

多発性骨髄腫の診断と治療
躍進する臨床検査 ～Plasma cell myeloma の診断と治療～

◎島崎 千尋¹⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター血液内科¹⁾

多発性骨髄腫は M 蛋白の存在を特徴とし、貧血・腎障害・骨病変・高カルシウム血症等の臨床症状を呈する形質細胞性腫瘍である。罹患率は 10 万人あたり 5.4 人で造血器腫瘍の約 10%を占め、高齢者に多い。MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) から無症候性骨髄腫を経て症候性骨髄腫に進展するが、近年の分子生物学的解析により本症は発症時にはすでに複数のクローン (intracloal heterogeneity) が存在し、ダーウイン型の進展 (branching evolution) を示すことが明らかになった。

本症の診断には国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group: IMWG) による診断基準が用いられる。2014 年に改訂された診断基準では、従来の CRAB (高カルシウム血症[C]・腎不全[R]・貧血[A]・骨病変[B]) と称される臓器障害 (骨髄腫診断事象) に加え、下記のバイオマーカー (SLiM: 骨髄中のクローナルな形質細胞 $\geq 60\%$ 、血清遊離軽鎖比 ≥ 100 、MRI で 2 カ所以上の 5mm 以上の巣状骨病変) のいずれかを有する症例も多発性骨髄腫と定義した。したがって、2003 年の診断基準では CRAB 症状を認めない無症候性骨髄腫と診断されていた症例でもバイオマーカー基準の一つ以上を満たせば多発性骨髄腫と診断されることになった。これはこれらの症例が 2 年以内に 80%以上の確立で症候性骨髄腫へ進展するとの事実に基づいている。一方、予後推定のための病期分類も血清アルブミン値と β_2 ミクログロブリン値に基づく国際病期分類 (ISS: International Staging System) が汎用されているが、2015 年には FISH による遺伝子異常と LDH 値を加味した改訂 ISS (R-ISS) が提唱されている。

多発性骨髄腫の治療は移植適応例と非適応例に分けられる。1980 年代後半に導入された自家造血幹細胞移植は 65 歳以下の若年者における標準治療として広く実施されている。さらに、2000 年代に

なりサリドマイド、レナリドミド (LEN)、ボルテゾミブ (BOR) などの新規薬剤が導入され、再発例のみならず初発例での有効性も確認され、現在では BOR あるいは LEN を含む 2 剤あるいは 3 剤の組み合わせが移植適応例、非適応例を問わず初期治療の標準治療として実施されている。これにより奏効率は上昇した。しかし、多くは再発し一旦 BOR や LEN に抵抗性を獲得した症例の予後は依然として不良であった。これに対し、2015 年以降に新たにダラツマブなどの抗体薬を含む新規薬剤 6 剤が臨床の現場に導入され、再発・難治性骨髄腫患者の予後は改善しつつある。また、新たな新規薬剤の導入により今まで以上に深い奏効を得ることが可能となり、最近では微少残存腫瘍 (MRD) 測定の重要性が明らかになりつつある。これらの現状を踏まえ、IMWG では従来の効果判定基準 (Uniform response criteria) に加え、2016 年に新たに MRD criteria を提唱した。MRD 陰性 ($\leq 10^{-6}$) 達成例の予後は良好であり、特に若年者においては MRD 陰性が今後の治療目標になると考えられる。以上のように多発性骨髄腫に対する治療は大きく進歩し、標準リスク症例における予後は 10 年近くに延長している。

本講演では 2018 年に発行された造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年度版 (日本血液学会 編) を紹介するとともに今後の治療の展望も含めて概説する。