

多発性骨髄腫の最近の話題

信州大学医学部内科学第二教室血液内科

中澤英之

I はじめに

国内における最近の成人血液内科領域の特ピックスを挙げる時、多発性骨髄腫の話題を避けることはできない。10年以上前までに多発性骨髄腫について学んだ医師にとって、多発性骨髄腫と言えば「難治性」で「治療方法が極めて限られた」疾患であり、辛い臨床経験をされた医師も少なくないだろう。

現在でも多発性骨髄腫が「難治性」であることには変わりがない。図1にあるように、生存曲線は右肩下がりでありplateauがみられない¹⁾。しかし、メルファラン・プレドニゾン併用(MP)療法とビンクリスチン・ドキソルビシン・デキサメサゾン併用(VAD)療法しか存在しなかった10数年前と異なり、過去3年間でさまざまな治療方法が保険診療で使えるようになり、図1の曲線も少しずつ上向きになってきている。

また、近年のNGS解析によって、多発性骨髄腫の悪性腫瘍としての特殊性の理解も進み、臨床判断への応用が検討されつつある。多発性骨髄腫は、現在もなお「難治性」ではあるが、将来性が期待される疾患の一つとして、注目をされてきている。

II 多発性骨髄腫とは

多発性骨髄腫は、形質細胞が腫瘍性に増殖し、単クローン性免疫グロブリン血症、高カルシウム血症、貧血、腎障害、病的骨折、易感染性などの臨床像を呈する疾患である。国内の推定罹患率は5.4人/10万人で男性にやや多く、診断年齢の中央値は66歳、罹患率・死亡率ともに高齢になるほど悪化する点は、他の悪性腫瘍と同様である。

多発性骨髄腫にはMGUS(意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症)という前癌病変がある。

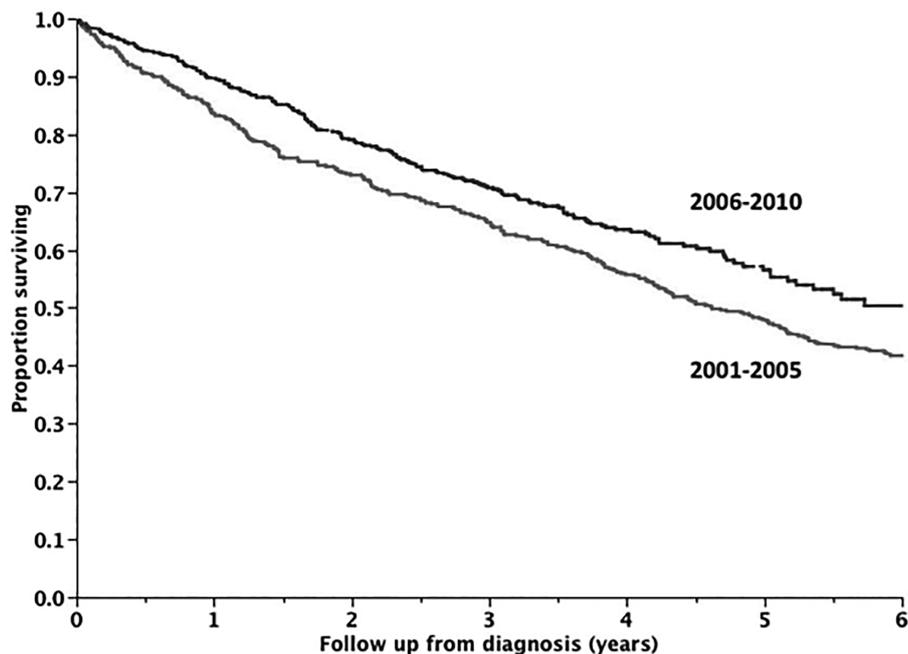


図1 診断年と全生存率
多発性骨髄腫の治療成績は経時的に改善してきている。

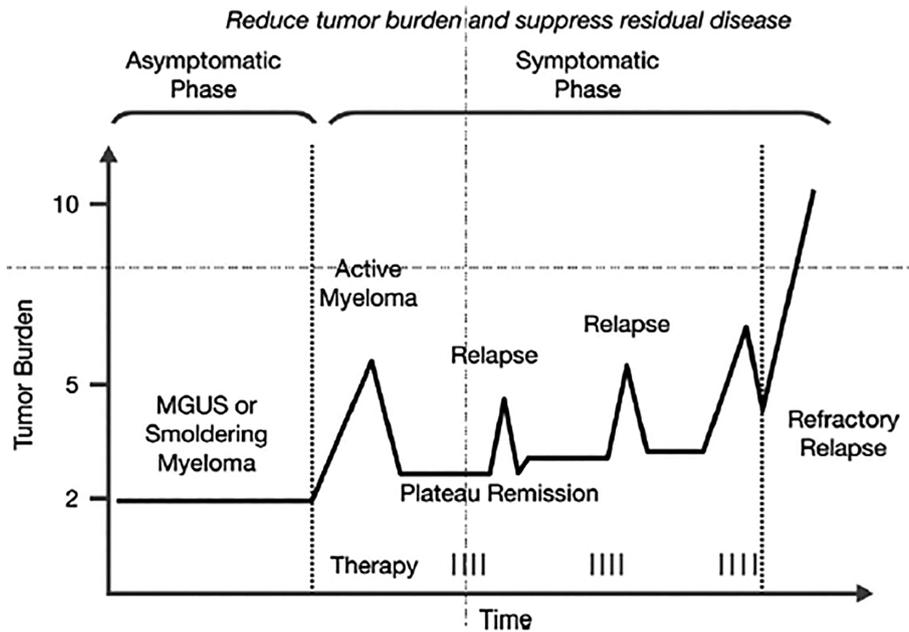


図2 治療経過の1例
多発性骨髄腫の治療は短距離競走ではなくマラソンに例えられる。

MGUS が進行すると、臓器障害を生じていない初期の多発性骨髄腫である無症候性多発性骨髄腫（SMM）を経て、治療を要する症候性多発性骨髄腫（MM）となる。MGUS と SMM は治療適応がないため、診断時にしっかりと区別することが重要とされる。しかし、一旦 MM となると、治療と再燃を繰り返すことを余儀なくされ、その治療は短距離競走と言うよりマラソンに例えられる（図2）²⁾。

III ‘linear evolution’ vs ‘non-linear branching evolution’³⁾

多発性骨髄腫は、治療を繰り返す過程でしばしば治療抵抗性を示し、根治する症例は極めて稀であるが、近年、多発性骨髄腫の難治性・治療抵抗性を裏付ける遺伝子解析結果が明らかになってきた。

かつて、MGUS → SMM → MM → 治療抵抗性 MM → 形質細胞性白血病というように、形質細胞性腫瘍の表現系が増悪・進行する背景には、複数の遺伝子変異が経時的に蓄積しているという多段階の直線的モデルが想定されていた。しかし、NGS の解析によって、多発性骨髄腫には腫瘍細胞の遺伝的多様性が診断時から存在することが明らかになり（図3）、その増悪は直線的ではなく、遺伝的多様性を保ちつつ枝分かれ的に進展する様子が明らかになった。すなわち、治療の過程あるいは治療そのものの圧力によって、異

なるクローンが交互に交代するがごとく増殖の優位性を得て多数派（メジャー）なクローンとして現れるのである。この non-linear branching evolution model は、まさに、難治性・治療抵抗性を繰り返し、根治することが稀である臨床現場での経験にじっくりいく概念である。

それでは、われわれ血液内科医は、この変幻自在な多発性骨髄腫のクローンに対して何ができるのだろうか。

IV 自家末梢血幹細胞移植

治療による深い奏功が無増悪生存期間（PFS）をもたらすため、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法（自家移植）は、20年前から MM 治療の中心に位置付けられている。65～70歳が適応年齢上限で、重篤な臓器障害がなく大量化学療法に耐えうると判断される必要があるため、適応患者は限られているものの、その有効性は欧米における複数の臨床研究で明らかにされている。下記に紹介する新規薬剤の登場後も、同様の移植 vs 非移植の比較検討がなされており、一部は中間解析のみではあるが、upfront の自家移植の優位性は変わっていない。

初発患者の治療計画においては、まず自家移植の適応を見極め、より多くの患者に治療選択として提案することが重要である。しかし深い奏功が全生存期間

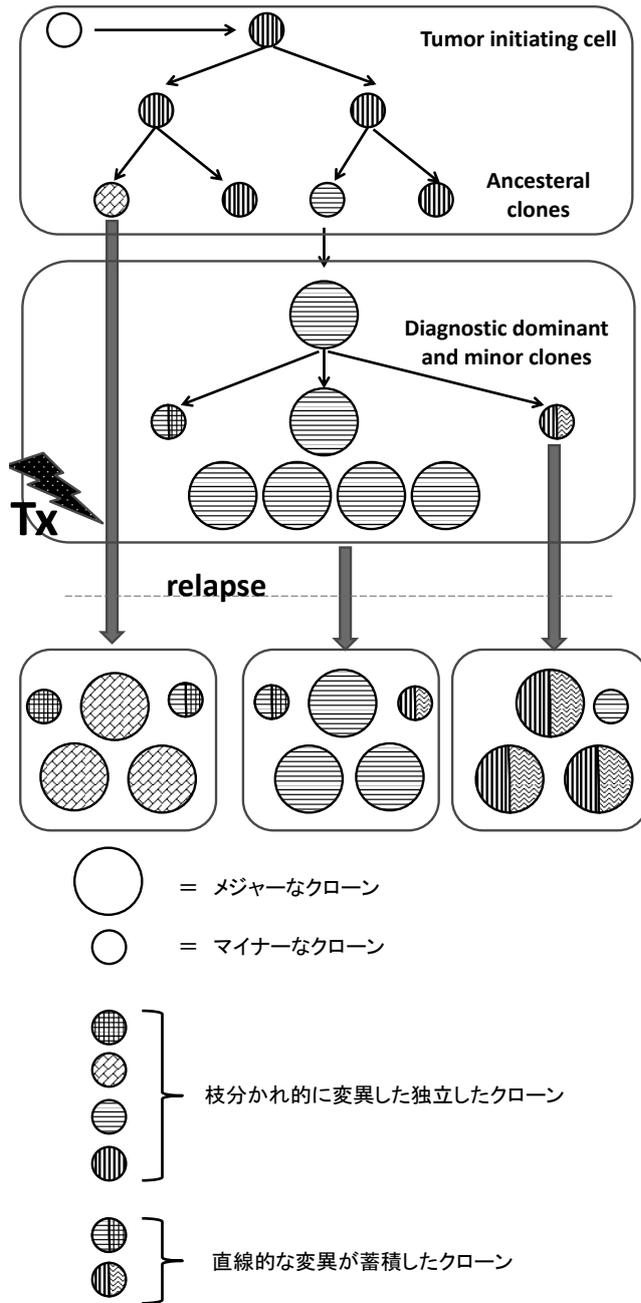


図3 治療抵抗性の遺伝子的背景

多発性骨髄腫は診断時から遺伝的多様性があり、枝分か裂的に変異したクローンが交互に増殖優位性を獲得してメジャーなクローンとなって臨床的に再発する（文献3から筆者改変）。

(OS) の延長には必ずしもつながらない可能性があり、今後の長期的観察期間を経た解析結果が待たれる。

V 新規薬剤の導入

新規薬剤の登場によってより深い奏功が達成され、PFS と OS の改善が得られるようになった。複数の新規薬剤を用いたさまざまな併用プロトコールが比較検

討され、より少ない副作用で深い奏功と高い生存率を目指した治療法の開発が進んできている。

1. プロテアゾーム阻害剤 (PI) : 細胞内異常タンパク質の分解をする20S プロテアゾームのβサブユニットに可逆的・非可逆的に結合し、小胞体ストレスを介して腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する薬剤で、第1世代のボルテゾミブと第2世代であるカルフィルゾミブとイグザゾミブがある。ステロイドあるいはIMiDsとの併用で高い奏功率が知られ、末梢神経障害、心筋障害、消化器症状などに注意を要する。

2. 免疫調節薬 (IMiDs) : 直接的な抗腫瘍効果のみならず、抗腫瘍免疫活性化と骨髄微小環境への制御効果が知られ、サリドマイドの誘導体であるレナリドミドは他の薬剤と最も多く併用される多発性骨髄腫治療のプラットフォーム的な位置を占めている。第3世代とも言えるボマリドミドも強力なT細胞活性化作用が知られ、海外では多剤併用療法の中心的な位置を占めつつあり、今後の国内での展開が期待される薬剤の一つである。

3. モノクローナル抗体 (moAbs) : 多発性骨髄腫の標的抗原としてSLAMF7とCD38が臨床応用されている。エロツズマブは9割以上の多発性骨髄腫細胞の細胞膜に強発現している蛋白SLAMF7を標的としたヒト化IgG1 moAbであり抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性を介して抗腫瘍効果を発揮する。ダラツズマブは同様にCD38に対するmoAbであり、ADCC活性や補体依存性細胞障害 (CDC) 活性などを介して強力な抗腫瘍効果を発揮する。いずれもIMiDsなどと併用する。

4. ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 : 腫瘍細胞において、ヒストンアセチル化酵素 (HAT) とHDACはDNA制御機序の重要な位置を占めている。HDACは腫瘍組織において過剰発現し、特に血液悪性腫瘍ではHDAC class I と class IIが過剰発現している。パノビノスタットはHDAC class I, II, IVを阻害し抗腫瘍効果をもたらす。PIとの併用でその効果が增强することが知られている。

VI non-linear branching evolution を踏まえた治療戦略

遺伝的多様性を有する腫瘍であることを踏まえ、次の四つの点を意識して治療計画を立てることが重要である³⁾。

1. 直列ではなく並列の治療：メジャーなクローンのみでなく少数派（マイナー）なクローンを意識した治療が必要であり、異なる薬剤を時間的に直列に用いるのではなく、併用投与することが治療の基本的姿勢になる。

2. 「中途半端な」治療を避ける：化学療法に比較的抵抗性を有するクローンを選択的に増殖させないためにしっかり治療をすることが重要である。しかし、高齢者が多い疾患でもあり、治療強度について症例毎の検討が必要であることは言うまでもない。

3. mutagenic drug の功罪を意識する：アントラサイクリンは DNA ダメージを介して新規のクローンを誘導する mutagenic drug の 1 例である。新規に異常クローンを誘導する可能性があるため、注意を要するだろう。

4. 再治療の有効性：過去の治療によって一旦マイナーなクローンになった細胞が、治療経過中に再び増殖優位性を獲得してメジャーなクローンとなる場合がある。つまり過去の化学療法の再投与が効くことがある。

VII 化学療法以外の治療方法の開発

1. 同種造血幹細胞移植（同種移植）の位置づけ：移植片対骨髄腫効果（graft versus myeloma effect）という同種免疫効果による治療の可能性が期待される治療である。その一方で、同種移植には高い治療関連死亡率が伴うこと、自家移植との前向きな比較検討が乏しいこと、新規薬剤による一般的な奏効率改善もあり、同種移植の位置づけはまだ不明である。しかしながら、同種移植が奏功する患者も存在することは国内外から報告されており⁴⁾、移植関連毒性を弱める移植方法の開発が望まれる。

2. car T 療法：2017年にB-リンパ芽球性白血病と非ホジキンリンパ腫に対する CD19 Car T 療法が FDA で承認されて以来、MM における応用が模索されている。標的抗原として CD70, CD56, CD44v6, SLAMF7, CD38, CD138, kappa light chain, CD19, BCMA が一部臨床試験で検討されている⁵⁾。国内でもリンパ系腫瘍を対象とした臨床試験が計画されており、今後の発展が期待される。

VIII 最後 に

多発性骨髄腫の病態の遺伝学的理解と治療方法の進歩によって、患者の診療環境は大きく変わりつつある。これらの進歩が将来にわたって奏効率の向上と生存率の改善をもたらすことを願ってやまない。

謝辞 信州大学医学部保健学科 石田文宏先生にご指導いただきました。

文 献

- 1) Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, RajKumar SV: Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28: 1122-1128, 2014
- 2) Borrello I: Can we change the disease biology of multiple myeloma? *Leuk Res* 36 Suppl 1: S3-12, 2012
- 3) Bahlis NJ: Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood* 120: 927-928, 2012
- 4) Kawamura K, Tsukada N, Kanda Y, Ikeda T, Yoshida A, Ueda Y, Ishida T, Suzuki K, Murakami H: The Role of Allogeneic Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Study from the Japanese Society of Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 24: 1392-1398, 2018
- 5) Danhof S, Hudecek M, Smith EL: CARs and other T cell therapies for MM: The clinical experience. *Best Pract Res Clin Haematol* 31: 147-157, 2018