

多

発

性

骨

髄

腫

(MM)

について知りたいあなたに

多発性骨髄腫 (MM) の治療を受けられる 患者様とご家族の方へ

多発性骨髄腫 (MM) はいまだに治癒が期待できない血液がんですが、21世紀となり新規薬剤が使用できるようになり、外来通院を中心とした治療により長期間病気をコントロールできるようになりました。

新規薬剤の1つである免疫調整薬「レナリドミド」は、臨床試験におけるエビデンスだけでなく、若い患者さん、高齢の患者さん、治療を受けたことがない患者さん、すでに治療歴がある患者さんにおいて、全世界で広く使用されており、通常診療においても豊富な実績があります。

「レナリドミド」は免疫活性効果が期待されておりますので、治療を継続することが重要です。

しかし、患者さんによっては副作用が出現することもありますので、主治医の先生とよく相談して「レナリドミド」治療を継続してください。

1人1人の患者さんが、毎日を楽しく過ごせるように、「レナリドミド」と共に僕たちも尽力いたします。

一緒にがんばりましょう。

監修 東京慈恵会医科大学
腫瘍・血液内科
鈴木 一史

もくじ

多発性骨髄腫ってどんな病気？

P.03

形質細胞の働き

P.04

多発性骨髄腫の症状について

P.05

多発性骨髄腫の診断と必要な検査について

P.06

多発性骨髄腫の種類と進行度(ステージ)について

P.08

どのような治療が行われますか？

P.09

治療はいつから始めるのでしょうか？

P.10

治療で使われる薬について

P.14

再発について

P.15

生活上の注意

P.16

日誌をつけましょう

P.18

多発性骨髄腫ってどんな病気？

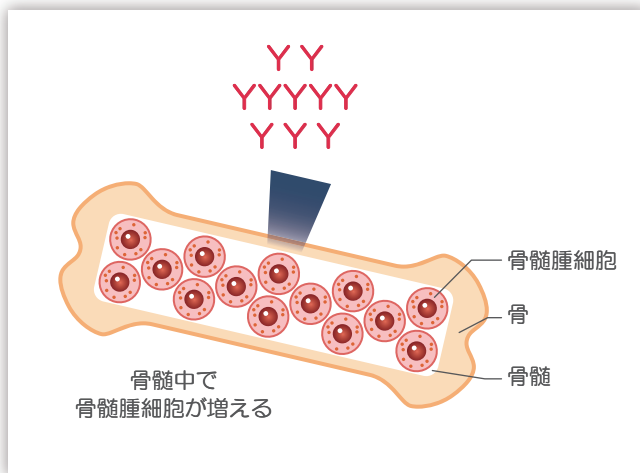
多発性骨髄腫は血液がんの一種です。

本来、ウイルスや細菌など体内に入ってきた異物から身を守る抗体をつくる形質細胞(▶4ページ)に異常が起こりがん化した病気です。

異常な形質細胞(骨髄腫細胞)は体のあちこち(多発性)に増殖し、体を守る機能を持たない抗体(M蛋白)を増やします。

また、血液細胞をつくっている骨髄の中が骨髄腫細胞でいっぱいになり正常な血液細胞が作られなくなったり、骨に異常がおこったり、M蛋白が腎臓に根詰まりして腎障害を起こすことがあります。

多発性骨髄腫は1年間で10万人あたり5~6人発症します。50歳ごろから加齢に伴って増加します。

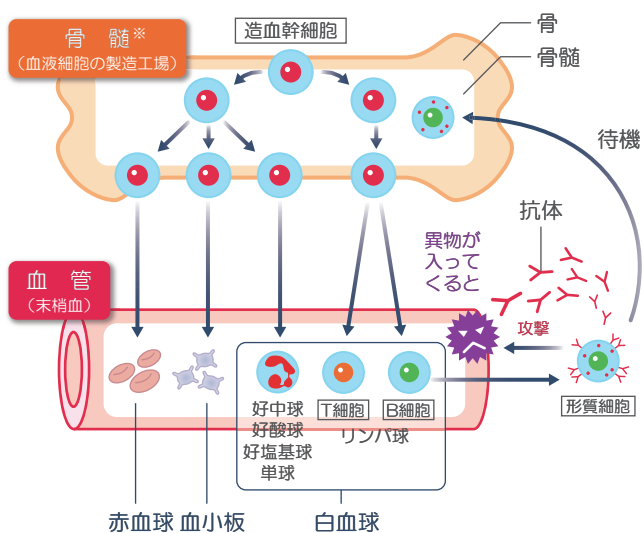


形質細胞のはたらき

血液細胞のリンパ球の中には免疫を司るT細胞とB細胞があり、B細胞は体内の異物が発現する抗原を見つけると形質細胞に変わります。

形質細胞は、抗体（免疫グロブリン）をつかってウイルスや細菌などの異物を攻撃し感染や病気から体を守っているのです。

イメージ図



※ 骨髓：骨の中心にあり、血液細胞（赤血球・白血球・血小板）をつくる工場のようなはたらきをしています。

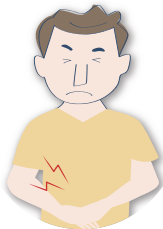
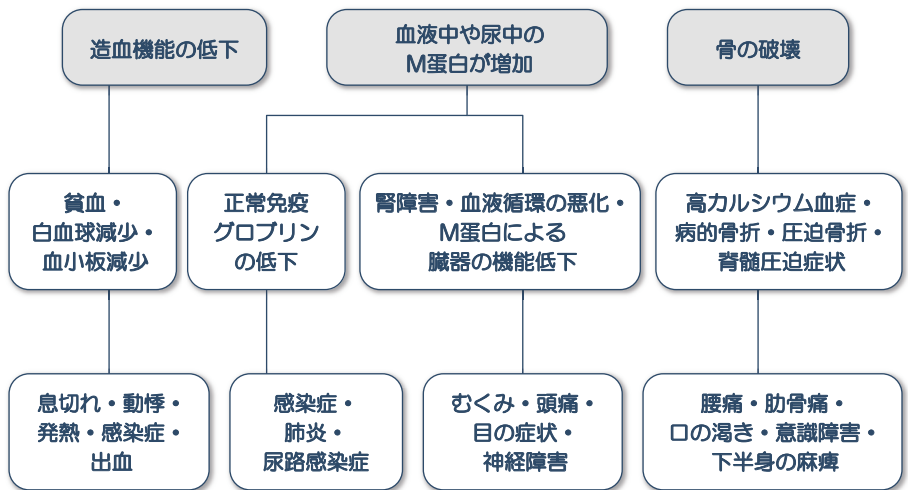
すべての血液細胞のもとになる造血幹細胞から、骨髓中でいくつもの細胞に枝分かれ（分化）し、最終的に成熟して、白血球、赤血球あるいは血小板となって血液中に放出されます。

多発性骨髄腫の症状について

症状は患者さんによって異なります。

正常な血液細胞をつくる造血機能が低下したり、血液中や尿中にM蛋白が増加し腎障害を起こしたり、骨髄腫細胞によって骨を壊す破骨細胞を活性化することで骨痛が起こります。

それらからおこる自覚症状は次のようなものがあります。



多発性骨髄腫の診断と必要な検査について

多発性骨髄腫かどうかは、
診察、血液検査、尿検査、画像診断（骨レントゲン、CT、MRI、
PET/CTなど）骨髄検査で総合的に診断します。

- **血液検査**：血液細胞（赤血球、白血球、血小板）の数、ヘモグロビン値、M蛋白やそのほかの蛋白の有無と量、腎機能（クレアチニン、推定糸球体濾過量）、カルシウム、 β_2 ミクログロブリン、アルブミンの量、血清遊離軽鎖（FLC）などを調べます。
- **尿検査**：尿中へのM蛋白の排出量を調べます。

血清遊離軽鎖（FLC）：

血液中に遊離して浮遊している軽鎖のこと。

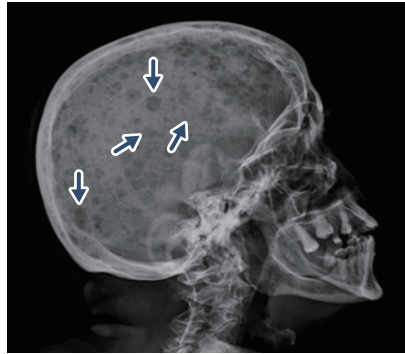
形質細胞から血液中に分泌される免疫グロブリン（抗体）は軽鎖と重鎖で構成されますが、軽鎖は重鎖より多く分泌されるため、重鎖と結合していない軽鎖が浮遊しています。

骨髄腫細胞は κ （カッパ）と λ （ラムダ）鎖のどちらかの軽鎖を分泌します。

FLCや、異常な遊離軽鎖の割合を示す κ 鎖と λ 鎖の比（ κ/λ 比）は、骨髄腫のタイプや進行リスク、治療の効果、再発の兆候などを見るために用いられます。



- パンチアウト像
レントゲンにて特徴的な
抜き打ち像が見られる。

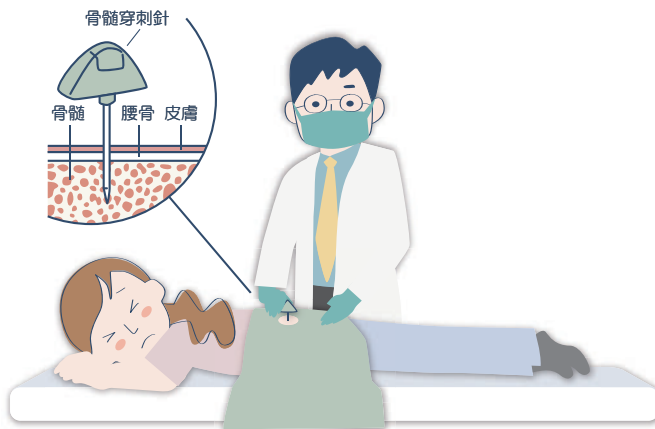


Di Giuliano F. et al. *Neuroradiology* (2020) 62:905-923.

確定診断のためには、骨髄検査（骨髄穿刺、骨髄生検）が重要です。
採取した骨髄液や組織を顕微鏡でみて、骨髄腫細胞の有無や、形、
割合を調べます。

骨髄以外の場所が腫れている時は、その部分の組織を取って
骨髄腫細胞の有無を確認します。

骨髄液を解析して染色体の異常の有無をみる染色体検査で、
悪性度が高く進行が速いタイプなのかどうかを調べます。



多発性骨髄腫の種類と進行度(ステージ)について

多発性骨髄腫は、M蛋白の量、骨髄中の形質細胞の割合、臓器障害の有無などで分類されます。

大きくは意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、無症候性骨髄腫(くすぶり型)、症候性骨髄腫の3つのタイプに分けられます。

MGUSと無症候性骨髄腫は、血液中にM蛋白、骨髄中に形質細胞がみられるものの、症状や臓器障害がない状態で、関連疾患として一般的に治療をする必要がない状態です。

M蛋白はみられないもののような症状がみられる非分泌型骨髄腫、骨やそれ以外の組織に骨髄腫細胞の塊がある孤立性形質細胞腫があります。

末梢血中に骨髄腫細胞があると形質細胞性白血病に分類されます。

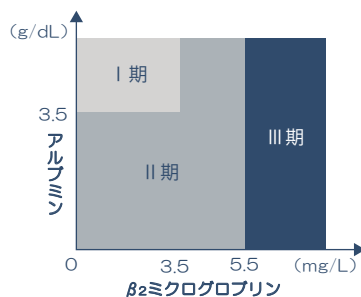
タイプ	M蛋白	骨髄中の形質細胞	臓器障害
意義不明のM蛋白血症(MGUS)	3g/dL未満	10%未満	なし
無症候性骨髄腫(くすぶり型)	3g/dL以上	10%以上	あり
症候性骨髄腫	あり	10%以上	あり
非分泌型骨髄腫	なし	10%以上	あり
孤立性形質細胞腫		10%未満	1か所に骨髄腫細胞の塊
形質細胞性白血病	あり	血液中にも2,000/ μ L超	あり

「多発性骨髄腫の診察指針(第5版)」日本骨髄学会編(文光堂)を参考に作成

病気の進行度は、血清中のアルブミンと β_2 ミクログロブリンの数値によってI～IIIまで3段階の病期で分類します。数字が大きいほど病気が進行した状態です。

最近では、これに染色体異常を追加した改訂版国際病期分類による病期が用いられることがあります。

今後の見通しを知るため病気のタイプや病期を把握しておくことが重要です。

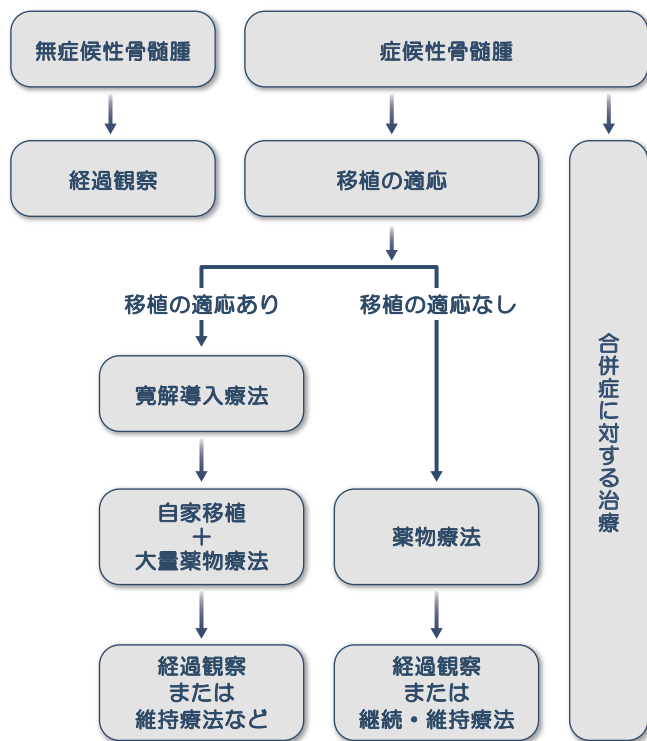


「造血器腫瘍診察ガイドライン2023年版」日本血液学会編(金原出版)を参考に作成

どのような治療が行われますか？

65歳以下で、感染症や肝障害、腎障害、心臓や肺の機能に問題がなく、本人が希望した場合には、自家造血幹細胞移植と大量薬物療法を組み合わせた治療を行います。

66歳以上、あるいは、大きな持病があったり、肝障害や腎障害、心臓は肺の機能に問題があり、移植の対象にならない場合は、さまざまなタイプのお薬を組み合わせた薬物療法を行います。



「造血器腫瘍診察ガイドライン2023年版」日本血液学会編（金原出版）を参考に作成

治療はいつから始めるのでしょうか？

一般的に、高カルシウム血症、腎障害、貧血、骨病変、などの症状（CRAB症状）が出て、症候性骨髄腫と診断された場合に薬物治療を開始します。

症候性骨髄腫の治療は、患者さんの年齢、体力、持病の有無、臓器障害による症状によって異なります。

自覚症状のない無症候性骨髄腫や意義不明のM蛋白血症の場合、治療せずに定期的に検査を受けて経過を見ることが基本です。

ただ、進行するリスクが高い骨髄腫診断バイオマーカーがある場合には、症状が出ていなくても、早めに治療を始める場合があります。

C ：高カルシウム血 (hypercalcemia)	カルシウム値 > 11mg/dL
R ：腎障害 (renal insufficiency)	クレアチニン値 > 2mg/dL クレアチニン・クリアランス < 40mL/分
A ：貧血 (anemia)	ヘモグロビン値 < 10g/dL
B ：骨病変 (bone lesion)	骨の病変がある

「造血器腫瘍診察ガイドライン2023年版」日本血液学会編（金原出版）を参考に作成

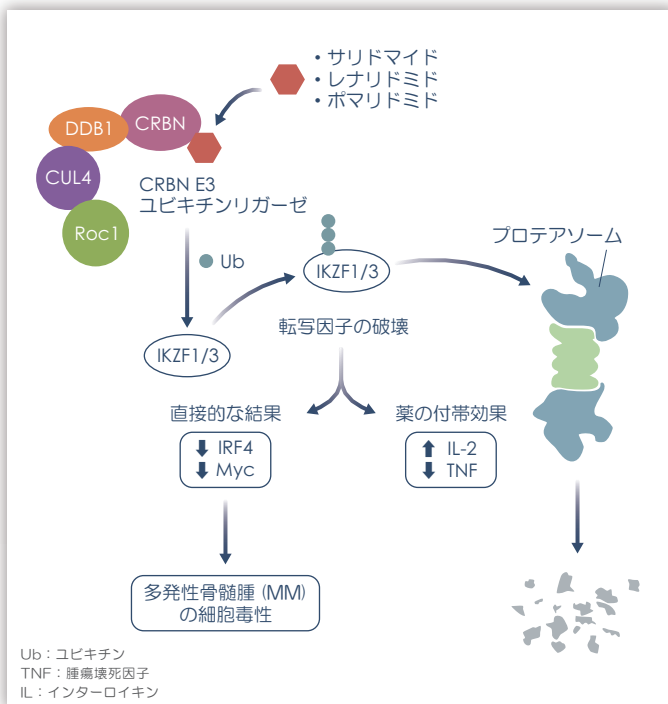
レナリドミドの働き

レナリドミドは、免疫調節薬（IMiDs）という種類のお薬のひとつです。

レナリドミドはさまざまな作用で骨髄腫細胞を減少させます。

レナリドミドは、骨髄腫細胞内のセレブロン（CRBN）という蛋白と結合することで効果を発揮します。

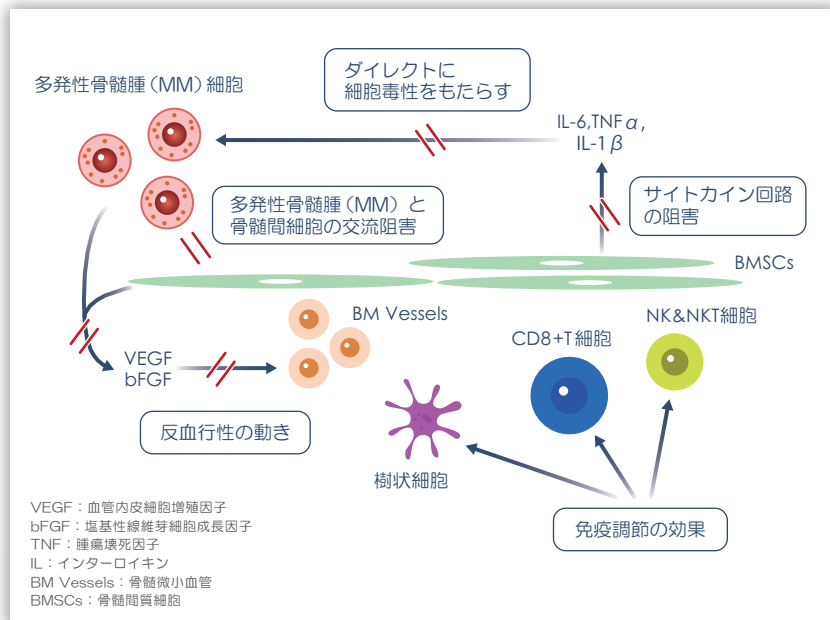
レナリドミドと結合したセレブロンは骨髄腫細胞が生きるために必要なIRF4遺伝子発現をコントロールしているIKZF1/IKZF3というタンパクを分解し、骨髄腫細胞の増殖を抑えます。



Science. 2014;343(6168):256-7

骨髄腫細胞などのがん細胞は、自分の周辺の患者さんの免疫細胞の働きを弱めることで、がん細胞自身が生きやすい環境を作ります。レナリドミドは、骨髄腫細胞を攻撃する免疫細胞であるTリンパ球、ナチュラルキラー（NK）リンパ球を活性化したり、免疫細胞の活性化を抑制してしまう制御性Tリンパ球（Treg）の機能を減弱することにより、患者さんの骨髄腫細胞に対する免疫力を高め、骨髄腫細胞を減らすことに貢献します。

その他、骨髄腫細胞に栄養を与える新しい血管をつくらせないようにする、骨髄腫細胞が生きやすい環境を提供している化学物質（サイトカイン）の分泌を抑制することが、報告されています。



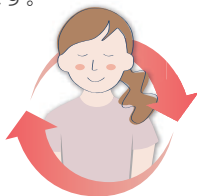
Reske T, et al. Med Oncol. 2010;27 suppl 1:S7-13.

自家末梢血造血幹細胞移植（自家移植）とは

移植を受ける患者の末梢血からあらかじめ造血幹細胞を採取・凍結保存します。

大量薬物療法では、骨髄腫細胞を減少させる効果が期待できますが、正常な血液をつくる造血機能も大きなダメージを受けます。

自家移植では、大量薬物療法で骨髄中の造血細胞がゼロに近い状態まで減ってしまうため、あらかじめ凍結しておいた患者さん自身の造血幹細胞を血中に戻すことによって、血液をつくる造血機能を回復させます。



大量薬物療法と自家移植の併用は、通常の薬物療法よりも高い効果が期待できる半面、感染症、血球減少、吐き気、嘔吐、下痢、口内炎、脱毛、食欲不振などの副作用も強く、肝臓、腎臓、心臓、肺、中枢神経などに命にかかわる重大な機能障害が起こることがある治療法です。

そのため、自家移植を受けるかどうかは、患者さんの年齢や合併症の有無、全身状態、臓器の状態などによって慎重に判断する必要があります。

一般的に、自家移植が受けられるのは、65歳以下で重篤な感染症がなく、心臓、肺、肝臓、腎臓の機能が十分に保たれている場合です。

治療で使われる薬について

薬物療法では、骨髄腫細胞を破壊して減少させ、病気の進行を抑えるために抗がん剤を用いた治療を行います。

年齢や体の状態により、効果と副作用のバランスを考慮し、複数のお薬を組み合わせたり量を調整します。

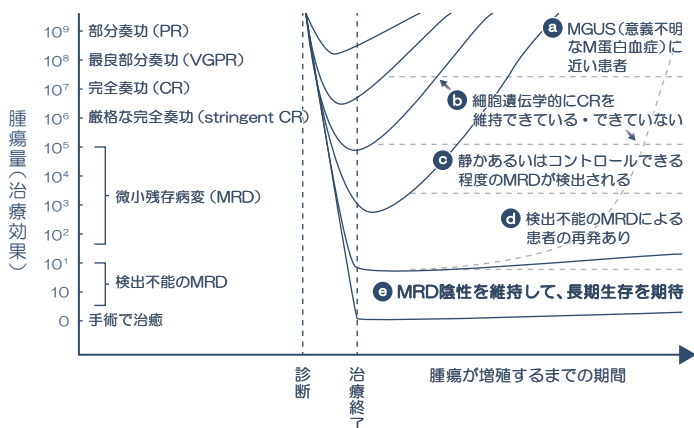
これまでの抗がん剤は、悪い細胞と一緒に正常な細胞も破壊してしまうため、もともと血球が少ない状態を悪化させたり、吐き気、食欲不振、口内炎、倦怠感などの副作用を起こすことがありました。これらの副作用に対しては、必要に応じて対策を講じながら治療が進められます。

近年、これまでの抗がん剤とは異なる作用で骨髄腫細胞を減少させ、病気の進行を抑えるお薬が使われるようになってきました。

これまでの抗がん剤と区別して「新規薬剤」と呼ばれています。これらの新規薬剤の登場により、骨髄腫の治療成績は向上しています。

早い段階から新規薬剤を使うことで、より良好な状態で病気をコントロールすることを目指せるようになりました。

“治癒”を目指したアプローチ



Paiva B, et al. Blood 2015; 125(14): 3059.



再発とは、治療によって減少し活動性が低くなった骨髄腫細胞、M蛋白が、再び出現することです。

国際的な基準では、「M蛋白再発」と「臨床的再発」という段階があります。

「臨床的再発」の前段階である「M蛋白再発」時点で治療を変更することが、治療成績の向上につながる事が報告されています。

M蛋白再発

臨床的再発には当てはまらないが、連続で行った2回の検査を行い、以下のいずれかの検査数値の増加がみられる。

- M蛋白が治療中の最低値と比較して25%以上増加
(M蛋白は0.5g/dL以上存在)
- 血清M蛋白最低値が5g/dL以上の場合、1g/dL以上増加

M蛋白の測定が難しい場合、「異常FLCー正常FLC」「骨髄中の形質細胞割合」を参考にします。

臨床的再発

- 新たな軟部組織の形質細胞腫あるいは骨病変の出現
- もともとある形質細胞腫あるいは骨病変のサイズ増大
- 高カルシウム血症の出現
(補正血清カルシウムが11.5mg/dLを超える)
- 治療や骨髄腫以外の原因でヘモグロビン(Hb)値が2g/dL以上減少
- 治療が必要な過粘稠度症候群

再発時に使用できる治療クラスと実際の薬剤を簡単に示します。

プロテアソーム阻害薬

(ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ)

免疫調整薬

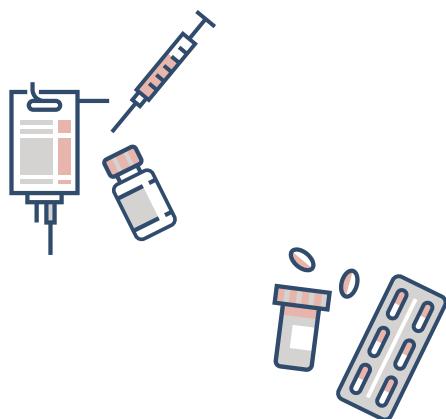
(ポマリドミド、サリドマイド)

モノクローナル抗体薬

(ダラツムマブ、イサツキシマブ、エロツズマブ)

キメラ抗原受容体T細胞療法

(イデカブタゲン・ピクルユーセル)






多発性骨髄腫の治療法は日進月歩です。

今では、病気の進行や症状をコントロールしながら、長く付き合う病気になってきています。

日常生活を送りながら何か気になることがあれば主治医、看護師または薬剤師にご相談ください。



感染症に
注意
しましょう

骨に負担を
かけない
生活を

適度な運動を
行いましょう



水分を多めに
とりましょう

栄養バランス
のとれた食事を
しましょう



日誌をつけましょう



多発性骨髄腫の治療では、血液専門医をはじめ、整形外科医、放射線科医、看護師、薬剤師、理学・作業療法士、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多くの医療スタッフが連携してサポートしてくれます。

日誌をつけると医療スタッフに体調の変化が伝えやすくなるのでとても便利です。

積極的に活用しましょう。



医療スタッフに助けってもらって
病気に打ち克とう！



医療機関情報