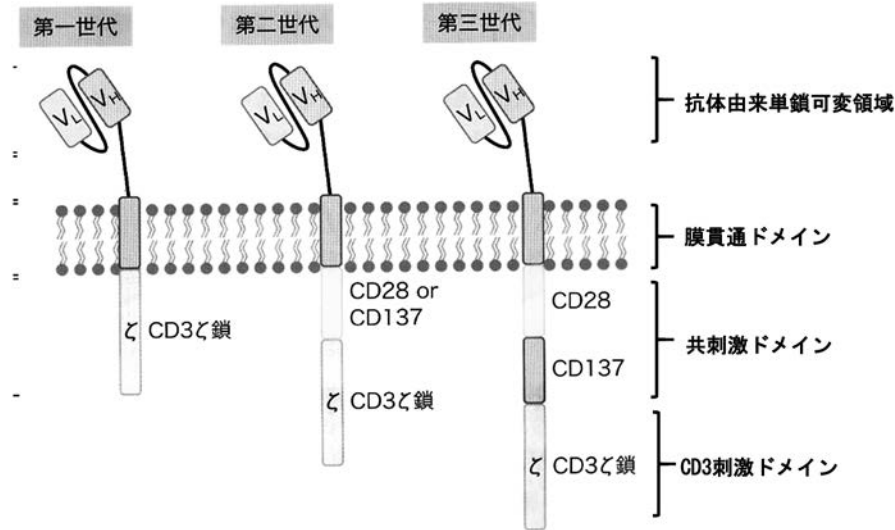


図5 キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) の構造. (キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法, 実験医学, 2016; 34: 175 より引用. 一部改変)

比較試験) の成績を報告した. 無進行期間中央値は Dara-MPB 療法では非到達で, MPB 療法の 18.1ヶ月に比し有意に長かった. 有害事象の頻度にも大きな差はなく, ダラツムマブによる輸注反応も軽微で今後本邦でも導入されると考える.<sup>20</sup>

## VII. 新たな治療

### 1. 抗 B cell maturation antigen (BCMA) 抗体

BCMA は TNF スーパーファミリーに属し, 分化段階後期の B 細胞に発現し, B 細胞の分化や自己免疫反応に重要な蛋白である. 形質細胞にも発現しており, その生存や増殖に重要な役割を果たしている. Trudel らは再発難治多発性骨髄腫に対する抗 BCMA 抗体療法の成績を 2017 年アメリカ血液学会で発表した.<sup>21</sup> 35 例に投与し, 全奏効率 60%, 良好な部分奏効 51%と素晴らしい成績であり, 有害事象も制御可能であった. この試験には, 免疫調整薬やプロテアソーム阻害薬, さらに抗体薬ダラツムマブにも不応症例が含まれており, 有望な治療と考えられる.

### 2. CAR-T 細胞療法

近年, キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を遺伝子導入した CAR-T 療法による免疫療法の有効性が様々な腫瘍で報告されている. CAR は腫瘍細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体の軽鎖と重鎖の可変部領域を直列につないだ抗体と T 細胞の CD3 ζ 鎖を結合させたキメラ蛋白である (図 5). この間に細胞外ヒンジドメイン, 膜貫通ドメイン, および細胞内シグナル伝達ドメインが挟まれている. この中の細胞内シグナル伝達ドメインの構造により 3 つの世代に分類されている. Berdeja らは, BCMA を抗原とした抗 BCMA CAR-T 療法の第 1 相試験の成績を 2017 年アメリカ血液学会で発表した.<sup>22</sup> 評価可能症例 18

例で全奏効率は 89%で,  $150 \times 10^6$  以上の CAR-T 細胞を輸注した症例では 100%であった. 他の腫瘍で問題視されたサイトカイン放出症候群は頻度も重症度も低かった. 以上より今後大いに期待される治療法であるが, 大変高価であることが障害となるであろう.

### 3. エクスポーティン 1 (XPO1) 阻害剤 セリネキサー

XPO1 は核外輸送タンパク質で, 腫瘍抑制蛋白 (p53, p73, Rb, FOXO, BRCA1 など), 細胞周期調節因子 (p21, p27 など), 免疫応答調節因子 (I $\kappa$ B など), がん遺伝子 (BCR/ABL など), および抗腫瘍薬 (DNA トポイソメラーゼ I, II など) を核内から核外へ排出する. 腫瘍においては, 主に腫瘍抑制タンパク質を細胞の核内から核外に輸送することで腫瘍抑制タンパク質の機能を阻害し, がん細胞の増殖を促進する. がん細胞では XPO1 の発現が亢進している. 選択的核外搬出阻害薬であるセリネキサーは, XPO1 に結合してその機能を阻害し, その結果, 細胞の核内に腫瘍抑制タンパク質が蓄積し, 細胞の腫瘍抑制機能を回復させ, さらに増強することによりがん細胞に選択的にアポトーシスを誘導する. 正常細胞にはほとんど影響を与えないことも知られている (図 6).<sup>23</sup> Bahlis らは, 再発・難治多発性骨髄腫に対するセリネキサーとボルテゾミブ, デキサメタゾン併用療法の第 1/2 相試験の結果を 2017 年アメリカ血液学会で発表した.<sup>24</sup> プロテアソーム阻害薬非不応例 19 例における全奏効率は 83%, 不応例では 42%であり末梢神経障害をはじめとした有害事象も軽微であった. 有用な薬剤であり, 今後の第 3 相試験の結果が待たれる.

## VIII. 予後

多発性骨髄腫は, 従来は極めて予後 (図 7) 不良な疾患であった. 1960 年代に MP 療法が導入され, 生存期間は約



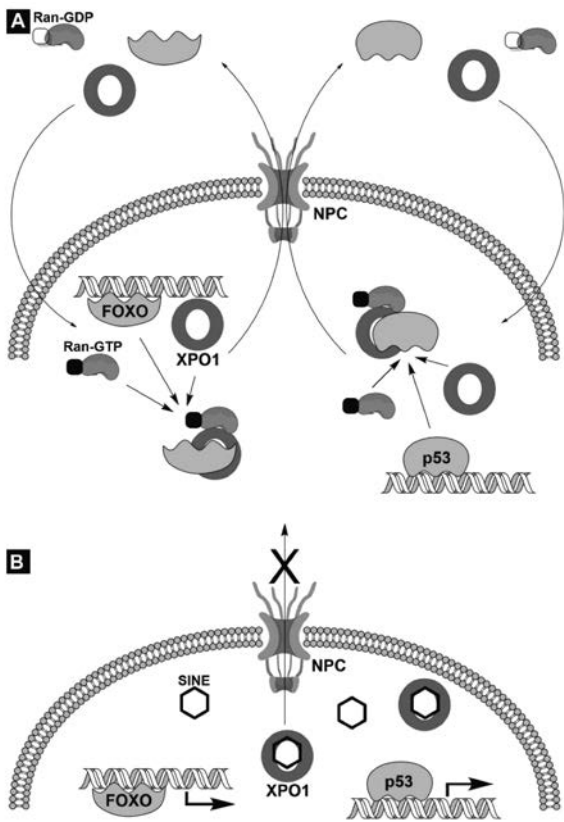


図6 A: XPO1によるCargoタンパク質(FOXOやp53)の核よりの排泄機序. 活性化Ran(Ran-GTP)の存在下で, Cargoタンパク質(FOXOやp53)はXPO1のポケットに結合し, 核膜孔複合体(Nuclear Pore Complex; NPC)から核外に排泄される. 細胞質内に排泄されるとRan-GTPは急速に加水分解されRan-GDPとなる. するとXPO1とCargo蛋白は解離する. B: セリネキサーなどの選択的核外搬出阻害薬(Selective inhibitor of nuclear export; SINE)は, XPO1のポケットに結合し, Cargo蛋白の結合を阻害することにより, 核外排泄も阻害する. (Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18: 335-345. より引用)

3年とそれ以前に比べて改善したが, その後さらなる生存期間の延長を目指して試行された多剤併用療法(抗腫瘍剤を3剤以上併用する)は, 奏効率は向上させたものの生存期間の延長には結びつかず, 10年生存率は10%未満であった. ところが, 1990年代に導入された自己末梢血幹細胞移植を併用する超大量療法と免疫調整薬サリドマイドの導入により明らかな生存期間の延長が見られた. さらにプロテアソーム阻害薬のボルテゾミブ, 次いで第二世代の免疫調整薬レナリドミドの導入により生存期間は段階的, かつ著明に改善してきている.<sup>25,26</sup>

現在, 次世代の免疫調整薬やプロテアソーム阻害薬, 抗体薬, さらに新たな作用機序を有する薬剤や治療法が導入されているので, 今後さらに延長すると考えられる.

### おわりに

これまで, 多発性骨髄腫の予後は極めて不良で治癒は困難とされていた. しかし, 近年サリドマイドやボルテゾミブなどの新規薬剤の導入により治療成績は著しく向上した. その後, 次世代の免疫調整薬やプロテアソーム阻害薬も次々に開発され, さらにエロツズマブ<sup>27</sup>やダラツムマブ<sup>28</sup>などの抗体薬も一般臨床に導入され, 生存曲線にプラトーが得られるようになってきている. また, 微小残存病変の検出法も進歩し, 治療効果の判定の精度も向上したため, 的確な治療戦略が組めるようになった. 今後, CAR-T療法をはじめとした強力な免疫療法も導入されると考えられ, 治癒が望める時代を迎えている. 今後も微力ながら多発性骨髄腫の研究を継続し, 治療成績の向上に貢献できればと考えている.

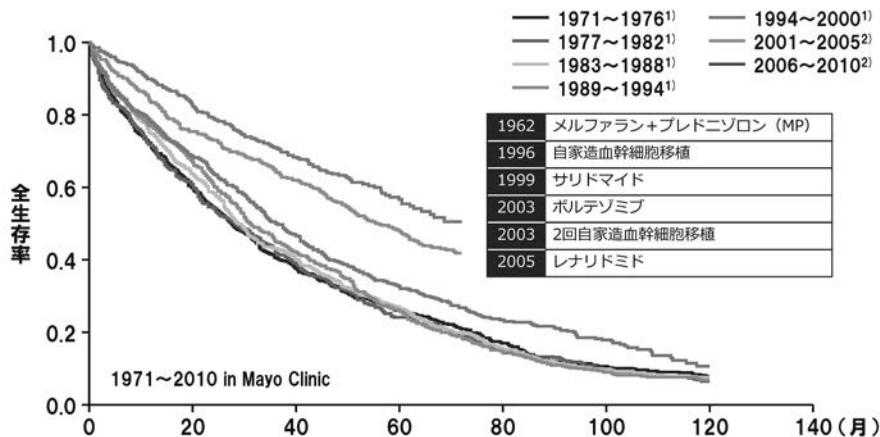


図7 MM患者の年次別全生存率と治療の変遷. (Kumar S et al. Blood 2008; 111: 2516-2520, Kumar S et al. Leukemia 2014; 28: 1122-1128 より引用, 一部改変)

## 文献

1. Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T, et al. Ten-year survival and prognostic factors in multiple myeloma. Japan Myeloma Study Group. *Brit J Haematol* 1994; 87: 832-834.
2. Murakami H, Handa H, Imai K, et al. Thalidomide treatment of patients with refractory myeloma in the institutes participating in the Japan Myeloma Study Group. *Rinsho Ketsueki* 2004; 45: 468-472.
3. Murakami H, Handa H, Abe M, et al. Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 79: 234-239.
4. Iida S, Chou T, Okamoto S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2010; 92: 118-126.
5. Ozaki S, Hata H, Abe M, et al. Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902). *Ann Hematol* 2016; 95: 921-929.
6. Murakami H, Kasamatsu T, Murakami J, et al. Thalidomide maintenance therapy in Japanese myeloma patients: A multicenter, phase II clinical trial (COMET study). *Int J Hematol* 2019; 109: 409-417.
7. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. *Med-chir Tr* 1844; 27: 435-461.
8. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Phil Trans Royal Soc (London)* 1848; 1: 55-62.
9. von Rustizkyon Rustizky. Multiples myelom. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1873; 3: 162-172.
10. 日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針 第4版. 2016; 文光堂.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
13. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587-600.
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.
15. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 295-308.
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906-917.
17. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 442-452.
18. Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906-917.
19. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5713-5719.
20. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378: 518-528.
21. Trudel S, Nikoletta L, Rakesh P, et al. Deep and durable responses in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): Preliminary results from part 2 of study BMA117159. *Blood* 2017; 130: 741 (abstract).
22. Berdeja JG, Lin Y, Raji N, et al. Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter study of bb2121 anti-Bcma CAR T cell therapy. *Blood* 2017; 130: 740 (abstract).
23. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, et al. Clinical implications of targeting XPO1-mediated nuclear export in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 335-345.
24. Bahlis NJ, Sutherland H, White D, et al. Selinexor in combination with weekly low dose Bortezomib and Dexamethasone (SVd) Induces a high response rate with durable responses in patients with refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2017; 130: 3135 (abstract).
25. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28: 1122-1128.
26. Kumar S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. 2008; 111: 2516-2520.
27. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621-631.
28. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.

---

# Multiple Myeloma: Current Advances and Future Directions

Hirokazu Murakami<sup>1,2</sup>

1 Professor, Gunma University of Health and Welfare, 191-1 Kawamagari-machi, Maebashi, Gunma 371-0823, Japan

2 Professor Emeritus, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

---

## Abstract

Twenty years ago, the prognosis of multiple myeloma has been extremely poor, and myeloma was known as incurable disease. However, the treatment performance of myeloma improved by the development of novel agents, including immunomodulatory drugs such as thalidomide, proteasome inhibitor such as bortezomib, and anti-myeloma monoclonal antibody such as daratumumab, and the plateau of survival curve was obtained now. In addition to the improvement of treatment, the new inspection methods of minimal residual disease were developed, and the accuracy of determination of treatment efficacy improved. According to these advances, we now came to be able to make precise therapeutic strategy. Hereafter, the strong immune-therapy including the CAR-T may be introduced in clinical practice, it's no exaggeration to say that I can expect the cure of myeloma.

---

---

### *Key words:*

multiple myeloma,  
International Myeloma Working group,  
International Staging System,  
novel agent,  
minimal residual disease

---