



皆様、京都第二赤十字病院 血液内科の魚嶋 伸彦（うおしま のぶひこ）です。

当院の血液内科の特徴は、血液専門医 6 名、移植認定医 4 名、がん薬物療法専門医 1 名が在籍し、造血器腫瘍をはじめとするすべての血液疾患に迅速に対応可能であることです。また造血幹細胞移植、多施設臨床試験や新薬治験に積極的に取り組んでおり、最先端の医療を提供することを目標としています。一方で高齢者血液疾患に対してもその QOL を損なわない医療を提供することを心がけています。

今回は、近年高齢化社会を迎え増加傾向にあり、かつ治療の進歩が著しい多発性骨髄腫の早期発見について紹介します。

はじめに

本日は、高齢者社会を迎え増加傾向にある多発性骨髄腫についてその早期発見のポイントと最近の治療についてご紹介いたします。診断のポイントを地域の先生方と共有し、少しでも多くの患者さんを早期に診断し、患者さんに合った治療を当院から提供し、患者さんの QOL 改善に取り組みたいと考えています。

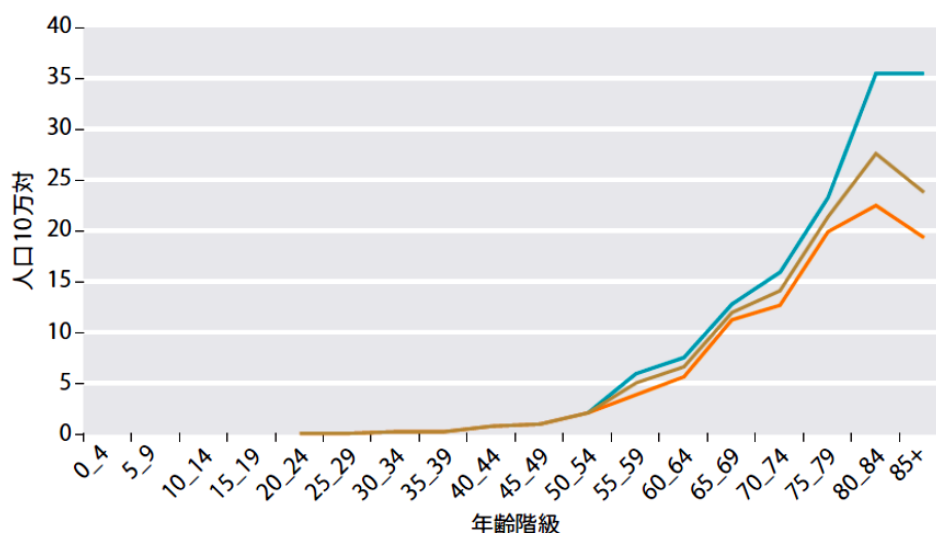
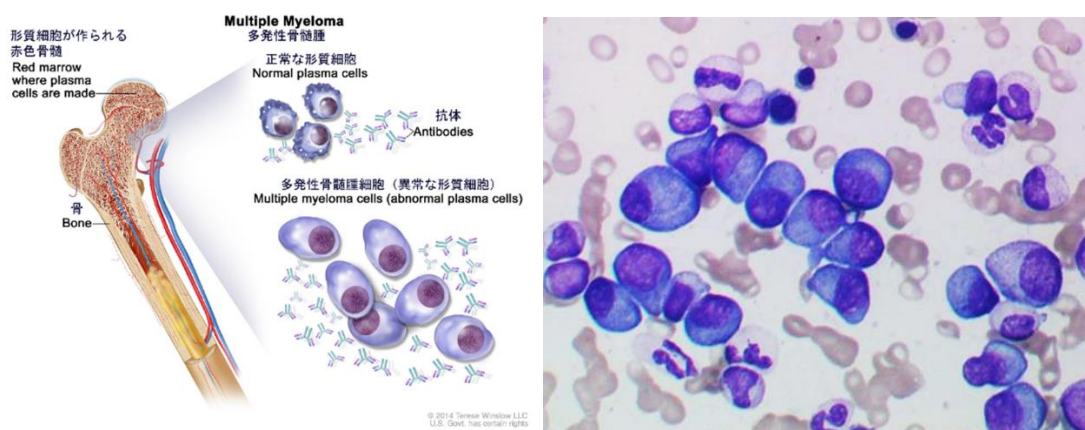


図 1：がん情報サービス：がん登録・統計

いつ多発性骨髄腫を疑うか（表 1，図 2）

多発性骨髄腫は、10 万人当たり 0.81～4.8 人の年齢調整罹患率を示す比較的稀な疾患ではありますが、造血器腫瘍の中では悪性リンパ腫に次いで多く、年齢が高くなるに従い増加することから、高齢化社会を迎えた現在においては重要な疾患であります。

まずどのような時に多発性骨髄腫を疑うのかというところから始めさせていただきたいと思います。多発性骨髄腫はご存知のように形質細胞の腫瘍であり、腫瘍細胞が骨髄で増殖することから、貧血など造血障害を起こします。また、過剰な種類の免疫グロブリン（モノクローナル蛋白）を産生することから、グロブリン分画の増加、尿蛋白の増加（ベンスジョーンズ蛋白）をきたします。さらに破骨細胞刺激因子を産生することにより、骨融解が進行し、病的骨折をきたします。診断にいたるきっかけはこの病的骨折が多く、長く続く腰痛などがあり、おかしい！を思っていたいたかかりつけ医の先生方が血液検査でグロブリンの上昇、M 蛋白の検出に気づいていただき紹介していただくことが多いのです。

表 1：多発性骨髄腫早期発見につながる症状・検査所見

腰が痛い！～それ骨髄腫かも～ -多発性骨髄腫を早期発見する-

多発性骨髄腫の症状

- ✓ 腰痛、骨痛 ⇒ 骨融解
- ✓ 息切れ、動悸 ⇒ 骨髄中での形質細胞の増加

検査所見

- ✓ 貧血 ⇒ 骨髄中での形質細胞の増加
- ✓ 総蛋白高値 ⇒ 高グロブリン血症
- ✓ 総蛋白高値とアルブミン低値 ⇒ 高グロブリン血症
- ✓ 総蛋白低値＋尿検査（蛋白定性陰性・定量陽性）⇒ ベンスジョーンズ型骨髄腫
- ✓ 尿検査：蛋白定性陰性・定量陽性 ⇒ 尿中ベンスジョーンズ蛋白
- ✓ 高カルシウム血症 ⇒ 骨融解



上記のような所見があれば、是非以下の検査を施行してください
免疫グロブリン定量、血清蛋白分画もしくは尿ベンスジョーンズ蛋白検査

骨髄腫を疑う検査所見は？

まずは、貧血の存在です。さらに総蛋白が年齢に反して高く、よく見るとアルブミン値は低くグロブリンが高いことによることに気づくことが診断にきっかけになります。そのような例には血清蛋白分画（図 3）や免疫グロブリン定量検査を出していただき、M 蛋白が検出されると診断にいたります。さらに疾患が進行すると高カルシウム血症や腎機能障害が発生します。

また、ベンスジョーンズ型では、血清中に M 蛋白は検出されず、かつ正常免疫グロブリンが抑制され、

総蛋白もグロブリンも低値を示します。総蛋白が低いのにアルブミンが保たれている時、ペンスジョーンズ型骨髄腫を疑うことになります。その場合、次に尿蛋白を定性検査と定量検査の両方で提出していただきます。するとペンスジョーンズ蛋白は定性では陰性で、定量検査でのみ陽性となります。この結果がさらにペンスジョーンズ型骨髄腫を疑うポイントとなります。疑えば、尿蛋白分画（図 4）、尿ペンスジョーンズ蛋白定性検査を提出していただければ診断にいたります。なお、骨髄腫でアミロイドーシスなどを合併すればアルブミン尿が陽性となる場合もあります。

図 2：多発性骨髄腫の病態と検査所見

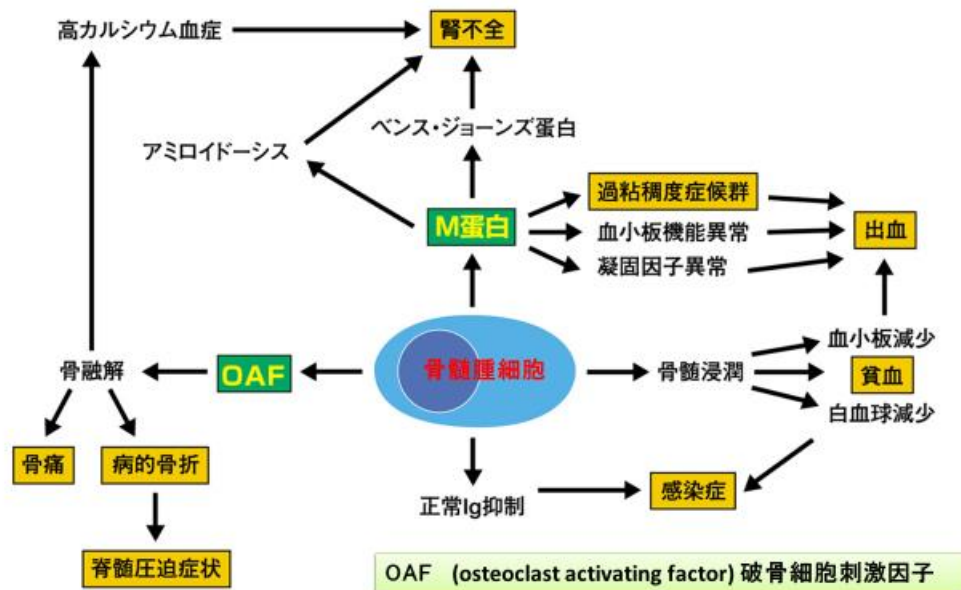


図 3：血清蛋白電気泳動法（蛋白分画）

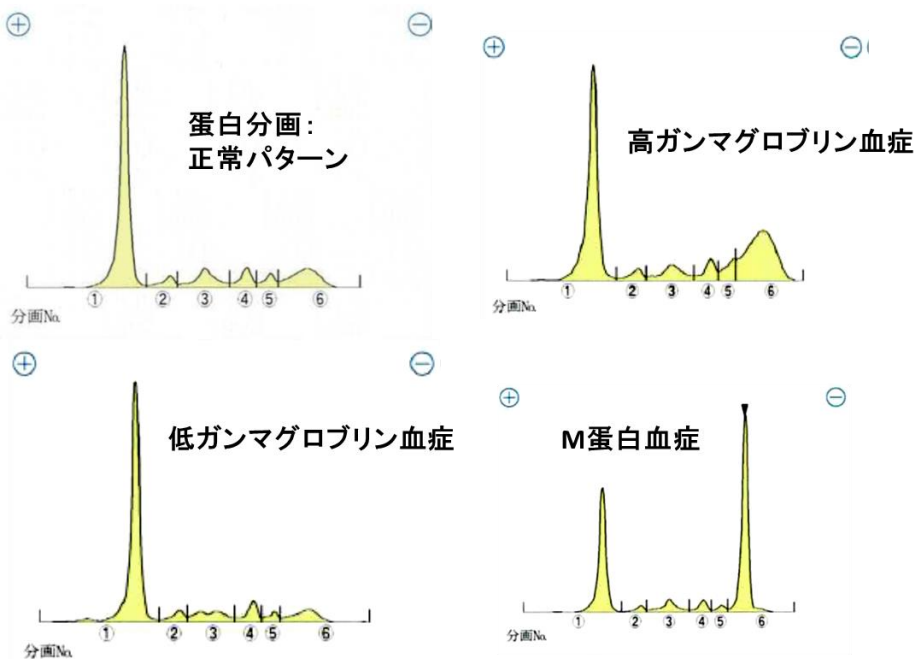


図4：尿蛋白分画

尿蛋白分画

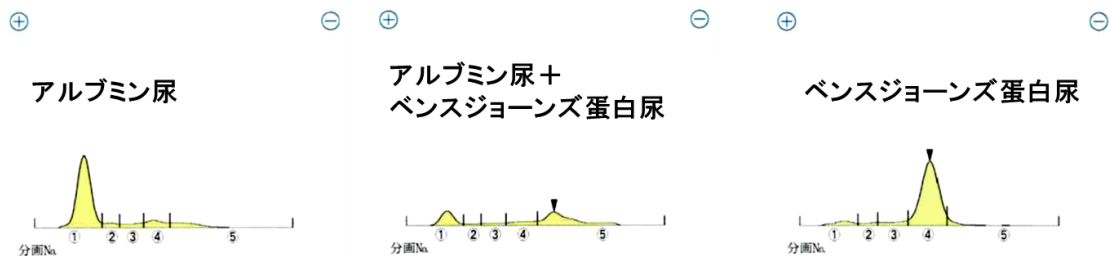
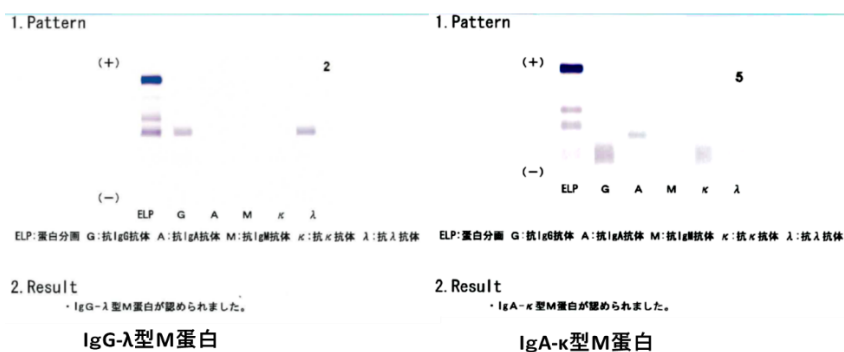


図5：免疫固定法

免疫固定法（血清）



免疫固定法（尿）

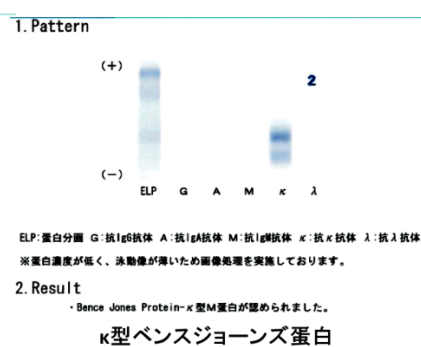


図6：骨髓検査

検査法	確認する項目
骨髓検査	骨髓腫細胞の有無、比率 骨髓腫細胞の形態分類 骨髓腫細胞の染色体異常の有無 その他の細胞の異形成の有無（骨髓異形成症候群の併発が時に認められる）

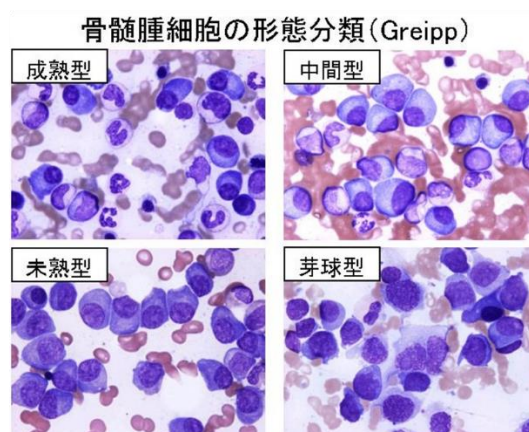
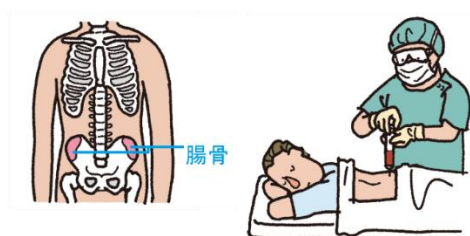
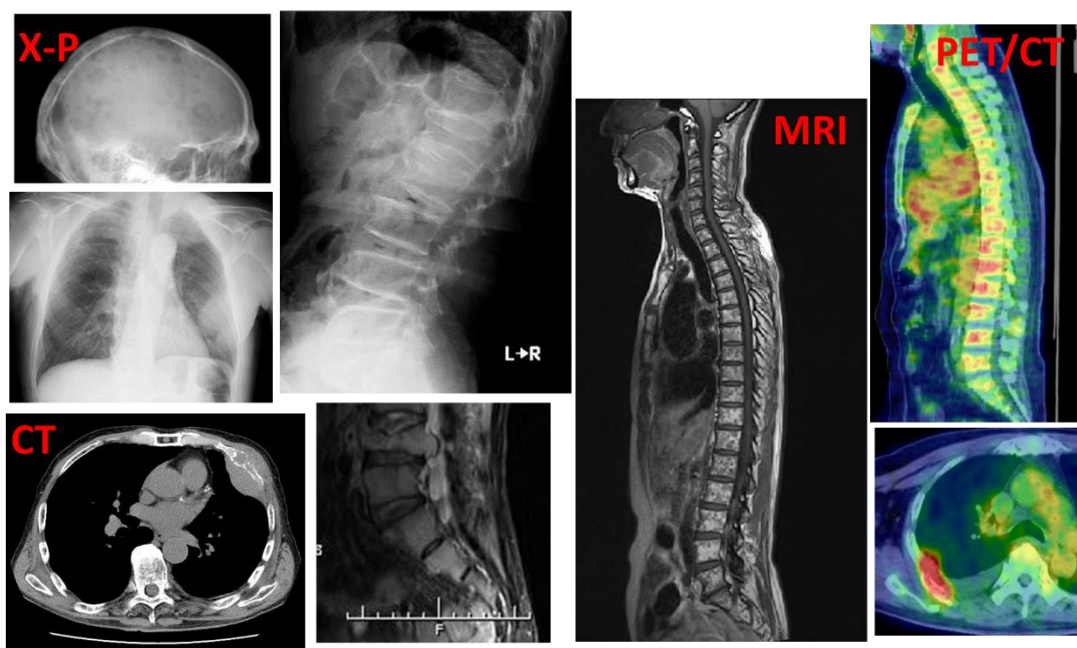


図 7：画像診断



3) 確定診断の方法は？

少しでも疑いがあれば当科にご紹介ください。

まず免疫固定法（図 5）で M 蛋白を確定し、次に骨髄検査（図 6）を実施、異常形質細胞の有無を確認し迅速に確定診断を行います。骨髄検査は当院ではいつでも実施可能で当日に結果が判明します。さらに染色体検査や FISH 検査、表面マーカー検査を実施し、病期や予後の判定を行います。また CT 検査、MRI 検査および PET/CT 検査で骨病変の有無を検索し、速やかに対策を講じます（図 7）。

表 2：骨髄腫の種類

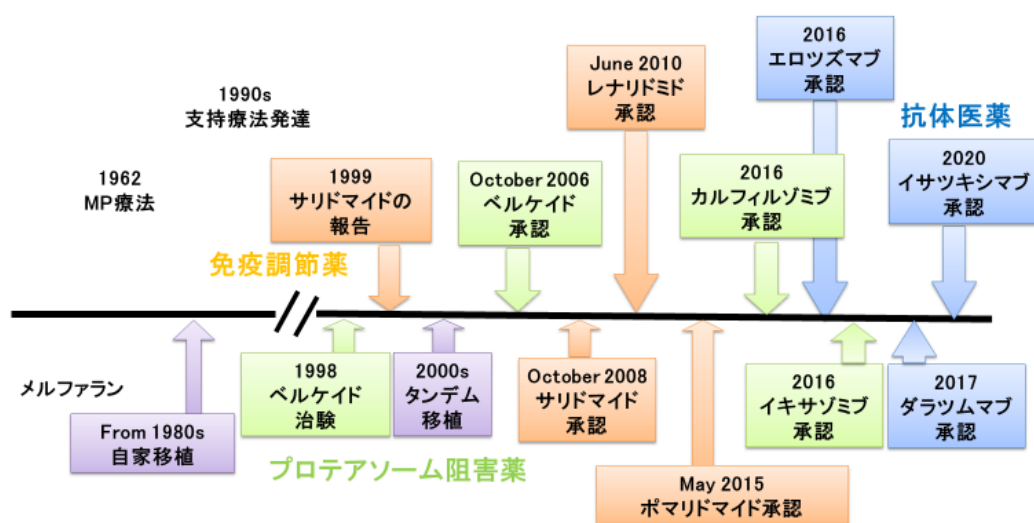
名称	特徴	治療法
意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)	少量のM蛋白あり(3g/dL未満) 骨髄腫細胞の増加なし(10%未満)	経過観察
無症候性・くすぶり型骨髄腫	M蛋白(3g/dL以上) 骨髄腫細胞(10%以上) 骨髄腫の症状なし	経過観察
症候性多発性骨髄腫	骨髄腫の症状あり	化学療法
非分泌型骨髄腫	M蛋白が検出されない	化学療法
骨の孤立性形質細胞腫	骨に1か所の腫瘍塊ができる	放射線療法
髄外性形質細胞腫	骨以外の臓器に腫瘍塊ができる	放射線療法 化学療法
形質細胞性白血病	血液中に骨髄腫細胞が出現する	化学療法

診断後は？

治療が必要な症候性骨髄腫と診断されれば、入院の上化学療法を実施します。現在は 80 歳以上の高齢者であっても安全に治療ができる方法が多く開発されています。よって治療に年齢制限はありません。患者さんの全身状態や認知機能を鑑みて治療方針を決定します。

まだ、治療が必要のない MGUS やくすぶり型骨髄腫と診断された場合は、かかりつけ医様とともに厳重に経過します。何故なら MGUS から年 1% の比率でくすぶり型骨髄腫へ、くすぶり型骨髄腫から年 10% の確率で症候性骨髄腫に移行するとされているからです。なお、症候性骨髄腫以降以前の早期治療介入は予後の完全には結び付かないとされています（表 2）。

図 7：骨髄腫治療の進歩（新規薬剤の導入）



化学療法の進歩

多発性骨髄腫は、未だ治癒困難な疾患であることに変わりはないのですが、最近の 10 年で、免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬など有望な治療薬が次々と開発され（図 7）、明らかに患者さんの生存期間は延長しています（図 8,9,10）。私が血液内科の指導を受けた研修医時代とは隔世の感があります。

現在、65~70 歳以下の患者さんにはボルテゾミブ（ベルケイD）+レナリDミD（レブラミD）+デカドロン（VRD）療法にて寛解導入を図り、その後自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行い、さらに地固め療法および維持療法を施行し、できるだけ長期の寛解維持を目指します。70 歳以上の患者さんにはタラツムマブ（ダラザレックス）+レナリDミD（レブラミD）+デカドロン（DRd）療法、ボルテゾミブ（ベルケイD）+デカドロン（Bd）療法、減量した VRD 療法またはレナリDミD（レブラミD）+デカドロン（Rd）療法などの治療を開始し、維持療法を行います。また治療抵抗例にはカルフィルゾミブ（カイプロリス）+レナリDミD+デカドロン（KRd）療法、ポマリDマイD（ポマリスト）+デカドロン（Pom-DEX）療法またはタラツムマブ（ダラザレックス）、イサツキシマブ（サークリサ）やエロツ

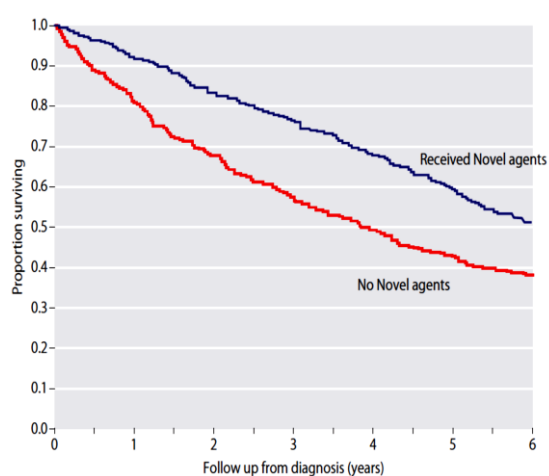
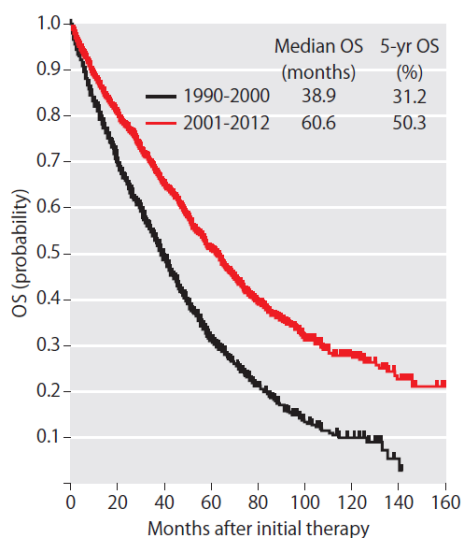
ズマブ（エムプリシティ）などの抗体医薬併用療法などの救済治療を行います。

また、これらの治療は導入期を除いて多くが外来で実施可能です。患者さんは多少の併発症があっても長期にわたり QOL を維持した生活を送ってられます。

当院では新規薬剤を迅速に導入し、最新の化学療法を患者さんに提供してします。また、京都府立医大や大阪大学とも連携し新規薬剤の治験に患者さんをご紹介しますこともあります。また関西骨髄腫フォーラムという多施設共同研究グループに参加し、骨髄腫の治療成績向上のための臨床研究にも積極的に参加しています。

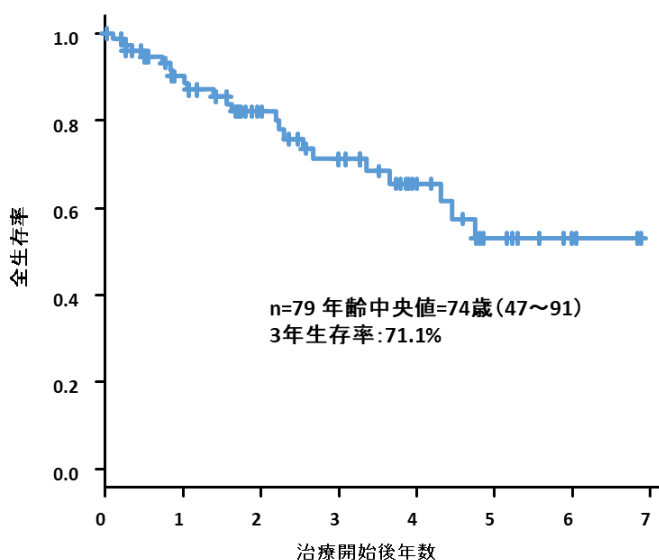
図 8：本邦の骨髄腫患者の全生存率

図 9：米国 Mayo Clinic の新規薬剤使用有無別全生存



Ozaki S, et al : Blood Cancer J 5 : e349, 2015 Kumar SK, et al : Leukemia 28 : 1122-1128, 2014

図 10：当科の症候性骨髄腫治療成績（2014 年～2021 年）



| さいごに

多発性骨髄腫の治療は急速に進歩しています。少しでも早く診断し、有効な治療を提供したいと考えています。少しでも疑いがあれば遠慮なくご紹介ください。よろしくお願いいたします。

ご紹介ください

- 腰が痛い患者さん
- 総蛋白が多い患者さん
- グロブリンが多い患者さん
- グロブリンが少ない患者さん
- 尿蛋白定量で尿蛋白陽性の患者さん

以上のような患者さんがおられましたら
是非ご紹介ください。
まずは診断をさせていただきます。