

多発性骨髄腫について

山根 孝久¹

¹大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学（血液内科）

Key Words：多発性骨髄腫（multiple myeloma）、診断基準（criteria）、臨床病期（clinical staging system）、治療法（therapy）

多発性骨髄腫について概説させていただきます。
多発性骨髄腫は単クローン性の免疫グロブリンを合成する形質細胞腫瘍です。その頻度は悪性腫瘍全体の1%以上、造血器腫瘍の約10%を占めるものと考えられています。臨床症状は多彩で、単クローン性免疫

グロブリン産生、造血障害、融解性骨病変、高カルシウム血症、腎機能障害等を認めます。

診断基準は今村の基準あるいは米国の基準を使用いたします（表1）。

表1 骨髄腫の診断基準

A. 本邦の診断基準（今村の基準, 1981）

次の診断基準の二つあるいはそれ以上を満たすもの

1. 骨髄穿刺液または骨髄生検で形質細胞が有核細胞の10%あるいはそれ以上認められ、反応性形質細胞増加を惹起しうる疾患が併存しないもの
2. 組織生検（髄外腫瘍、骨髄）で形質細胞の腫瘍性増殖像が認められるもの
3. 末梢血に500/ μ l以上の形質細胞が認められるもの
4. 血清中に多量のM成分が認められるもの
IgG型 M成分>2.0g/dl
IgA型 M成分>1.0g/dl
IgD, IgE型 M成分>0.2g/dl
5. 尿中に多量（2.0g/日）のBence Jones蛋白が認められる
6. 他に原因となる疾患がなく、血清正常免疫グロブリンがすべて明らかに減少しているもの
7. 原因不明で、骨再生像を伴わない骨粗鬆症、骨融解像あるいは病的骨折が認められるもの

B. 米国グループの診断基準

大基準

- I. 組織生検で形質細胞腫を認める
- II. 骨髄中に形質細胞を30%以上認める
- III. 血清中に多量のM蛋白量を認める
IgG型>3.5g/dl
IgA型>2.0g/dl

あるいは尿中に多量のL鎖蛋白を認める

κ あるいは λ >1.0g/日

小基準

- a. 骨髄中に形質細胞を10-30%認める
- b. 血清中のM蛋白量が小基準III以下である
- c. 骨融解病変を認める
- d. 血清正常免疫グロブリンの抑制を認める
IgM<50mg/dl
IgA<100mg/dl
IgG<600mg/dl

骨髄腫と診断するためには下記の条件（1-4）のいずれかを満たすものでなければならない

1. I+b, I+c, I+d
 2. II+b, II+c, II+d
 3. III+a, III+c, III+d
 4. a+b+c, a+b+d
-

臨床的特徴

疼痛

疼痛は脊椎圧迫骨折、骨融解病変、骨髄腫による神経根および脊髄圧迫あるいは種々の組織へのアミロイド沈着により生じます。

感染症

多発性骨髄腫では細胞性免疫と体液性免疫が障害されており、細菌、真菌、ウイルス感染症がしばしば合併します。

腎障害

腎障害は様々な原因で生じます。(1) 免疫グロブリン軽鎖、特にκ鎖が腎臓に沈着し、間質性腎炎が起こる、(2) 高カルシウム血症および高カルシウム尿症は多尿、脱水を起こす、などが挙げられます。(3) 免疫グロブリン軽鎖、特にλ鎖の尿中排泄に関連する AL アミロイドーシスの結果としてネフローゼ症候群、が起こります。

神経障害

神経障害も種々の原因で生じます。(1) 腫瘍による神経または脊髄圧迫、(2) 神経周囲または血管周囲のアミロイド沈着による多発性神経障害が起こります。

随外病変

形質細胞性白血病を起こすことがあります。その際にはリンパ節、肝脾、腎に細胞浸潤が認められます。

過粘稠症候群

発症率は多発性骨髄腫の約 10%です。症状としては疲労、脱力、皮膚や粘膜からの出血、視覚障害、頭痛および他の変動する神経学的所見が認められます。IgG 型より IgA 型骨髄腫に多く起こります。

出血傾向

出血傾向は小毛細血管での低酸素血症、血栓症、血管周囲アミロイドーシス、血管周囲アミロイドーシス沈着、後天性凝固異常症などで生じます。

血栓症

後天性のプロテイン C 欠損症あるいはループスアンチコアグラントによって凝固活性が高まるため生じます。

検査所見

一般検査

検査として血算、血液塗抹標本における赤血球連鎖形成、クレアチニン、カルシウム、LDH、β2 ミクログロブリン、蛋白免疫電気泳動、尿中 BJP、骨髄穿刺・生検が重要となります。脊椎骨、頭蓋骨、骨盤骨の X 線も重要です。

骨髄が形質細胞で占拠される結果、またエリスロポイエチン反応性低下によって貧血が生じます。血小板減少は未治療の患者ではまれです。M 蛋白によるフィブリン形成阻害、後天性凝固因子インヒビターなどによって凝固障害が起きます。

M 蛋白

多発性骨髄腫における単クローン性免疫グロブリンの頻度は IgG 型 60%、IgA 型 20%、軽鎖型 20%であり、IgM 型、IgD 型、IgE 型および混合型はまれです。また免疫グロブリンを産生しない非分泌型も少数例認められることがあります。

細胞表面抗原分析

今村の基準、米国グループの基準、両者ともに骨髄中の形質細胞の比率が重要となり、形質細胞が単ク

ローン性か否かについては言及しなくてもよいわけでは、近年、フローサイトメトリーを用いた細胞表面抗原分析の進歩により細胞表面形質によって形質細胞を単クローン性か多クローン性を判別することが可能となっております。CD19 (一般的には B リンパ球に発現)、CD56 (一般的には NK 細胞に発現) に対する抗体を使用いたします。多クローン性形質細胞は CD19 陽性 CD56 陰性であり、骨髄腫細胞のような単クローン性形質細胞の殆どが CD19 陰性 CD56 陽性 (一部 CD19 陰性 CD56 陰性、まれに CD19 陽性 CD56 陽性) となります。

M 蛋白が認められる疾患として monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) があります。これは 1) 血清中の M 蛋白の存在、2) M 蛋白量 IgG < 3.5 g/dl、IgA < 2.0 g/dl、Bence Jones 蛋白 < 1.0 g/24 時間、3) 骨髄中の形質細胞は 10% 以下、4) 骨病変はない、5) 無症状の診断基準を満たす疾患です。この疾患の約 10% が 10 年経過中に多発性骨髄腫に移行すると報告されております。MGUS で見られる形質細胞は単クローン性 (CD19 陽性 CD56 陰性) と多クローン性 (CD19 陰性 CD56 陽性) 細胞から成り立っております。このように形質細胞の表面抗原分析によって多発性骨髄腫か MGUS かを鑑別することが可能となっており、今後、多発性骨髄腫の診断に汎用されていくものと考えられます。

細胞遺伝学的検査

細胞分裂活性が低いいため、染色体解析は難しいのですが、多発性骨髄腫患者の 20~30% に核型異常があると報告されております。特異的な染色体異常は発見されておりませんが、13 番染色体の完全または部分的欠失は予後不良因子と報告されております。

病型分類

骨髄腫はその進展度より次の 3 型に分類することができます。

定型的骨髄腫

血清あるいは尿中の M 蛋白量が多く、骨髄中の骨髄腫細胞も多く、経過とともに増加していきます。

無症候性骨髄腫 (indolent myeloma)

無症状で、血清中の M 蛋白量も多くありません。貧血もあつたとしても軽度です。骨髄中の骨髄腫細胞も多くなく、また骨病変もありません。しかしながら 2~3 年で定型的骨髄腫に進展します。米国グループの診断基準で骨髄腫と診断されますが、次の項目のすべてを満たすものが当てはまります。

- 骨病変がないか、あつても限局している (3ヶ所以下)。圧迫骨折はない
- M 蛋白量 IgG < 7 g/dl
IgA < 5 g/dl
- 無症状あるいは関連する症状がない
 - Performance status > 70%
 - Hb > 10 g/dl
 - 血清 Ca 値は正常
 - 血清クレアチニン値 < 2.0 mg/dl
 - 感染症なし

くすぶり型骨髄腫 (smoldering myeloma)

無症状で、数年 (5 年以上) 非進行性です。血清中の M 蛋白量、骨髄中の骨髄腫細胞は多くなく、骨病変も認められません。米国グループの骨髄腫の診断基

準で骨髄腫、さらに無症候性骨髄腫と診断されるが、次の項目すべてを満たすものが当てはまります。

- a. 骨病変がない
- b. 骨髄中の形質細胞が30%以下

重症度（表2）

広く用いられている重症度分類として Durie & Salmon の分類¹⁾があります。この分類は貧血、血清M 蛋白量などから体内の予想される骨髄腫細胞量を指標にして病期を3つに分類しております。病期Iについては予後良好であるが、IIとIIIについては予後に差異がないことが報告されています。

予後不良因子としては Durie & Salmon による臨床病期のほか、年齢、performance status、血清アルブミン値、 β_2 ミクログロブリン、血清LDH、形態学的診断による未熟形質細胞の出現および13番染色体異常などがあります。

表2 骨髄腫の臨床病期分類

病期I	次の項目のすべてを満たすもの
1.	ヘモグロビン値 > 10 g/dl
2.	血清Ca値 正常
3.	骨X線像で正常像もしくは孤立性骨病変
4.	低M成分産生率
a.	IgG値 < 5 g/dl
b.	IgA値 < 4 g/dl
c.	尿中L鎖M成分 < 4 g/dl
病期II	病期I,IIIのいずれにも属さないもの
病期III	次の項目のうち一つ以上を示すもの
1.	Hb値 < 8.5 g/dl
2.	血清Ca値 > 12 mg/dl
3.	進行した骨融解病変（広範囲および骨折）
4.	高M成分産生率
a.	IgG値 > 7 g/dl
b.	IgA値 > 5 g/dl
c.	尿中L鎖M成分 > 12 g/dl

治療

臨床病期I期の骨髄腫・無症候性骨髄腫・くすぶり型骨髄腫

これらの症例については無治療で数年間病勢の進行を認めず、治療を控えることによる予後悪化は認められないと報告されています²⁾。

臨床病期II、IIIの骨髄腫

現在、多発性骨髄腫に対する標準的寛解導入療法はメルファラン（商品名アルケラン）、プレドニゾン併用療法（MP療法）とされております。このMP療法により完全寛解に至らないまでもM蛋白の減少が見られる症例が半数に認めますが、生存期間の延長には至らず、治療効果としては十分とは言えません。MP療法に代わる治療として種々の多剤併用療法が報告されています。MP療法と多剤併用療法の大規模比較試験においても奏効率については多剤併用療法が勝るものの生存期間では差がなかったと報告（生存期間中央値は30~40ヶ月）されており³⁾、現在においてもMP療法が標準的寛解導入療法と言えます。

欧米ではMP療法とともに標準化学療法とされてい

る治療法としてビンクリスチン（0.4 mg/body/day、24時間持続点滴、4日間）、アドリマイシン（10 mg/m²/day、24時間持続点滴、4日間）、デキサメサゾン（40 mg/body、内服または点滴、4日間あるいは4日間を3回）が施行されております（VAD療法）。VAD療法もまたMP療法との比較試験においては生存期間に差は認めなかった⁴⁾ものの、奏効率が高く、治療後早期に効果が得られ、臨床症状の速やかな改善が得られることが標準的化学療法とされている理由です。これらの標準的化学療法によって完全寛解に至った場合には維持療法に移行するのですが、多発性骨髄腫においては完全寛解が得られない場合が多く寛解導入療法を繰り返すとその治療期間が長くなり、抗癌剤の蓄積毒性（二次発癌含め）が問題となります。M蛋白量が寛解導入療法によっても変化しない場合には生存期間の延長にはつながらず⁵⁾、M蛋白量が一定になった時点で維持療法に移ることが一般的となっております。維持療法として現在欧米を中心として検討されているのが自家造血幹細胞移植および同種造血幹細胞移植です。

L-PAM 大量療法を移植前処置とした自家末梢血幹細胞移植の導入によって完全寛解率は増加、長期無病生存率の改善も得られるようになっております。しかし自家末梢血幹細胞移植を受けることができるのは60歳半ばで臓器機能の良好な患者に適応されるのが、一般的であり、MM発症のピーク年齢である65~70歳には適応されることは少ないのが現状です。自家造血幹細胞移植を行うことができた群においても長年に渡って再発が観察され、期待した治癒率の上昇は認められておりません⁶⁾。この状況を打破するための一つの方法として複数回、自家造血幹細胞移植を繰り返すことによって治癒を目指す tandem transplantation の検討が行われております。複数回（2回が中心）を施行することにより、全生存率の向上が得られております⁷⁾。

多発性骨髄腫に対する同種造血幹細胞移植については移植関連死亡が高率⁸⁾ですが、近年、移植前治療の化学療法強度を落とし、治療関連死を低下させ、高齢者にも適応となる骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植が行われるようになっております⁹⁾。これは骨髄腫を抗癌剤で治癒させるのではなく、ドナーリンパ球による抗腫瘍免疫効果による治療であり、現時点では研究的治療と言えます。

標準的寛解導入療法で奏効したとしても自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植が適応とならない場合にはインターフェロン、副腎ステロイド単独あるいは両者の併用による維持療法が施行されます。しかしながら維持療法としては確立されたエビデンスは現在のところありません。

1999年に治療抵抗性骨髄腫に対するサリドマイドの有効性に関する報告がされ¹⁰⁾、以後、各施設で追試¹¹⁾され、その有効性が確認されています。サリドマイドは睡眠剤として市販されたものの1960年代に催奇形性が明らかとなり市場から姿を消しました。1994年に血管新生が抑制されることが動物実験の結果、判明、腫瘍血管新生の抑制に働く可能性が示唆され、新しい抗癌剤として脚光を浴びるようになりました。骨髄腫は微小血管密度あるいは血管新生促進因子濃度がその重症度に相関して上昇しており、これらが

骨髄腫の進展に重要な役割を果たしていることが示唆され、サリドマイドあるいはその誘導体（サリドマイドの副作用である眠気・便秘・末梢神経障害が押さえられた CC-5013、RevimidTM）¹²⁾ の有効性が期待されております。本邦においては同薬の国内での生産。販売は中止されているが骨髄腫に対しては個人輸入という形で使用されており、その有効性の報告もなされるようになっております。

以上、簡単ですが多発性骨髄腫について書かせていただきました。当グループにおきましても骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植を治療戦略に組み込んだ治療法を進めております。また生長会府中病院では難治性骨髄腫に対する治療の試みの一つとしてサリドマイド治療を導入しております。何卒、多発性骨髄腫が疑われる症例がおられましたら、ご紹介の程、宜しく願いいたします。

受付：2004年3月23日

受理：2004年3月30日

文献

- 1) Durie BG, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**: 842~854, 1975
- 2) Hjorth M, et al.: Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I: a randomized study. Myeloma group of Western Sweden. *Eur J Haematol* **50**: 95~102, 1993
- 3) Peest D, et al.: Induction and maintenance therapy in multiple myeloma: a multicenter trial of MP versus VMCP. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1061-1067, 1988
- 4) Alexanian R, et al.: VAD-based regimens as a primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* **33**: 86~89, 1990
- 5) Belch A, et al.: A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* **16**: 593~602, 1998
- 6) Attal M, et al.: a prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* **335**: 91~97, 1996
- 7) Attal M, et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **349**: 2495~2502, 2003
- 8) Bjorkstrand BB, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: A retrospective case-matched study from the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* **88**: 4711~4718, 1996
- 9) Maloney DG, et al.: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* **102**: 3447~3454, 2003
- 10) Singhal S, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* **341**: 1565~1571, 1999
- 11) Juliusson G, et al.: Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* **109**: 89~96, 2000
- 12) Richardson PG, et al.: Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* **100**: 3063~3067, 2002