第6回腫瘍・血液内科勉強会

多発性骨髄腫
(Multiple Myeloma：MM)

2015年10月15日（木）

別館6階会議室

多発性骨髄腫（MM）とは

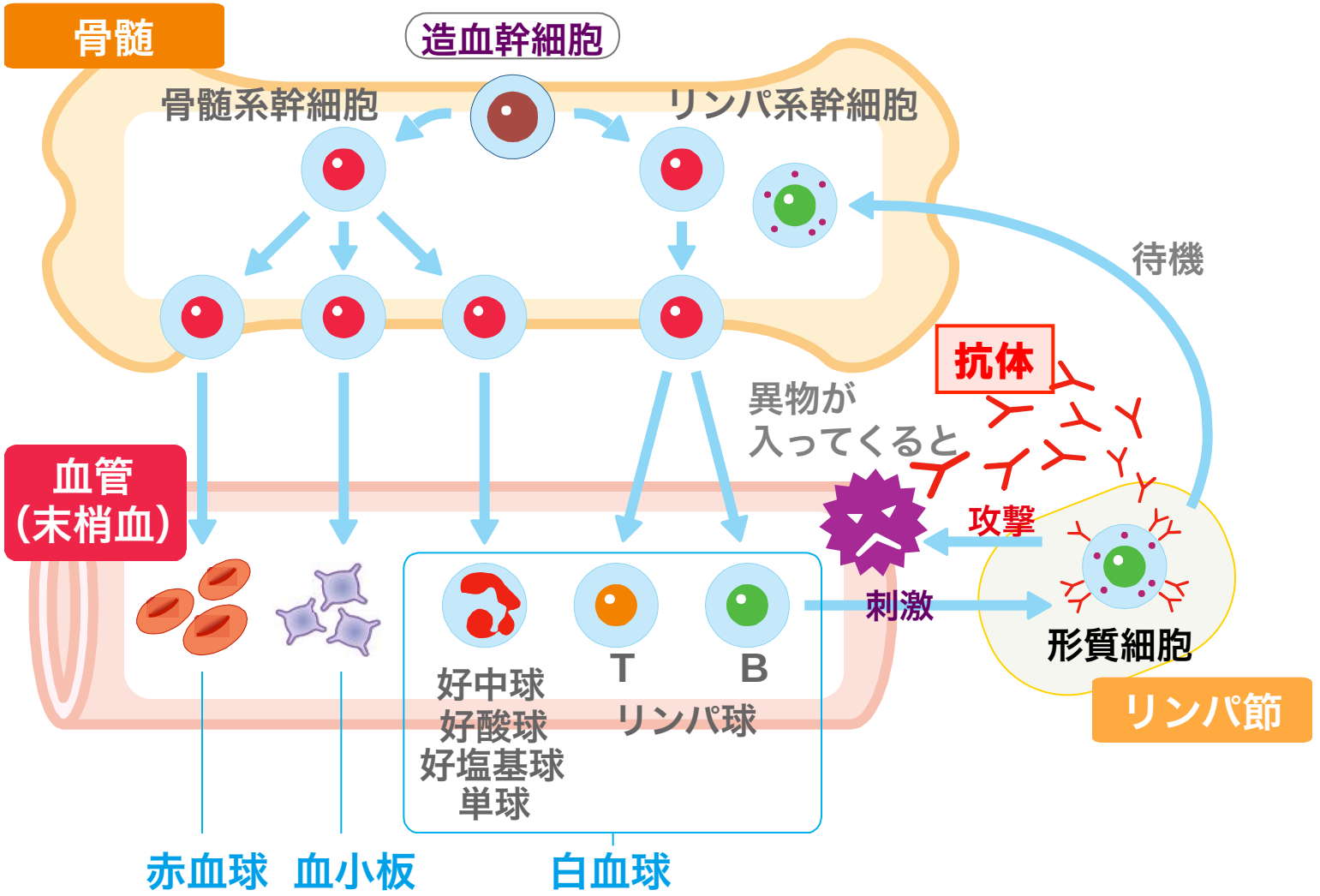
- 形質細胞が腫瘍化し、骨髄で増殖する血液がん
  - 異常な抗体（M蛋白）を産生
- リンパ腫・白血病についで多い
  - 発症年齢が高い：発症年齢中央値　66歳
  - 年齢調整罹患率（2011年）：男性 2.9人/10万人　女性 2.4人/10万人
- 治癒させることはできないが治療は可能
  - 生存期間

• 5年生存率	：	25%
• 10年生存率	：	3-5%
• 生存期間中央値	：	3-4年

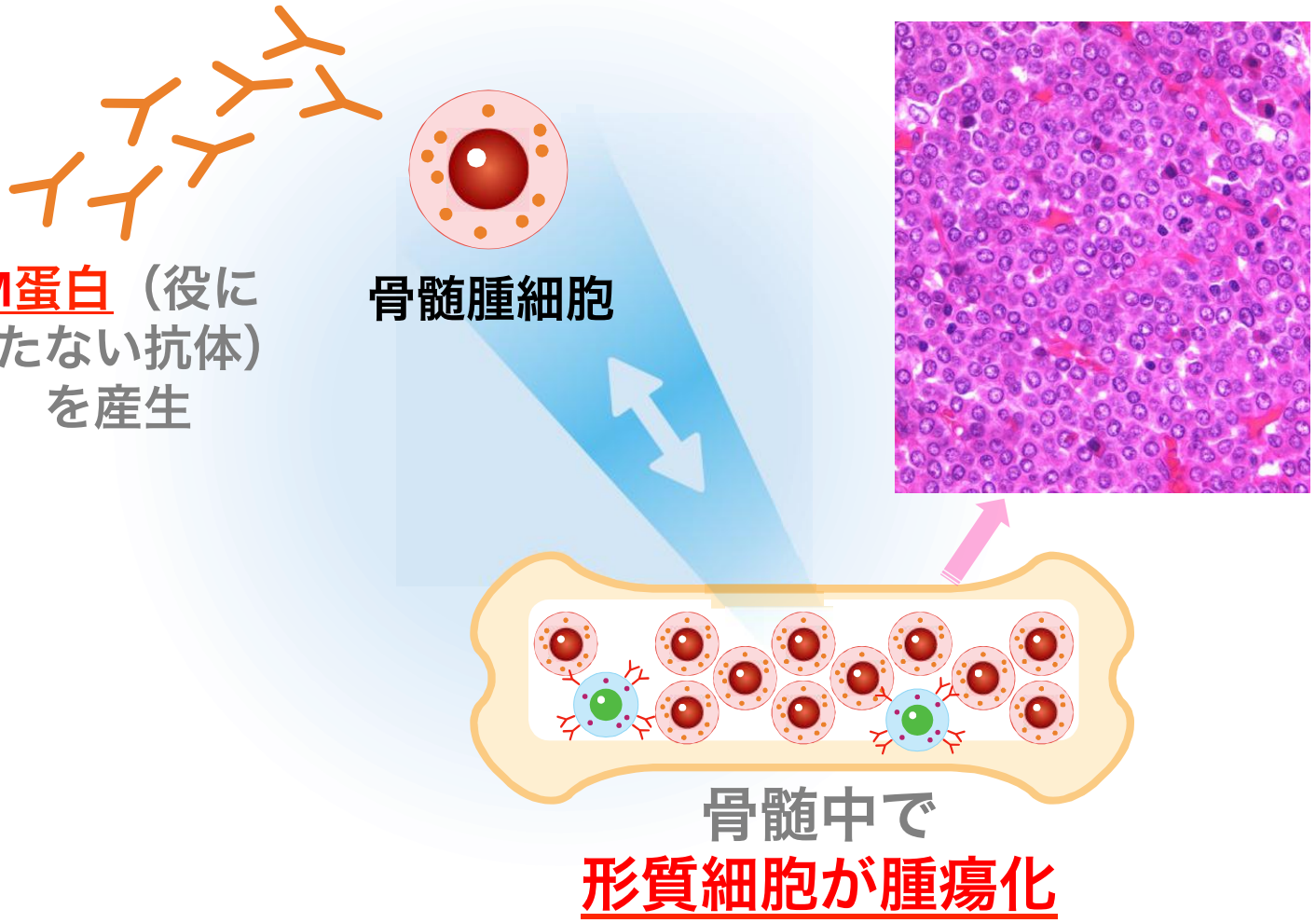
5-10年前

→ 現在は？

造血幹細胞から形質細胞への分化

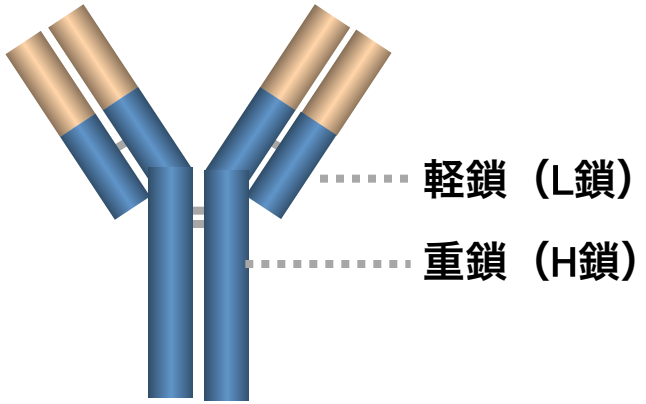


多発性骨髄腫における異常形質細胞



正常な抗体（免疫グロブリン）の分類

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H鎖（重鎖）	γ	α	μ	δ	ε
L鎖（軽鎖）	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
サブクラス	G1, G2, G3, G4	A1, A2			
分子量（kDa）	150	170,400	950	175	190
電気泳動度	γ	β～γ	β～γ	γ	γ
血中半減期（日）	21	6	5	3	2
血中占有率（%）	80	15	5	—	—
その他の特徴	胎盤通過性（+）	分泌型	マクログロブリン		即時型アレルギー



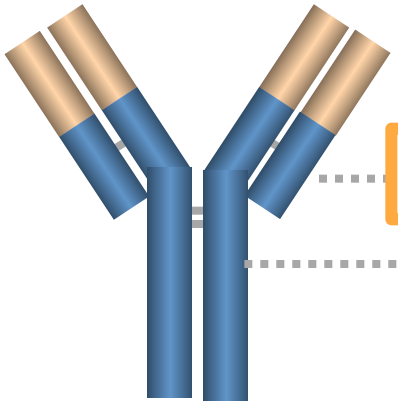
M蛋白の型による骨髄腫の分類

重鎖（H鎖）による分類	IgA
	IgG
	IgD
	IgM

＋

軽鎖（L鎖）による分類	κ鎖
	λ鎖

例）：IgG κ型



- 重鎖より遊離し血清中を流れる。
  → 血清遊離軽鎖（FLC）
- 遊離した軽鎖は糸球体を通過し、尿中に排泄される。
  → 尿中ベンスジョーンズ蛋白

日本人におけるM蛋白の型の割合

	κ型軽鎖	λ型軽鎖	合計	比率
IgG型	463	276	739	59.1%
IgA型	145	127	272	21.8%
IgM型	1	1	2	0.2%
IgD型	6	38	44	3.5%
BJ型＊	82	82	164	13.1%
混在型	1	5	6	0.5%
型不明型	14	10	24	1.9%
計	712 (56.9%)	539 (43.1%)	1,251	—

＊ BJ（ベンスジョーンズ）型：軽鎖（L鎖）のみのM蛋白を産生

多発性骨髄腫（MM）とは

- 形質細胞が腫瘍化し、骨髄で増殖する血液がん
  - 異常な抗体（M蛋白）を産生

- リンパ腫・白血病についで多い
  - 発症年齢が高い：発症年齢中央値　66歳
  - 年齢調整罹患率（2011年）：男性 2.9人/10万人　女性 2.4人/10万人

- 治癒させることはできないが治療は可能
  - 生存期間

• 5年生存率	：	25%
• 10年生存率	：	3-5%
• 生存期間中央値	：	3-4年

→ 現在は？

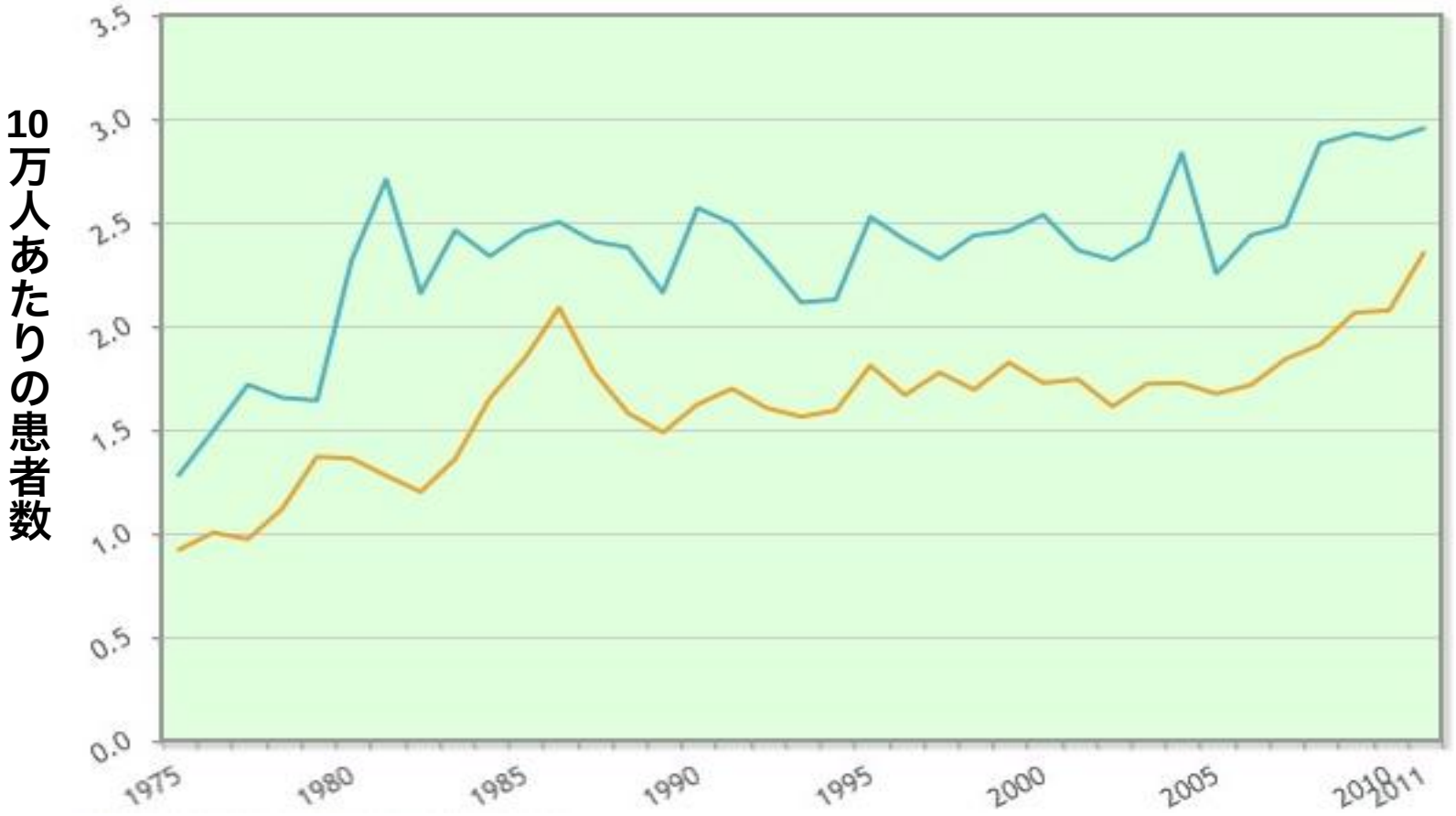
5-10年前

多発性骨髄腫の年齢別罹患率（2011年）

年齢調整罹患率

男性：2.9人/10万人　　女性：2.4人/10万人

発症年齢中央値：66歳



多発性骨髄腫の生存率 (2001–2010)

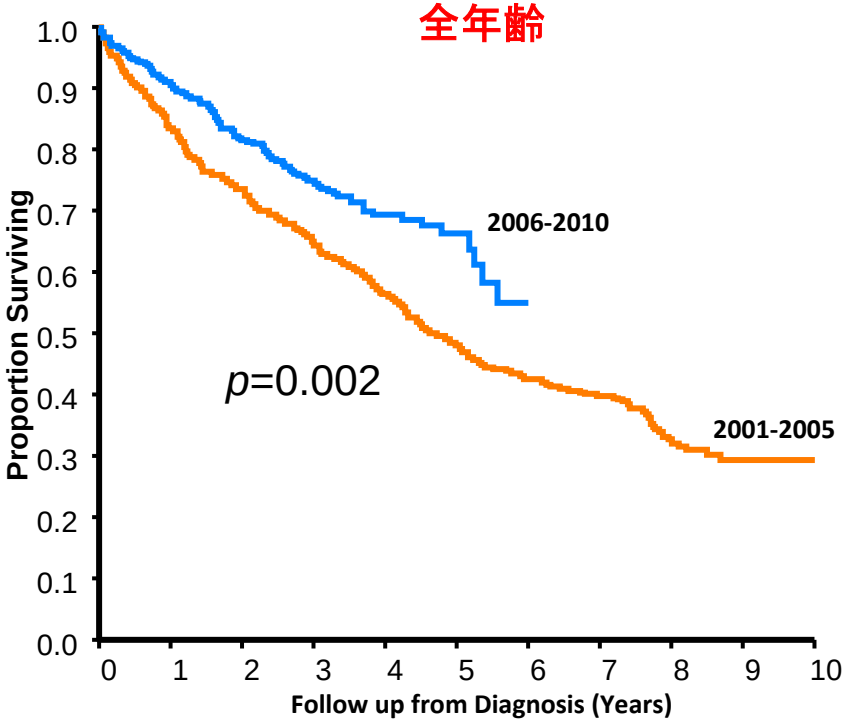
ORIGINAL ARTICLE

Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients

SK Kumar[1], A Dispenzieri[1], MQ Lacy[1], MA Gertz[1], FK Buadi[1], S Pandey[2], P Kapoor[1], D Dingli[1], SR Hayman[1], N Leung[1,3], J Lust[1], A McCurdy[1], SJ Russell[1], SR Zeldenrust[1], RA Kyle[1] and SV Rajkumar[1]

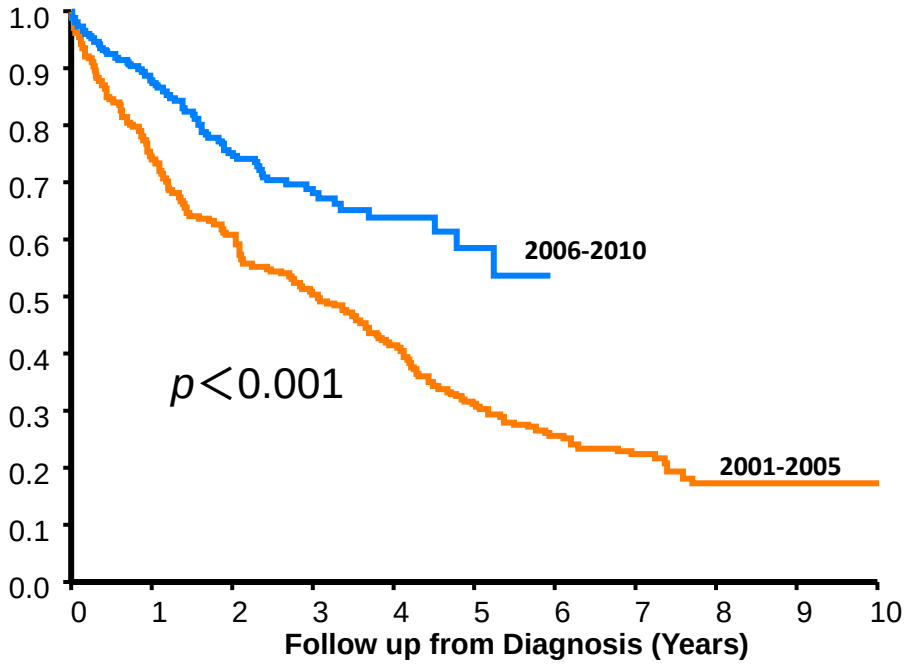
Overall survival from diagnosis for all patients

全年齢



Overall survival from diagnosis for patients

≧ 65歳



Leukemia 2014 ;28:1122-1128

多発性骨髄腫の生存率 (2001–2010)

OS comparison between patients receiving **one of the newer drugs as part of initial therapy** and patients not receiving one of these regimens in 631 (62% of 1021 in whom treatment data was available).

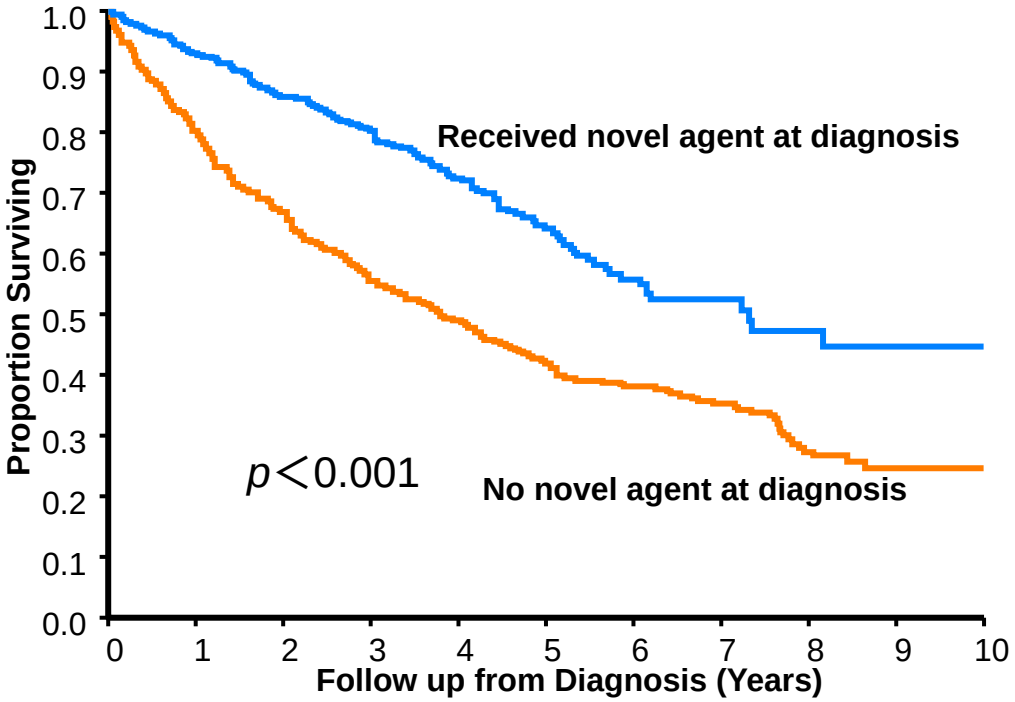


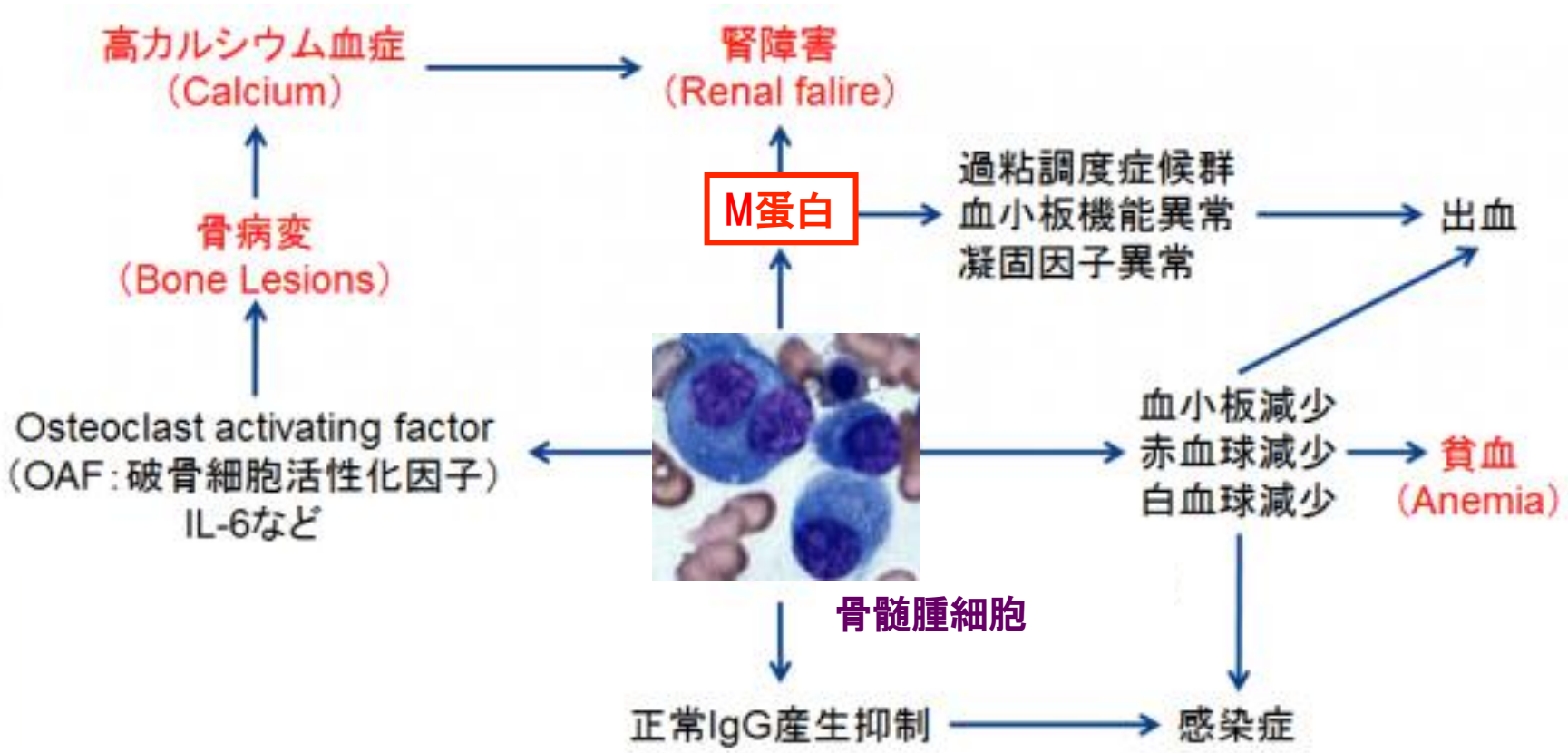
Table 2. Commonly used initial therapy regimens and frequency

Regimen	*2001–2005*	*2006–2010*
VAD	2%	(1 patient)
Dexamethasone	45%	6%
Melphalan-prednisone	21%	3%
Thalidomide-dexamethasone	16%	3%
Other thalidomide-based regimens	0%	3%
Lenalidomide dexamethasone	11%	52%
Other lenalidomide-based regimens	0%	10%
Bortezomib-dexamethasone	1%	7%
Other bortezomib-based regimens	0%	5%
VTD	0%	2%
VRD	0%	4%

	Received novel agent	No novel agent
生存期間 中央値	7.3 年	3.8 年

Leukemia 2014 ;28:1122-1128

多発性骨髄腫の病態


高カルシウム血症
(Calcium)
腎障害
(Renal falire)
骨病変
(Bone Lesions)
M蛋白
過粘調度症候群
血小板機能異常
凝固因子異常
出血
Osteoclast activating factor
(OAF:破骨細胞活性化因子)
IL-6など
血小板減少
赤血球減少
白血球減少
貧血
(Anemia)
骨髄腫細胞
正常IgG産生抑制
感染症

多発性骨髄腫の症状：造血抑制

骨髄中を骨髄腫細胞が埋め尽くすために
正常な血液細胞がつくられなくなる

貧血になりやすくなる

めまい、だるさ、
疲れやすさ、
息切れ、
動悸　など

感染しやすくなる

発熱、かぜによる咳や
のどの痛み、尿路感染症、
口内炎　など

出血しやすくなる
血が止まりにくくなる

青あざ、鼻血、
歯茎から
出血　など

多発性骨髄腫の症状：M蛋白

M蛋白が大量につくられるために
正常な抗体（IgG）が減ったり臓器の機能が低下する

正常な抗体が少なくなる

感染しやすくなる

発熱、かぜによる咳や
喉の痛み、
尿路感染症、
口内炎　など

血液中にM蛋白が溜まり血液をドロドロにする

過粘稠度症候群

頭痛、
目が見えにくくなる
など

腎臓、心臓、神経、消化器などに沈着する

腎障害,アミロイドーシス

尿が減る、むくみ、
不整脈、手足の
しびれ、
下痢　など

＋

心：不整脈（突然死）

多発性骨髄腫の症状：骨破壊

骨髄腫細胞によって
骨の新陳代謝（破壊と形成）のバランスが崩れる

骨がもろくなる

骨折

腰や背中の痛み
など

血液中にカルシウムが溶け出す

高カルシウム血症

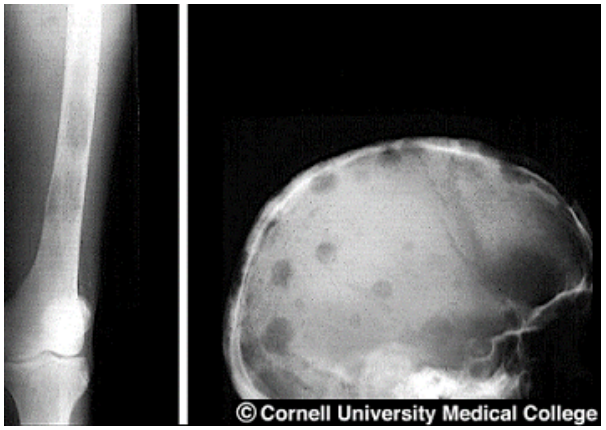
口が渇く、尿が異常に増える、便秘、
ぼんやりする　など

多発性骨髄腫の骨病変

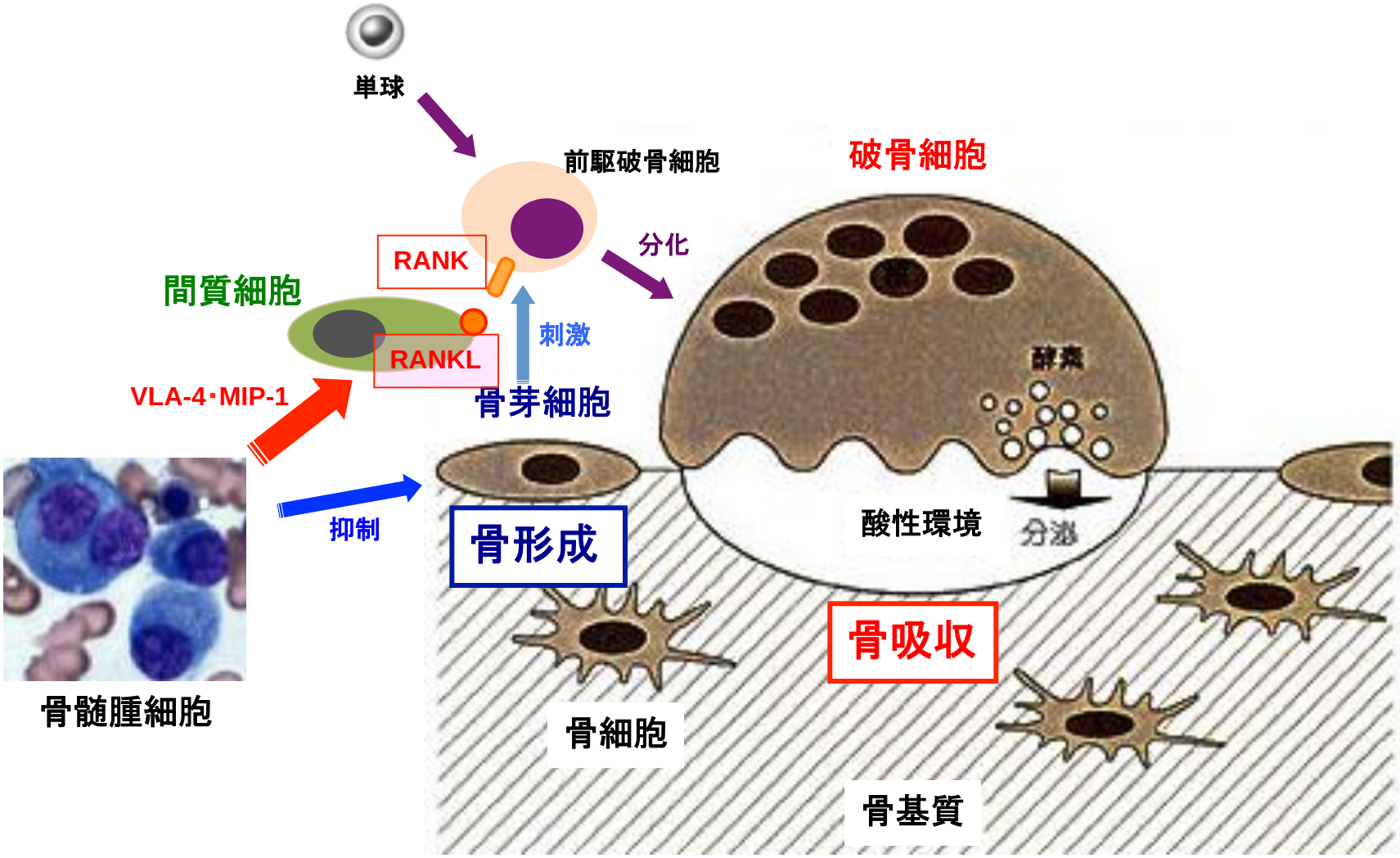
- Osteopenia（骨減少症）
- 骨の抜き打ち像（Punched　out　shadow）

  頭蓋骨に多く、骨盤、鎖骨、肩甲骨などで認められる
- 溶骨性変化

  脊椎骨の溶骨性変化→圧迫骨折



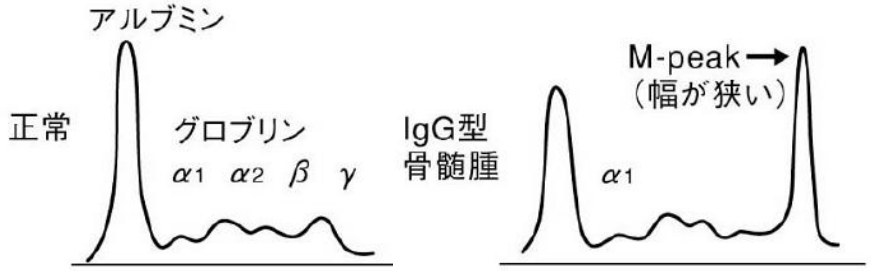
多発性骨髄腫における骨代謝



多発性骨髄腫の基本的な検査

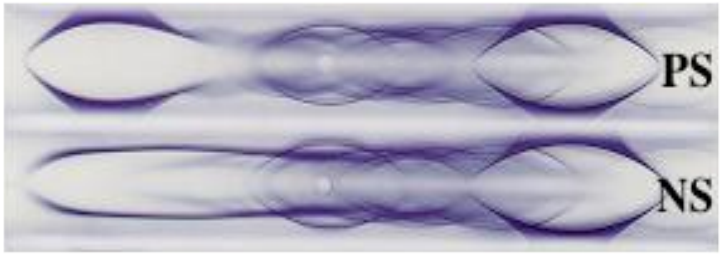
検査法	確認する内容
診察	●これまでにかかった病気と受けた治療（特にがんの治療）
血液検査	●血液細胞（赤血球、白血球、血小板）の数 ●M蛋白、それ以外の蛋白（アルブミン・β2ミクログロブリン） → 血清蛋白分画・血清免疫電気泳動・血清免疫固定法 ●血清遊離軽鎖（FLC） ●カルシウム量 ●肝臓や腎臓などの機能
尿検査	●尿中M蛋白（ベンスジョーンズ蛋白）
骨髄検査	●骨髄腫細胞の割合、表面抗原解析（CD38）、染色体検査
骨レントゲン 脊椎MRI検査	●骨の状態（骨折の有無、骨のもろさ）

M蛋白の検出法



血清蛋白分画

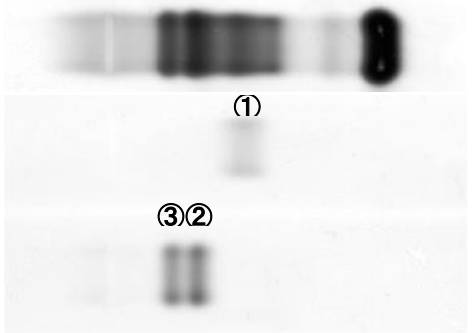
→ M蛋白の有無を確認



IgG型骨髄腫

血清免疫電気泳動

→ M蛋白の種類を同定



IgA・IgG型骨髄腫

血清免疫固定法

→ 微量なM蛋白・複数のM蛋白を検出

血清遊離軽鎖
（FLC：Free light chain）

- M蛋白の**検出感度が高く**、形質細胞異常症のスクリーニング検査としては血清蛋白電気泳動・免疫固定法とともに必須の検査である。
- FLCは、軽鎖産生形質細胞異常症（LCMM, ALアミロイドーシス）と、微量M蛋白産生形質細胞異常症（微量分泌型骨髄腫，非分泌型骨髄腫）の診断にとくに有用である。
- FLCの**κ鎖/λ鎖比**（正常免疫グロブリンの軽鎖とM蛋白の軽鎖の比）の異常は、MGUS、無症候性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫の**病勢進展の予後因子**として重要である。
- 迅速な**治療奏効の判断と再発の初期徴候**を知る上で有用であり、またκ鎖/λ鎖比の正常化は厳格な完全奏効（stringent CR；sCR）の判定に必要である。

FLCによる病勢予測

正常値

遊離κ鎖：2.42−18.92 mg/L
遊離λ鎖：4.44−26.18 mg/L
κ/λ鎖比：0.248−1.804

- くすぶり型骨髄腫（無症候性骨髄腫）では、

  ① 血清M蛋白 ≥ 3g/dl
  ② 骨髄中の骨髄腫細胞 ≥ 10%
  ③ κ/λ比 ≤ 0.125 もしくは ≥ 8

  → 全てを満たせば、5年で76%が症候性骨髄腫へ進行

Blood 2008; 111: 785-789

染色体検査

- 種々の染色体・遺伝子異常が、**疾患の発症と病態形成**に関与しており**予後を推定**する重要な因子である。
- **G分染法**による染色体異常の検出率は10～30%と低いが診断時に必須の検査であり、**FISH法**は特異的異常を検出するのに有用である。
- 染色体異常には**数的異常**と質的異常（転座・欠失・増幅）があり、14q32に座する**免疫グロブリン重鎖遺伝子の転座**を55～75%に認める。

高リスク群（Unfavourable risk)
　FISH法による　t(4;14)，t(14;16) or t(14;20)
　FISH法による　17p13欠失, 1q21増幅
　低二倍体（Hypodiploidy)
　Gバンド法による13番染色体欠失、または異数性＊（aneuplaoidy）

標準リスク（Favourable risk）
　高リスク群としての異常所見がなく、下記の異常を認める
　　高二倍体（hyperdiploidy），FISH法によるt(11;14) or t(6;14)

＊異数性とは、ある染色体の数に増減を認める状態をさす

多発性骨髄腫の種類

IMWG（国際骨髄腫作業グループ）分類（2003年）

種類	血清M蛋白	骨髄腫細胞	特徴
本態性M蛋白血症（MGUS）	3g/dL未満	10%未満	少量のM蛋白がみられるが、症状はなく、症候性骨髄腫に進行する可能性がある
無症候性骨髄腫（くすぶり型）	3g/dL以上	10%以上	症状はないものの、M蛋白、骨髄腫細胞がみられ、多くが症候性骨髄腫に進行する
症候性骨髄腫	あり	あり	M蛋白、骨髄腫細胞の増加とともに、臓器障害による症状がみられ、治療を必要とする
非分泌型骨髄腫	ー	10%以上	M蛋白はみられないが、症候性骨髄腫と同様の症状がある

年1%の割合で症候性骨髄腫へ進行する

年10%の割合で症候性へ進展するという報告あり

臓器障害「CRABO」

障害		数値、症状
Calcium elevation	高カルシウム血症	11mg/dL＜
Renal dysfunction	腎障害	クレアチニン 2mg/dL＜
Anemia	貧血	ヘモグロビン ＜10g/dL
Bone disease	骨病変	溶解性病変または 骨粗鬆症
Other	アミロイドーシス＊ 過粘調症候群 etc.	

＊アミロイド：M蛋白が変性（分解）したもの。
組織に沈着し、アミロイドーシスを来す。

多発性骨髄腫の病期分類（1）

Durie & Salmon病期分類

項目	病期Ⅰ ①～④の項目のすべてを満たすもの	病期Ⅱ	病期Ⅲ ①～④の項目のうち、1つ以上満たすもの
①ヘモグロビン値	＞10g/dL	病期ⅠとⅢのいずれにも属さないもの	＜8.5g/dL
②血清カルシウム値	正常		＞12mg/dL
③骨X線像	正常または弧立性形質細胞腫		広範な骨融解像
④M成分量			
IgG	＜5g/dL		＞7g/dL
IgA	＜3g/dL		＞5g/dL
尿中BJP	＜4g/24時間		＞12g/24時間
骨髄腫細胞数	＜$0.6\times10^{12}/m^2$	$0.6\sim1.20\times10^{12}/m^2$	＞$1.20\times10^{12}/m^2$
亜型	A：腎機能がほぼ正常（血清クレアチニン値＜2mg/dL） B：腎機能が異常（血清クレアチニン値≧2mg/dL）		

多発性骨髄腫の診療指針，第1版，p31，2004（文光堂）より引用改変

＊ただし、腎障害例では各病期間に生存期間の差がみられない。

多発性骨髄腫の病期分類（2）

ALB：活動性と逆相関
β_2MG：腫瘍体積と相関
LDH：腫瘍量と相関

↓

ISS病期分類

病　期	基　準	中間生存期間（月）
Ⅰ	β_2M＜3.5　ALB≧3.5	62
Ⅱ	β_2M＜3.5　ALB＜3.5またはβ_2M3.5～5.5	44
Ⅲ	β_2M＞5.5	29

β_2M＝血清β_2－microglobulin（mg/dl），ALB＝アルブミン（g/dl）

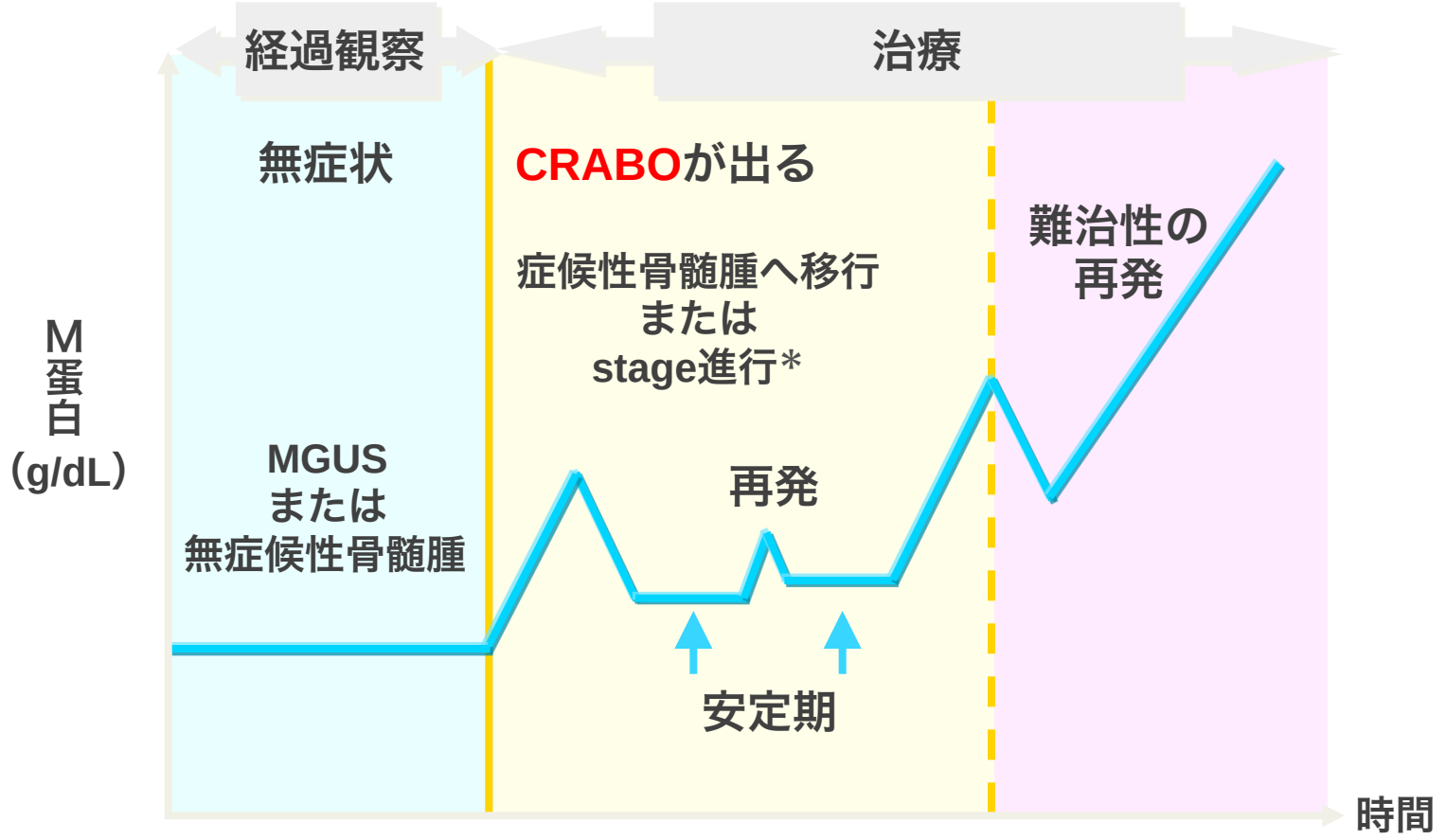
・5年以上の生存が予想される因子
年齢＜60歳＋β_2M＜3.5＋ALB≧3.5

・2年未満の生存が予想される因子
β_2M＞10＋ALB＜3.5＋血小板数＜13×10^4/μl or LDH＞正常値

多発性骨髄腫の経過と治療開始

病期II or III・CRABOに応じて治療を開始

→ 治療目標は症状緩和・延命（共存）



＊病勢の進行がない症例の10年生存率：80%

多発性骨髄腫の治療戦略

■寛解導入療法

骨髄腫細胞の減量

多剤化学療法（年齢・QOLも考慮）
自家移植併用大量化学療法

プラトー期の達成・維持

免疫固定法での血清・尿中M蛋白が陰性化（CRを達成）

■維持療法

再発の遅延
生存期間の延長を期待

■支持療法：合併症治療や副作用対策

QOLの改善

ビスフォスフォネート・放射線照射等

IMWGの治療効果判定基準

sCR **厳密完全奏効**	●CR基準を満たす ●**FLC（遊離軽鎖比）（κ/λ）が正常** ●骨髄中からクローン性細胞が消失
CR **完全奏効**	●**免疫固定法により血清・尿中M蛋白が陰性** ●形質細胞腫が消失 ●骨髄細胞中の形質細胞が5%以下
VGPR 非常に良い部分奏効	●血清・尿中M蛋白が免疫固定法では陽性、免疫電気泳動では陰性 ●血清M蛋白が**90%以上**減少かつ尿中M蛋白が100mg/24h未満
PR 部分奏効	●血清M蛋白が**50%以上**減少かつ尿中M蛋白が90%以上減少、 または200mg/24h未満もしくはFLCレベル間の差に50%以上の減少 ●形質細胞の50%以上の減少
SD 安定	●いずれの基準も満たさない
PD 増悪	●以下の項目いずれかがbaselineより25%以上増加 ・血清M蛋白・尿中M蛋白・FLCレベル間の差 ・新規骨病変/軟部組織病変の出現、増大・高カルシウム血症

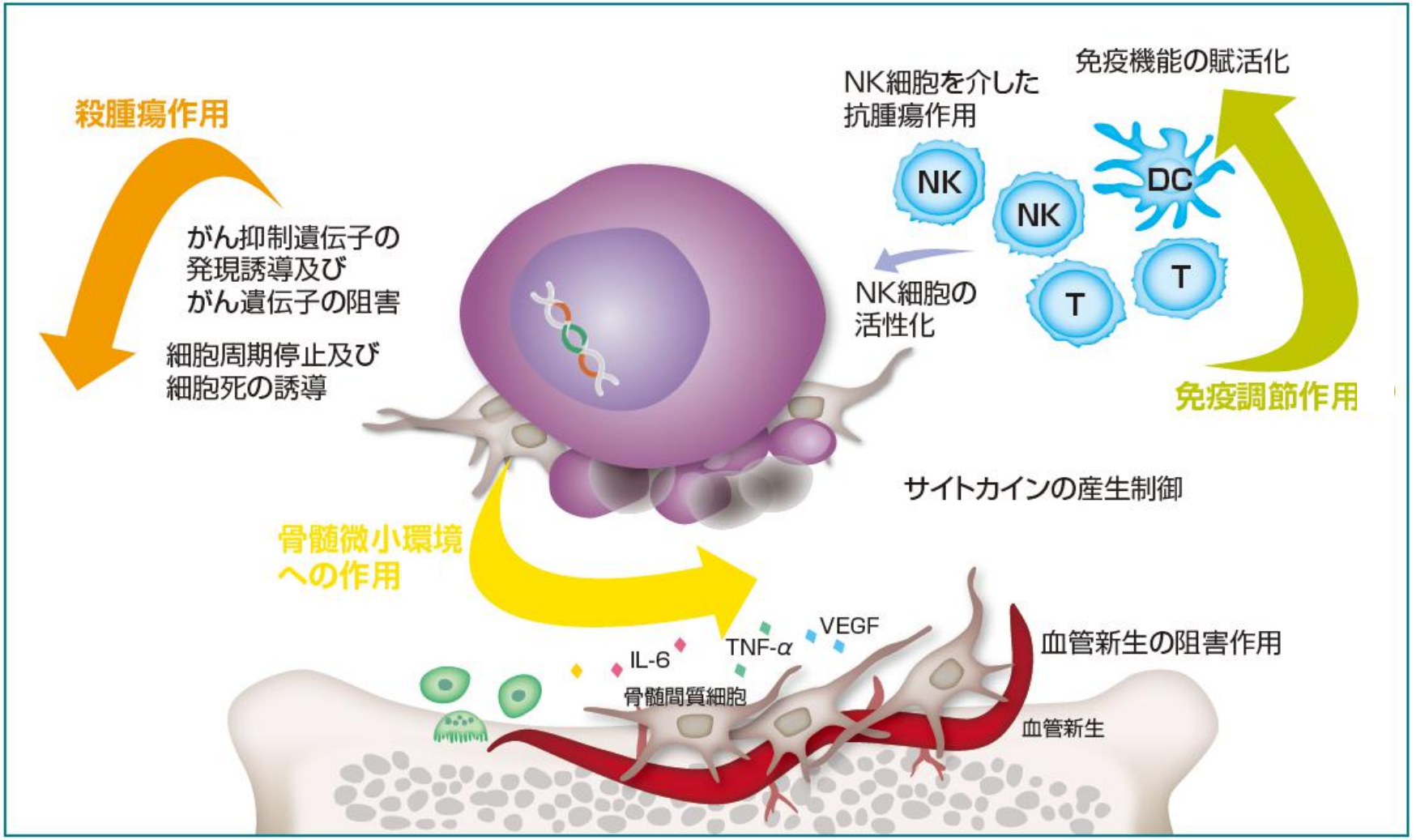
骨髄腫に対する（旧）化学療法

	メルファラン（M, L-PAM）	プレドニゾロン（PSL）	ビンクリスチン（VCR）	アドリアマイシン（ADM）	デキサメタゾン（DEXA）	シクロフォスファミド（CPA）
MP療法	○	○				
CP療法		○				○
VAD療法			○	○	○	
CVP療法		○	○			○
MVP療法	○	○	○			

新規骨髄腫治療薬の特徴

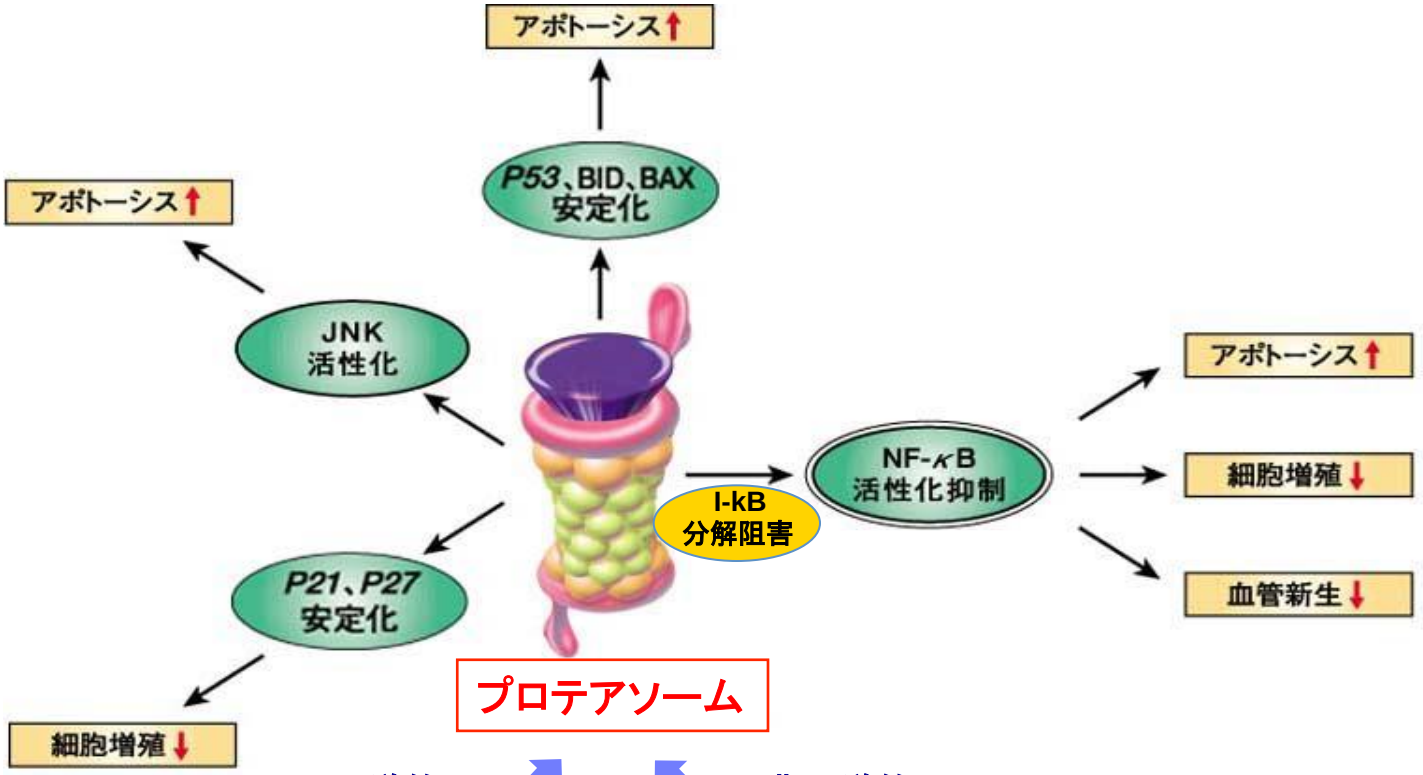
	サリドマイド（Thal）	レナリドミド（Len）	ポマリドミド（Pom）	ボルテゾミブ（Bor）
作用機序	免疫調節薬			プロテアソーム阻害薬
投与経路	経口	経口	経口	注射
骨吸収抑制効果	あり	あり	あり	あり
骨新生促進効果	なし	なし	なし	あり
副作用				
末梢神経障害	○	-	-	○
血球減少	-	○	○	○
血栓症	○	○	○	-
その他	眠気 催奇形性	皮疹 催奇形性	皮疹 催奇形性	帯状疱疹 間質性肺炎
腎障害時の投与	可能	減量が必要	可能	可能

免疫調節薬（IMiDs）の作用機序



IL-6：インターロイキン6、TNF-α：腫瘍壊死因子α、VEGF：血管内皮細胞増殖因子、NK：ナチュラルキラー、DC：樹状細胞、T：Tリンパ球

プロテアソーム阻害薬の作用機序

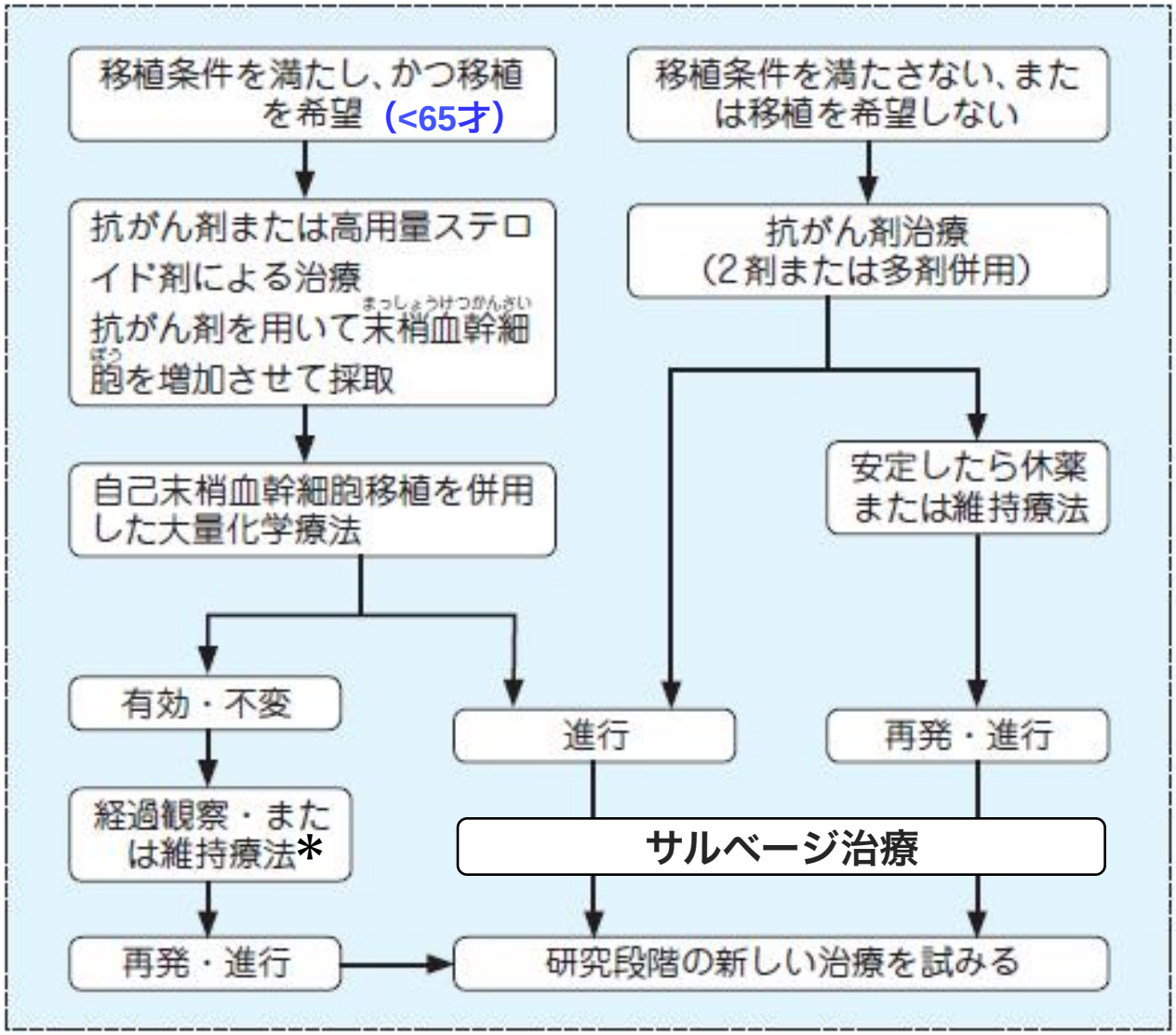


ボルテゾミブ（Bor）

カーフィルゾミブ（CFZ）

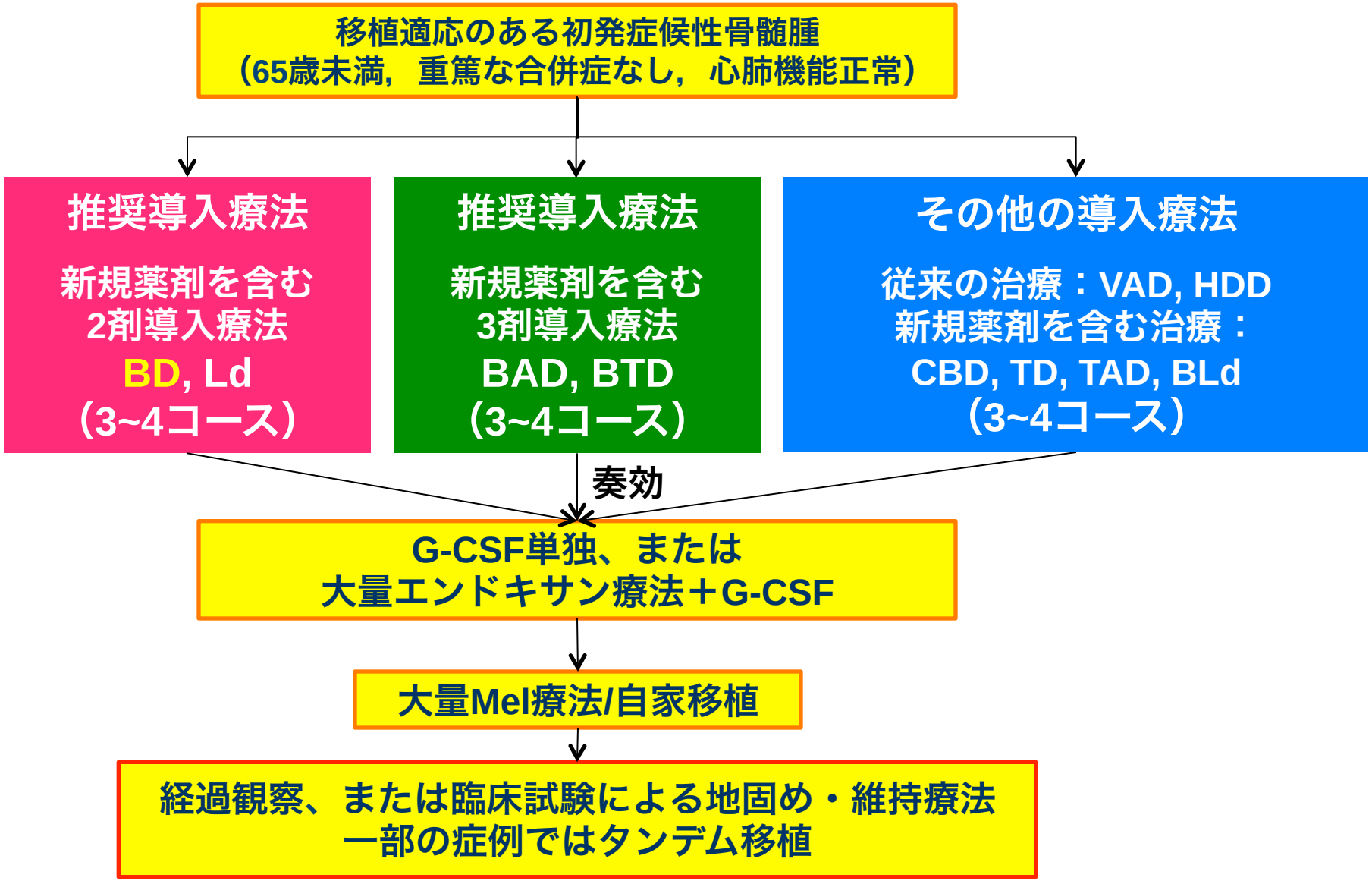
- Bor不応患者でも有効
- 末梢神経障害を生じにくい
- 国内未承認

多発性骨髄腫の治療アルゴリズム



＊維持療法として、少量レナリドマイドなど

移植適応のある初発症候性骨髄腫患者



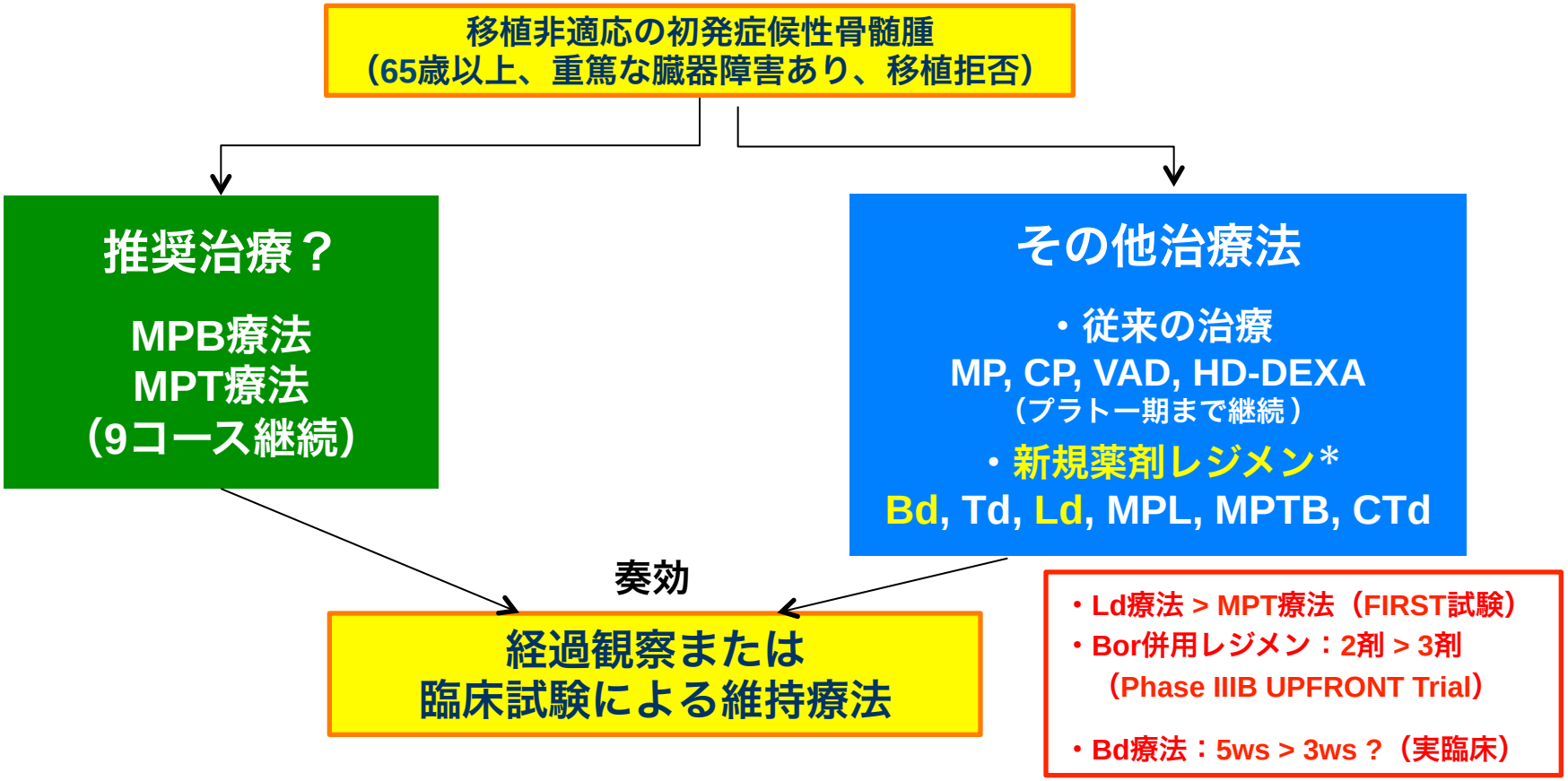
骨髄腫に対する造血幹細胞移植

- **auto-PBSCT（自家末梢血幹細胞移植）**
  - 大量メルファラン療法後の骨髄救済目的
  - 65歳以下の患者に対する第一選択治療法
  - cure（治癒）の治療ではなく、PFS（無増悪生存期間）、OS（全生存期間）を延長させる治療として位置付け

    →可能な限り腫瘍量を減らすことを目的

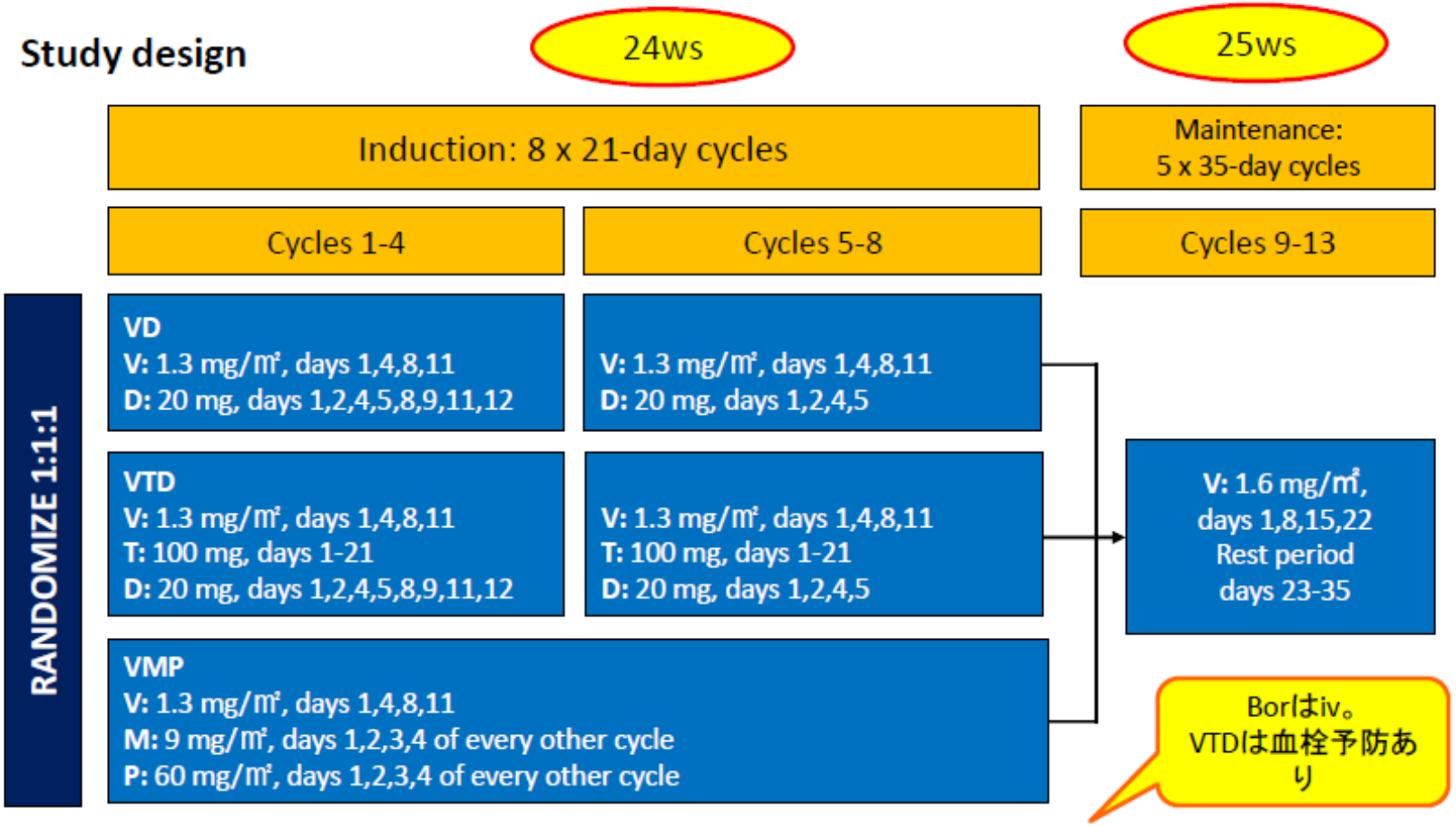
- **allo-SCT（同種造血幹細胞移植）**
  - 移植関連死が多く（30%前後）、標準的治療ではない

移植非適応の初発症候性骨髄腫患者



＊従来の化学療法はプラトー期まで継続して終了するが、
新規薬剤レジメンでは指摘投与期間に関するエビデンスはない。

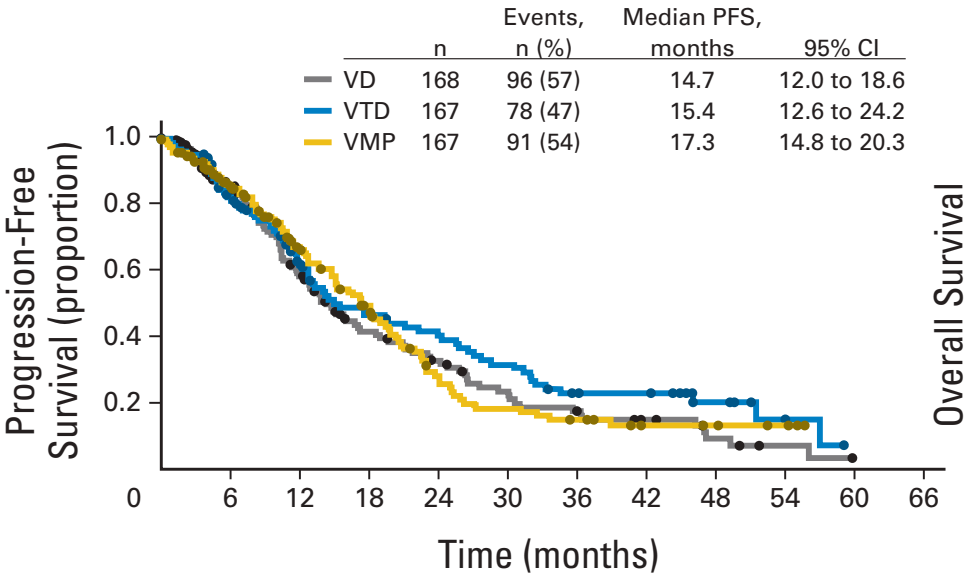
高齢者におけるBor併用レジメンの比較

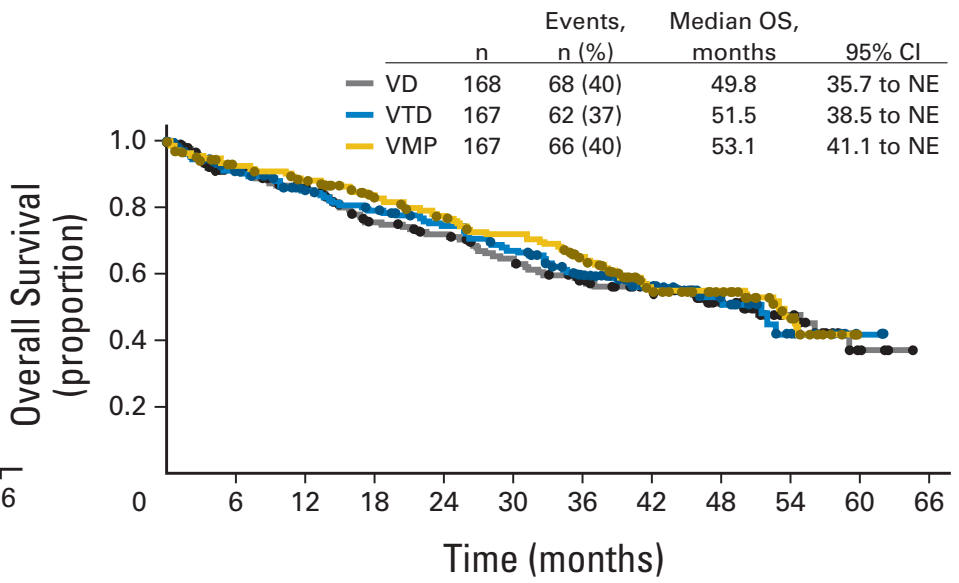


In all treatment, bortezomib was administered intravenously. Patients in the VTD arm received concomitant prophylaxis with aspirin, full-dose warfarin, or low-molecular weight heparin unless medically contraindicated.[17] In all treatment arms, prophylaxis for herpes zoster was recommended.

Niesvizky R, et al. J Clin Oncol. 2015. [Epub ahead of print]

Bor併用レジメンの比較：結果





Event	VD (n = 165)	VTD (n =158)	VMP (n = 163)
Grade ≥3 AE	78%	87%	83%
PN	22%	27%	20%
Fatigue	11%	12%	8%
Diarrhea	11%	5%	10%
Pneumonia	10%	6%	6%
Neutropenia	2%	3%	19%
Discontinuation	29%	38%	34%

2剤併用＞3剤併用

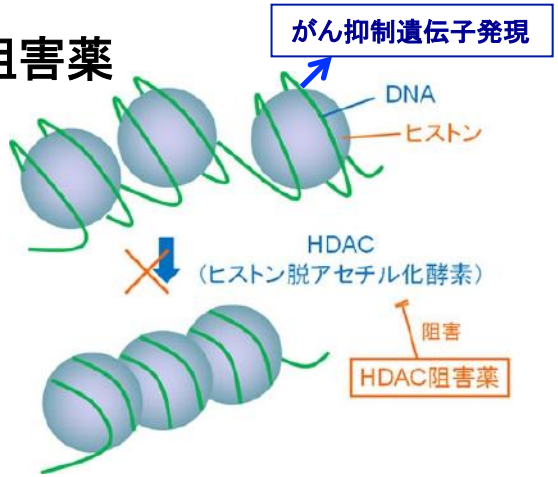
Niesvizky R, et al. J Clin Oncol. 2015. [Epub ahead of print]

再燃後のサルベージ治療

- Bor
- Bor + DEXA（再投与）
- High-dose CPA
- Len + DEXA
- Pom + DEXA（Borおよび免疫調節薬を含む2度治療歴のある患者）
- Panobinostat* + Bor + DEXA
- CFZ + DEXA（国内未承認） etc.

＊パノビノスタット：ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬

・・・ヒストンをアセチル化したままの状態にすることにより、DNAとヒストンが離れた状態を維持することが出来、がん抑制遺伝子の発現が高まることにより抗腫瘍効果を発揮する。



骨病変に対する治療薬

皮下注製剤
即効性
発熱などの急性反応が少ない
腎機能に影響を与えにくい

低Ca血症を来しやすい

デノスマブ
（ランマーク®）

単球

前駆破骨細胞

分化

破骨細胞

ゾレドロン酸
（ゾメタ®）

静注製剤
生存率を改善する？
骨沈着し長期間残存
低Ca血症を来しにくい

遅効性（3-4日）
発熱などの急性反応あり
腎機能に影響を与える

間質細胞

RANK

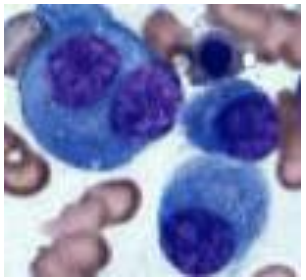
RANKL

刺激

骨芽細胞

VLA-4・MIP-1

抑制



骨髄腫細胞

酵素

酸性環境

分泌

骨形成

骨吸収

骨細胞

骨基質

多発性骨髄腫患者さんの生活上の指導点

- 骨に負担をかけない
- 適度な運動
- 食事の栄養バランス
- 感染症予防
- 水分補給
- 十分な休息と睡眠