

2019年2月度がんサボード特別講演トピックス

特別講演 血液腫瘍内科学 川井英嗣 先生

多発性骨髄腫の概論

1 疫学・症状

2012年における推定罹患率は、10万人中5.4人（男性5.7人、女性5.1人）。診断時の年齢中央値は67歳で、75歳以上が占める割合は32.4%との報告がある。わが国の2015年における多発性骨髄腫の推定死亡率は、人口10万人あたり男性も女性も3.3人であった。

多発性骨髄腫は、形質細胞に異常が生じることで単クローン性の増殖がみられるリンパ系腫瘍。

多発性骨髄腫では、骨髄において単クローン性に増殖した形質細胞（骨髄腫細胞）や、骨髄腫細胞が産生する異常な免疫グロブリン（M蛋白）により、単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）の過剰産生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶血性変化などの多彩な臨床症状を呈する。

2 診断・検査

M蛋白を免疫電気泳動法で検出することで診断する。血清遊離軽鎖測定法（sFLC検査）は正常域のFLCの測定が可能で、微量のM蛋白の検出も可能である。診断基準は右の通りである。

診断基準

【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骨髄形質細胞 $\geq 10\%$ 、または生検で確認された骨もしくは髄外形質細胞腫を認める。
2. 以下に示す骨髄腫診断事象(myeloma defining events: MDE)の1項目以上を満たす。

【骨髄腫診断事象(MDE)】

- ・ 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 1mg/dL 高い

腎障害: クレアチニンクリアランス $< 40\text{mL/分}$ 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 2g/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ヵ所以上認める

- ・ 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 $\geq 60\%$

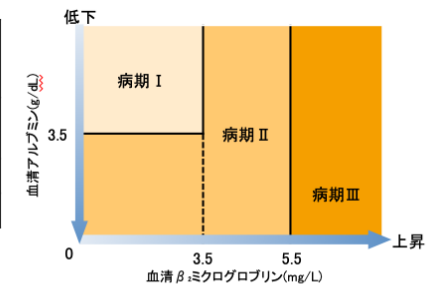
血清遊離軽鎖(FLC)比(M蛋白成分のFLCとM蛋白成分以外のFLCの比) ≥ 100

MRIで局所性の骨病変(径5mm以上) > 1 個

MGUS（意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症）⇨SMM（くすぶり型骨髄腫）⇨MM（多発性骨髄腫）と進展する。病期分類は以下の通りである。

International Staging System

Stage	規準	生存期間中央値(月)
I	血清 β_2 ミクログロブリン $< 3.5\text{mg/L}$ 血清アルブミン $\geq 3.5\text{g/dL}$	62
II	IでもIIIでもないもの	44
III	血清 β_2 ミクログロブリン $\geq 5.5\text{mg/L}$	29



Revised ISS (R-ISS) 分類

Stage	基準	5年生存割合
I	ISS stage I かつiFISHにてstandard-risk CA かつ血清LDH正常範囲	82%
II	R-ISS stageのIでもなくIIでもない	62%
III	ISS IIIかつhigh-risk CAまたは血清LDH高値	40%

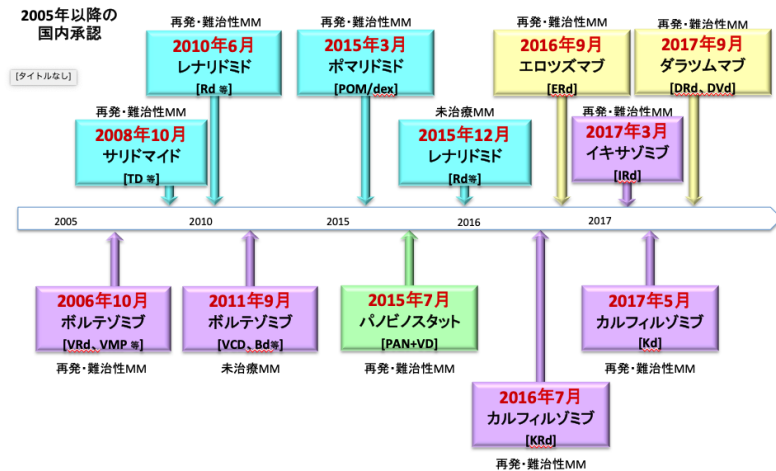
染色体異常によってもリスクは異なってくる。

2019年2月度がんサーボード教育講演トピックス

3 治療

CR 達成により PFS、OS が延長することが示されており、可能な限り深い奏効を目指すことが重要である。CR を達成したにもかかわらず、CR を維持できなかった患者は CR を一度も獲得できなかった患者と比べ OS が有意に不良であった。CR を達成し、それを維持することが OS にとって重要である。

2005 年度以降、様々な治療薬が生まれている。



初発の多発性骨髄腫では移植適応の有無が治療方針を決める。

論文紹介 血液腫瘍内科学 川井英嗣 先生

Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma
N Engl J Med 2018; 379:1811-1822

背景

免疫賦活性モノクローナル抗体エロツズマブとレナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用は、再発または難治性の多発性骨髄腫患者に有効であることが示されている。免疫調節薬ポマリドミドとデキサメタゾンの併用は、レナリド

ミドおよびプロテアソーム阻害薬に反応しない多発性骨髄腫患者に有効であることが示されている。

方法

レナリドミドおよびプロテアソーム阻害薬に反応しない多発性骨髄腫、または再発しそれらに反応しない多発性骨髄腫の患者を、エロツズマブとポマリドミドおよびデキサメタゾンを併用する群（エロツズマブ群）と、ポマリドミドおよびデキサメタゾンのみを投与する群（対照群）に無作為に割り付けた。主要評価項目は試験担当医師が評価した無増悪生存期間とした。

結果

117 例がエロツズマブ群（60 例）と対照群（57 例）に無作為に割り付けられた。最短の追跡期間 9.1 ヶ月の時点での無増悪生存期間中央値は、エロツズマブ群では 10.3 ヶ月、対照群では 4.7 ヶ月であった。エロツズマブ群の、対照群と比較した病勢進行または死亡のハザード比は 0.54（95%信頼区間 [CI] 0.34～0.86）であった（ $P=0.008$ ）。全奏効率はエロツズマブ群では 53%であったのに対し、対照群では 26%であった（オッズ比 3.25, 95% CI 1.49～7.11）。グレード 3 または 4 の有害事象でとくに頻度が高かったのは、好中球減少（エロツズマブ群 13% 対 対照群 27%）、貧血（10% 対 20%）、高血糖（8% 対 7%）であった。各群 65%が感染症を発症した。注入に伴う反応がエロツズマブ群 3 例（5%）に発現した。

結論

レナリドミドおよびプロテアソーム阻害薬による治療が失敗した多発性骨髄腫患者のうち、エロツズマブとポマリドミドおよびデキサメタゾンの投与を受けた患者は、ポマリドミドおよびデキサメタゾンのみの投与を受けた患者と比較して、進行または死亡のリスクが有意に低かった。