

## 多発性骨髄腫における CR とは？

(文責 血液・腫瘍内科 小林 正行)

多発性骨髄腫は形質細胞由来の腫瘍であり、貧血や溶骨性病変、腎障害、高カルシウム血症、易感染性などの臨床症状を呈する疾患です。年齢と共に発症頻度が増すため、高齢化社会において多発性骨髄腫の患者数は次第に増加しています。長い期間メルファラン、プレドニゾロンを用いた MP 療法がゴールドスタンダードとして用いられてきましたが、この治療での平均生存期間は約 3.6 年であり決してプラトーに達しない治癒の期待できない疾患でした。その後自家末梢血移植の導入により有意に生存率は延長しましたが依然として難治性でありました。近年プロテアソームインヒビターや免疫賦活剤といった新規薬剤の登場により生存期間の向上が認められ、多発性骨髄腫に対する治療戦略に転換期を迎えています。治療プロトコールはもちろんのことですが、治療効果がよくなった分その治療を評価するほうにも新たな基準が必要になってきたのです。従来治療評価として CR(complete response), near CR, VGPR(very good partial response), PR(partial response), SD(not response), PD(progressive disease) といった CR と PR の間に骨髄腫ならではの表現が用いられてきました。これは従来の治療法では CR に至る症例が非常に少なく多くの症例が腫瘍細胞を残したままにもかかわらず腫瘍増殖がゆっくりのため、CR と PR との間に near CR や VGPR というあいまいな基準を作っても低いながらも何となく生存曲線に差が出たためです。ところが新規薬剤の導入により VGPR までの全奏効率が 90%を超えるプロトコールも報告されるようになり長期の生存が期待できるようになると CR 以外(near CR や VGPR)の成績が結果的に PR と全く変わらなくなってしまいました。基本的に CR を得た症例のみが生存を伸ばすという、急性白血病治療などで普通に考えられている概念が多発性骨髄腫にも当てはまるようになったのです。そして今度は逆により深い CR を得た症例が生存を伸ばすのではないかという考えのもと、より深いレスポンスを評価する手段が検討されてきました。骨髄腫の評価は通常、骨髄中の腫瘍量と M 蛋白の量で見えていくのですが、まず M 蛋白の量に関しては詳細を省きますが“遊離軽鎖 $\kappa/\lambda$  比”という方法が従来の免疫固定法による検出感度の 10 倍で M 蛋白を検出できることが分かってきました。そのため従来の CR に加えこの検査が正常になった症例をみると“CR”より成績が良いことが分かったため、これらを“stringent CR”と言うようになりました。その後 multi parameter flowcytometry にて骨髄中の腫瘍細胞がないとさらに 10 倍程感度が上がり成績が良くなるとわかると“immunophenotypic CR”という言葉が使われるようになりました。このように多発性骨髄腫の世界では新しい“CR”の概念が新規治療薬の登場と共に次々と生まれるようになり、これは慢性骨髄性白血病(CML)においてグリベックという分子標的薬が発売されてからの経過とよく似ています。かつて CML というと慢性期の後必ず急性転化し、一旦急性転化するとほとんど治癒は望めないという疾患でした。現在 CML においては専門の人でないと理解できないようないろいろな“CR”がありますが、グリベック等新規治療薬により“CMR (complete molecular response)”を得た症例は治癒を期待できるといわれています。当科では多発性骨髄腫に対する新たな“CR”特に“molecular CR”を検出しその評価をしたいと試みております。一般的に骨髄腫細胞は形質細胞由

来であり特異的な免疫グロブリン(この場合 M 蛋白)を作っています。免疫グロブリンは 2 つの重鎖と 2 つの軽鎖から構成されているのですが、このうち重鎖は VDJ 再構成を受けた後リンパ節内で感作され、杯中心においてクラススイッチと体細胞超変異をおこします。そのためその腫瘍細胞由来の免疫グロブリン重鎖の配列はその腫瘍にユニークなものであり、この配列に対し特異的なプライマーを設定し Real time PCR にて定量することで化学療法後の微小残存病変(MRD)を検出することができます。最近 cancer stem cell の概念が広がり、骨髄腫にもあるのではという報告があります。ただ B 細胞は分化の過程で VDJ 再構成、クラススイッチ、体細胞超変異を起こしますので幹細胞といっても杯中心以後に cancer stem cell が存在するものと思われます。そのため表面抗原が変わっていても VDJ の配列は cancer stem cell でもそこから分化した腫瘍細胞でも同一と考えられますので、フローサイトメトリーでは検出できない骨髄腫の cancer stem cell(あるとしたりですが)もこの real time PCR を用いた方法で検出できるのではと期待しています。Real time PCR ベースの検査になりますので感度はさらに 10 倍程良くなり大体  $10^{-6}$  レベルで MRD を検出できると考えられます。このレベルまで見て MRD 陰性の場合、前述の通り CML や AML の世界では完治を期待できるレベルとなります。多発性骨髄腫において“molecular CR”が予後にどのくらいのインパクトを及ぼすかはこれからの詳細な検討を必要としていきますが、当科でもこの“molecular CR”を見ることで新規治療薬を含む新規プロトコールの治療効果を評価していこうと考えています。各患者さんの腫瘍特異的にプライマーを設定する作業には時間と手間がかかるため、非常に有益な情報ですがあまり一般的に広まる検査ではないと思います。そのため研究機関である大学がきちんと系を確立させ、一般病院に情報を還元していくことは大学の役割であると考えています。今後測定機器、検査の進歩と共に“CR”の概念は変わっていくと思いますが、血液悪性疾患の基本的戦略はやはり 1965 年に Howard Skipper M.D. が提唱した“Total cell kill”に尽きるのではないのでしょうか？