

教育症例から学ぶ 血液内科診療

編著

伊藤 巧

山形大学医学部附属病院

岡田耕平

札幌北榆病院

湯田淳一郎

国立がん研究センター東病院

岡田和也

倉敷中央病院

後藤秀彰

はりま姫路総合医療センター

渡邊純一

TMG あさか医療センター

中外医学社

I

教育症例： 「どうする？」と思った症例

症例

1

初発多発性骨髄腫

移植非適応未治療多発性骨髄腫で DLdから治療変更を検討すべきか？

DLdの継続判断と2nd line

症例提示 70 歳，女性

主訴 背部痛

現病歴 背部痛のため近医整形外科を受診し，腰椎圧迫骨折の診断で鎮痛薬治療，コルセットを用いた保存的治療が行われていた．採血で徐々に貧血が進行し，総蛋白とアルブミンの乖離を認めたため，貧血精査のため他院の内科を紹介となった．血液検査で IgG 上昇，IgA 低下，IgM 低下を認め，多発性骨髄腫が疑われ，血液内科に紹介となった．

既往歴 高血圧症：内服治療中，腰椎圧迫骨折

検査データ WBC 4000/ μ L，RBC 340 万/ μ L，Hb 8.9 g/dL，PLT 17.5 万/ μ L，総蛋白 12.3 g/dL，アルブミン 3.1 g/dL，T-Bil 0.7 mg/dL，AST 15 U/L，ALT 13 U/L，LDH 150 U/L，ALP 220 U/L， γ GTP 12 U/L，BUN 19.5 mg/dL，Cr 0.72 mg/dL，Na 138 mEq/L，K 4.1 mEq/L，Cl 102 mEq/L，Ca 9.4 mg/dL，CRP 0.54 mg/dL，IgG 7200 mg/dL，IgA 10 mg/dL，IgM 7 mg/dL，FLC- κ 1820 mg/L，FLC- λ 3.2 mg/L，FLCR κ/λ 568.75， β_2 MG 5.2 mg/L，尿中 BJP 陽性，血液免疫固定法 IgG κ 型 M 蛋白
骨髄検査：Plasma cell 32.5%，IgH-FGFR3 陰性，IgH-MAF 陰性，del17p (P53) 陰性，IgH-BCL1 30%，1q21 6%

診断 IgG κ 型 (BJP 陽性) 多発性骨髄腫 ISS II 期，R-ISS II 期，R2-ISS III 期

治療経過 移植非適応未治療多発性骨髄腫の診断でダラツムマブ+レナリドミド+デキサメタゾン (DLd) 療法を開始。レナリドミド 15 mg/day, デキサメタゾン 20 mg を週 1 回で治療を行った。血球減少や肺炎, infusion reaction などの有害事象はなく順調に治療を継続した。2 コース目終了後に IgG は 2000 mg/dL, FLC- κ は 120 mg/L まで改善し, 予定通り治療を 6 コースまで継続した。FLCR は 1 前後に改善していたが, 免疫固定法で IgG κ 型 M 蛋白の残存を認めた。その後も DLd を継続し 24 コースまで行ったが, 免疫固定法で IgG κ 型 M 蛋白は残存したままで, 骨髄の MRD も 4.5×10^{-5} で陽性であった。初診時に 70 歳であったが, 72 歳とまだ若く, MRD 陰性を目指し治療法を変えるべきか, until PD まで治療を継続するべきか検討中である。

**CQ
1****Until PD まで DLd を継続するか, MRD 陰性を目指して治療を変更するか?**

造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (2024 年版)¹⁾ では DLd は until PD が推奨治療とされている。

一方で MAIA 試験では, MRD 陰性患者は PFS は長期に持続するが, MRD 陰性を達成できない患者では PFS の中央値は約 3 年であり, 満足なデータとは言えない。

移植非適応未治療多発性骨髄腫は 65 歳以上 (施設によっては 70 歳くらいまでは自家移植適応) とされているが, 70 歳前後と 75 歳以上, 80 歳以上など年齢によっても目標は変わると思われる。

この患者では治療を変更するべきだろうか?

また, もし年齢が 75 歳であった場合, 80 歳以上だった場合, 合併症が多かった場合などはどうだろうか?

**CQ
2****移植非適応多発性骨髄腫の 2nd line の治療として抗 CD38 抗体を含んだ治療にするか, 抗 CD38 抗体フリーの治療とするか?**

移植非適応多発性骨髄腫の推奨治療は DLd 療法や D-VMP (ダラツムマブ, ボルテゾミブ, メルファラン, プレドニゾロン) 療法であり, 抗 CD38 抗体を使用

する治療法である。

抗 CD38 抗体のダラツムマブとイサツキシマブは CD38 の結合部位が異なるため、連続して使用しても有効という報告もあるが、一定期間の休薬を行った方が治療効果が高いとする報告もある。

Triple exposure（抗 CD38 抗体，プロテアソーム阻害薬：PI，免疫調整薬：IMiDs）では 3rd line で CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体（BiTE 抗体）の治療なども適応があり，2nd line の治療方針は患者によってさまざまである。

本症例のように DLd が有効な状態に変薬する場合に抗 CD38 抗体を含んだ治療法にするか，フリーの期間をつくるかは不明である．3rd line 以降の治療を含めて，どのような治療方針を立てるべきであろうか？

CQ 1 ディスカッション

まず，DLd 療法，D-VMP 療法とともに PFS は 3 年以上の期間を見込むことができる推奨治療である（図1 図2^{2, 3)}。

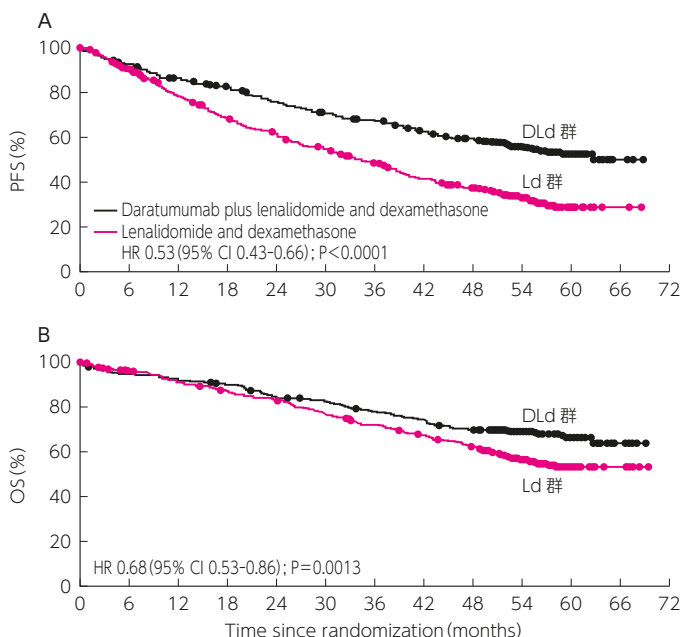


図1

Mateos MV, et al. Lancet. 2020; 395: 132-41²⁾

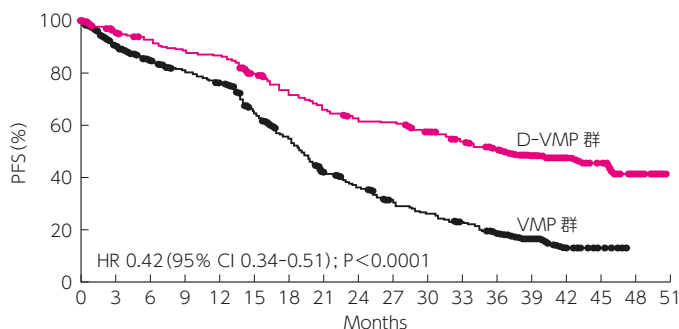


図2

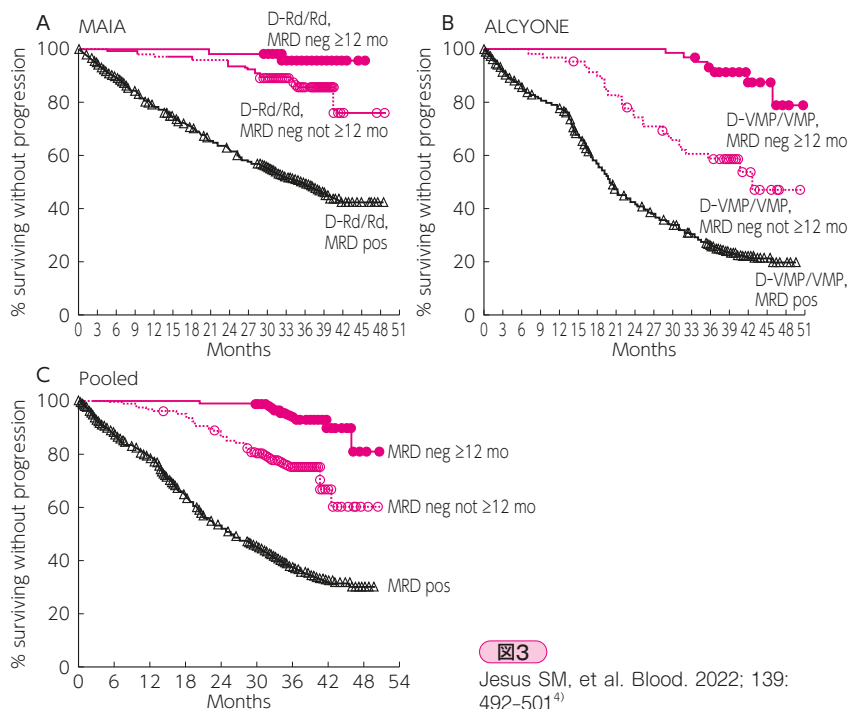
Facon T, et al. Lancet Oncol. 2021; 22: 1582-96³⁾

図3

Jesus SM, et al. Blood. 2022; 139: 492-501⁴⁾

しかし、MRD 陰性を達成した患者と MRD 陽性のままの患者では PFS に大きな差が出ることはすでに報告されている通りである (図3⁴⁾。

年齢にもよるが MRD 陰性を達成し、長期に病状が安定されることは若年者では望ましい目標と言える。では、MRD 陰性はどのタイミングまで可能性があ

CQ
2

ディスカッション

このディスカッションを行っていたタイミングでは CAR-T 細胞療法は 3rd line では認められておらず、BiTE 抗体も発売されていなかった。治療方針についてはこの 2 つの治療が 3rd line で認められたことで、さらに幅が広がると思われるが、それについてはまた別のディスカッションにしたい。

ここでは抗 CD38 抗体による治療の後、再治療で抗 CD38 抗体を含むか否かを中心に検討する。

このディスカッションを行った時点では移植非適応未治療多発性骨髄腫の治療は先も述べたように DLd or D-VMP が標準治療とされていた。現在は D-VRd や Isa-VRd など 4 剤併用も選択できる。そのため抗 CD38 抗体ナীবな患者が高齢者ではほとんどいないといっても良い状況である。DLd を until PD まで継続した場合はダラツムマブに refractory な状態となっており、結合部位は異なると言えどもイサツキシマブの有効性は乏しいと考えられる。

日本赤十字医療センターからの報告ではダラツムマブに refractory ではイサツキシマブを含んだ治療は PFS 5.1 ヶ月に対して、refractory 前であれば有効性は維持されていたデータになっている (図5⁶⁾。

この検討では少なくとも 3 ヶ月はダラツムマブとイサツキシマブの投与間隔を空けた方が良いという報告になっている (図6⁶⁾。

また、Blood adv から *ex vivo* の感受性試験であるが、ダラツムマブ未投与の

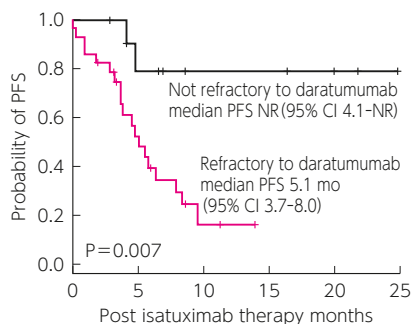


図5

Kikuchi T, et al. Ann Hematol. 2023; 102: 1477-83⁶⁾

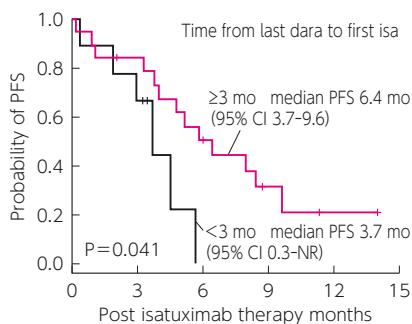


図6

Kikuchi T, et al. Ann Hematol. 2023; 102: 1477-83⁶⁾

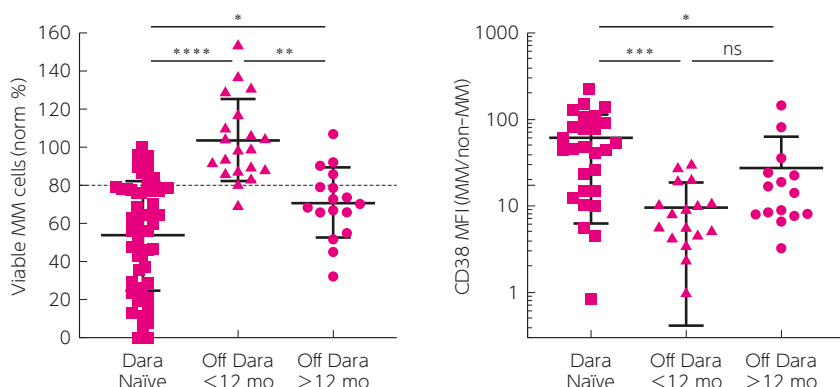


図7

Perez de Acha, et al. Blood Adv. 2023; 7: 6430-40⁷⁾

患者の骨髄腫細胞が最も感受性が良く、ダラツムマブ最終投与から12ヶ月未満の患者検体よりは12ヶ月以上空けた患者の検体の方が感受性が回復していると報告されており、臨床効果を予測できたとしている(図7⁷⁾。これはCD38抗原の回復とは別のメカニズムで起きているものも多かったとされている(CD38抗原については12ヶ月以上と未満のウォッシュアウトで有意差なし)。

おそらくDLdをuntil PDまで行った場合は抗CD38抗体をできるだけ使用せずに他の治療法で2nd lineを行う方が良いと考えられる。逆にこの患者のようにrefractoryになっていない場合、連続投与も検討可能であるが、感受性を維持させることも含めクラススイッチを行うことが理に適っていると考ええる。

執筆者よりワンポイント

- 患者の治療目標をどこに置くかが重要で、70歳前後であればMRD陰性を目指し積極的な治療変更を検討しても良いと思われるが、DLdは2年まではMRD陰性が期待できるので、早い段階で判断しすぎないように注意が必要。少なくとも効果があるのであれば18ヶ月は様子を見る方が良い。
- 80歳以上の高齢者などfrail患者についてはuntil PDまで行う方が良いかもしれないが、患者の全身状態などを加味して決定する必要がある。

CQ
1

治療判断と考え方

- 年齢などを含め、MRD 陰性を目指す患者では 2 年までに MRD を達成できない場合に治療変更を行うことは妥当な考え方である。
- 高齢者、合併症が多いなど frail な患者であれば、有害事象が少ない場合は継続性を重視し、until PD での治療が妥当と考えられる。

CQ
2

治療判断と考え方

- 抗 CD38 抗体（ダラツムマブ）での治療後に連続して抗 CD38 抗体を用いることは refractory でなければ考え方としては了解可能である。
- しかし、一般的には休薬期間（ウォッシュアウト期間）をとった方が感受性は高くなると考えられるため、他の薬剤への変更（DLd から PI ベースの治療、D-VMP から IMiDs ベースの治療）を検討する方が良いと思われる。

■文献

- 1) 日本血液学会, 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (2024 年版). <https://www.jshem.or.jp/medical/clinical-guideline/>
- 2) Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 132-41.
- 3) Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 1582-96.
- 4) Jesus SM, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022; 139: 492-501.
- 5) Facon T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104-15.
- 6) Kikuchi T, et al. Real-world clinical outcomes in patients with multiple myeloma treated with isatuximab after daratumumab treatment. *Ann Hematol*. 2023; 102: 1477-83.
- 7) Perez de Acha, et al. CD38 antibody re-treatment in daratumumab-refractory multiple myeloma after time on other therapies. *Blood Adv*. 2023; 7: 6430-40.

【Special thanks】

成田赤十字病院血液腫瘍科 津島隆史先生

(本項目は津島先生が提示した症例を個人情報保護の観点から加筆修正し、ディスカッションした内容を再考査した上で記載したものです)

〈渡邊純一〉