

多発性骨髄腫の治療決定(総説)NEJM, Sept.10 2026

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2026.10

付けたり:Klemperer 臨床診断の基礎、ヒラーを見た老人、ヒラー生家、適塾、オランダ語の「早く来い」、東インドはインドネシア、ライデンのブルハーフェ科学博物館、Boerhaave 症候群、海賊はなぜ眼帯している？四分儀、犬のポチとカメ、Einthoven の心電図、鉄の肺、レーウェンフックの顕微鏡、ライデンの西周(あまね)、Vissering の家、ライデン大学日本学講座、西周の造語、神が世界を創りオランダ人がオランダを創った、長崎海軍伝習所、カッテンディーケ、日本製蒸気船、リーフデ号日本到着、ヤンヨーステンと八重洲、海軍伝習所の教科、アキラは驚、オランダというのは日本だけ、

Treatment Decisions in Multiple Myeloma (Review Article)

著者

Tarek H. Mouhieddine, M.D. and Kenneth C. Anderson, M.D.

Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston

NEJM, Sept. 10, 2026 に多発性骨髄腫の総説 (Review Article) がありました。

著者はハーバードの Multiple Myeloma Center の二人の医師です。

血液疾患では鉄欠乏性貧血の次によく目にする疾患ですのでまとめました。

治療は小生、恥ずかしながら 30-40 年前のメルファランとかサリトマイト位しか知らなかった
ので治療の余りの激変に驚きました。浦島太郎になった思いです。

今回の NEJM 総説は過去の歴史を振り返りながら RCT と生物学的知識に基づく最新の
治療を説明しています。

NEJM, Sept.10, 2026 多発性骨髄腫(総説)の最重要点は下記 15 点です。

- ① 標準治療は 4 剤併用:抗 CD38 抗体+プロテアソーム阻害+サリトマイト系薬+dexamethasone。
- ② MRD (measurable residual disease) 10^{-5} [10 万細胞に 1 個]、 10^{-6} 、 10^{-7} でリスク層別化。
- ③ 新規治療はリスクが標準か高いか、自家幹細胞移植可能か否かで層別化。治療一覧。
- ④ 高リスク遺伝子変異は del(17p)または TP53 変異で癌抑制蛋白低下。染色体転座もある。
- ⑤ 4 種薬剤が第 1 選択で自家幹細胞移植は後回しでも可。
- ⑥ 再発時、リスク層別化して CAR T 細胞の後、二重特異性抗体、抗体薬物複合体も選択肢。
- ⑦ 無症候前駆状態として MGUS とくすぶり型骨髄腫。SLiM(>60%, 軽鎖, MRI)あれば骨髄腫。
- ⑧ くすぶり型治療:低リスク 6 カ月、中リスク 3-4 カ月毎観察。高リスクは抗 CD38、トライアル参加。
- ⑨ 再発で ASCT 可能患者は 4 種併用(Dara-VRd, Isa-VRd)。ASCT 不可能でも 4 種併用。
- ⑩ 再発で二重特異性抗体(テクベリ、タービー等)有用。アクテムラ(抗 IL6)前処置でサイトカイン放出↓。
- ⑪ 再発に BCMA 標的抗体薬物複合体(ブーレンシップ)有用。細胞分裂の微小管を阻害。
- ⑫ BCMA 標的 CAR T 細胞失敗時、テクベリ+ダラザレックスまたはブーレンシップが推奨。
- ⑬ 治療で生きの良い T 細胞健全性は重要。再発は抗原逃避による抗原変化で起こる。

- ⑭ トライアル参加で cereblon E3 ligase modulators, 三重特異性抗体, anito-cel(新 CAR T)使用可能。
⑮ 再発・抵抗性の治療一覧: lenalidomide と CD38 から3つの場合に分けて治療。

多発性骨髄腫の治療は、移植適応の有無と治療ライン(初発/再発・難治)によって大きく異なり、近年は CD38 抗体を含む 4 剤併用療法と CAR-T 細胞療法・二重特異性抗体(bispecific antibody)の早期導入が治療体系を大きく変えています。

多発性骨髄腫(multiple myeloma)はかつては生存数年でしたが現在、機能的治癒がついに現実的なゴールになってきました(Goal is for the first time within reach!!)。
最大のポイントは新規の多発性骨髄腫に対しては 4 剤併用導入療法、即ち quadruplet (four-drug) therapy で、抗 CD38 モノクローナル抗体(daratumumab, ダラザレックス等) + Proteasome 阻害剤(bortezomib, ヘルケイト: 異常蛋白蓄積) + 免疫調節剤(lenalidomide, レフラミド: サリトマイト関連薬: 標的蛋白分解) + dexamethasone が標準治療となりました。

抗 CD38 抗体は daratumumab(ダラザレックス)か isatuximab(サークリサ)でも可です。
CD38 は形質細胞や骨髄腫細胞に発現します。これに抗体を付着すると NK 細胞による殺傷、マクロファージによる貪食、補体による細胞破壊が起こります。
ただし正常形質細胞にも作用し腫瘍細胞だけに作用するわけではありません。

4 剤導入後は自家造血幹細胞移植(ASCT)を行い、lenalidomide(レフラミド, サリトマイト関連薬 + ± daratumumab(ダラザレックス)による維持療法へ移行します。
自家造血幹細胞移植(ASCT、autologous stem cell transplantation)は以前もてはやされましたが、4 剤併用が有効なら、あまりこだわらなくなりました。
ASCT とはまず自分の造血幹細胞を採取、保存した後、治療を行い、その後で保存した幹細胞を点滴で戻すことです。

1. 標準治療は 4 剤併用: 抗 CD38 抗体 + プロテアソーム阻害 + サリトマイト系薬 + dexamethasone。

時代遅れと言え、小生学生の時、往年の診断学の名著と言われた Georg Klemperer の Grundriss der klinischen Diagnostik (臨床診断の基本) という本を読みました。
1890 年(明治 23 年)初版で 1931 年(昭和 6 年)には第 26 版に達し、ベルリン大学第 1 内科で行われていた患者の病歴、身体所見、検査所見など身体診察の本です。
ただ「最近、梅毒治療にサルファ剤が出現した」の一文に接し「こんな本を読んでいてはやばい」と思って中断しました。

1975 年 4 年生の夏休みに小生ヨーロッパ旅行でオーストリアとドイツの国境の街、Braunau を訪ねました。
ヒラーの生家のある街です。ドイツ側の町の旅館の 1 階が酒場になっていてカウンターの横にいたのが精神科医で、おいしい白ワインを御馳走してくれました。Klemperer の本のことを聞いたら全く知らなかったのには驚きました。その医師は父親と一緒に飲みに来ていたので、そのお父さんにヒラーの頃のことを尋ねました。そしたらヒラーでなく「ああ、アドルフか」と言うのです。アドルフは見たと言うのです。

そして「Damals war gut. Damals konnte ich alles verstehen, jetzt kann ich nicht. あの頃は良かった。あの頃は何かも理解できたが今は全然だめだ」と言うのには驚愕しました。

翌朝イン河の国境の税関を通過してドイツからオーストリアの Braunau に入りました。税関でヒラーの生家を見に来たと言ったら「Sind Sie Fascist? あんたファシスト?」と聞かれました。

生家は残っているのですが驚いたのは全く説明板がなかったことでした。町の人に聞いてようやくわかりました。ネオナチの聖地にならぬようにしているのです。

Klemperer はユダヤ人だったため

ドイツを離れています。なお現在、ドイツでうっかりナチ式の敬礼をすると外国人でも逮捕されます。

多発性骨髄腫は過去、3 つの変革を経ました。最初は 1980 年代から 1990 年代で、この時期は高用量 melphalan(アルケラン、アルキル化薬・マスタード類)と、寛解を長引かせるための自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation、ASCT) のプラットフォームでした。

次いで第 2 期は 2000 年代初期から 2010 年代で免疫調節薬 (immunomodulatory drugs、サリドマイド関連薬)、proteasome inhibitors (bortezomib、ベルケイト)、抗 CD38 抗体使用により平均生存中央値 3 年、10 年を超える者も出始めました。

そして現在第 3 期であり再発例に対し CAR T 細胞、二重特異性抗体、抗体薬物複合体等、次世代免疫調整プラットフォームにより前例のない深い反応が得られ機能的治癒も見られるようになったのです。

治療手段が多彩になるにつれて細胞学的リスク層別化、機能的健康 (functional fitness)、MRD (measurable residual disease) 測定、抗原・免疫のプロファイリングなどの分析から多彩な治療法 (panoply) が選べるようになりました。多発性骨髄腫 (multiple myeloma) は、かつては生存数年でしたが現在、機能的治癒が現実的なゴールになってきたのです。

最大のポイントは新規の多発性骨髄腫に対しては 4 剤併用導入療法、即ち quadruplet (four-drug) therapy で、抗 CD38 モノクローナル抗体 (daratumumab、ダラザレックス等) + Proteasome 阻害剤 (bortezomib、ベルケイト) + 免疫調節剤 (lenalidomide、レブラント[®]: サリドマイド関連薬) + Dexamethasone が標準治療となりました。

現在 4 剤併用導入療法 (quadruple induction therapy) が標準治療であり自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation) の役割はやや後退してきました (being reevaluated)。いったいなぜ多発性骨髄腫に抗 CD38 抗体が有効なのか Chat GPT 様に尋ねたところ骨髄腫細胞の表面には CD38 が大量にあり抗 CD38 monoclonal 抗体がそこに結合すると NK 細胞、マクロファージ、補体活性など複数経路で骨髄腫細胞が処理されるのだそうです。

併用するプロテアソーム阻害薬 (ボルテゾミブ) はユビキチン・プロテアソーム系を阻害することで異常蛋白質を蓄積させ骨髄腫細胞をアポトーシスに導きます。

一方、免疫調節薬(レナリドミド、サリドマイド関連薬)はセレブロン(CRBN)を介した標的蛋白質を分解して直接的な細胞傷害作用と免疫賦活作用の両方を発揮します。
両者は作用機序が異なるため併用で相乗効果が得られます。

新規診断された骨髄腫患者で ASCT 可能な患者では 4 剤併用療法すなわち、抗 CD38 抗体 +proteasome inhibitor+immunomodulatory drugs+dexamethasone 併用は標準的アプローチです。

【4 剤併用療法のランダムコントロール試験】

●CASSIOPEIA trial (Lancet oncol 2024)

このトライアルが最初に 4 剤併用療法を確立しました。

即ち、DaraVTd(daratumumab+bortezomib+thalidomide+dexamethasone)が、VTd の 3 剤併用 (bortezomib+thalidomide+dexamethasone)より優れることがわかりました。

Lancet 掲載が 2024 年ですからつい最近のことです。

なお bortezomib の商品名は velcade であり VTdのVは velcade です。

●GRIFFIN trial (Lancet Haematol, 2023)

これは 4 剤併用療法の背骨 (back bone) を lenalidomide (商品名 Revlimid, 国内レナリドミド) としました。Lenalidomide は thalidomide(サリドマイド)の構造を改変したもので催奇作用があり妊娠を避けます。細胞内の蛋白質処分装置 cereblon を分解して細胞死を起こします。
Lenalidomide の商品名は Revlimid であり VRd のRはこれのことです。

サリドマイド (thalidomide) というと、小生の世代、薬害で大問題になった薬です。
当初は主に睡眠薬・鎮静薬として使われ、胃腸薬や妊婦のつわり止めにも使われ、
日本では 1958 年 (昭和 33 年) から 1962 年 (昭和 37 年) まで販売されました。
しかし、妊娠初期に服用すると、胎児の手足が短い・欠損するなどの四肢形成異常や、
耳・内臓の先天異常を起こすことが判明し、大きな薬害となりました。

以前、外来でサリドマイドによる裂手の男性を見たことがあります。
その後、サリドマイドは骨髄腫に対する有効性が見いだされ、日本では 2008 年に多発性
骨髄腫治療薬として再承認されました。現在の使用では、胎児への曝露を防ぐための
厳格な安全管理が設けられています。小生、サリドマイドが再登場した時は、本当にこんな薬
を使って良いのかと大変驚きました。

まとめますと骨髄腫の標準治療は 4 剤併用:抗 CD38 抗体(daratumumab, ダラザレックス)+
proteasome 阻害(bortezomib, ヘルケイト)+免疫調節剤(lenalidomide, レブラミド:サリドマイド関連薬)
+ dexamethasone です。

2. MRD (measurable residual disease) 10^{-5} [10 万細胞に 1 個]、 10^{-6} 、 10^{-7} でリスク層別化。

小生、今年 2026 年 9 月夏休みを取って、家内とベルギーのブリュッセルとオランダのアムステルダムに行きました。アムステルダムでオランダ語の標記を見て福沢諭吉なら簡単にこれを理解できたのだなあと感無量でした。福沢諭吉は大阪、緒方洪庵のオランダ語の適々斎塾(適塾)で塾頭でした。福翁自伝によると適塾の塾生は夏は暑いので皆、褌(ふんどし)も着けず正真正銘の素っ裸で勉強しました。ある夏の夕方、酒があつたので物干し台の上で 5, 6 人で飲もうということになります。

しかし下女が 3, 4 人涼んでいます。長州藩の松岡が「僕が見事にあの女どもを追い払ってみせよう」と言って素っ裸で「お松どん、お岩どん、暑いじゃないか」と上がって行き、仰向けで大の字で寝ます。さすがに下女たちはあわてて降ります。すると松岡はオランダ語で「早く来い」と皆に声を掛けます。オランダ語で何というのだろうと、小生調べたところ「Kom snel、コム スネル」だったのには驚きました。ドイツ語なら「Komm schnell、コム、シュネル」でほぼ同じなのです。諭吉が横浜へ行った時、英語が世界の共通言語であることを知り愕然とします。しかし思い直して学習を始めたところ予想外に楽だったと言うのです。オランダ語はドイツ語と英語を足して二で割ったような言語なのです。

素っ裸と言えばインドネシア料理店で食べていたら横にいたアメリカ人から「日本人か？」と声を掛けられました。箱根の小涌園ホテルに家族で泊ったとのことで大浴場と露天風呂に夫婦とも一晩で 3 回入り最高だったというのです。人前で素っ裸になるのは恥ずかしくないのかと聞いたら「ぜんぜん」と言うのです。ただ子供たちは恥ずかしがって入らなかったそうです。是非また日本に行きたいとのことで e-mail address を渡しました。アムステルダムにはインドネシア人が 16 世紀から住んでいます。東インド会社の東インドとはインドネシアのことだというのは今回初めて知りました。

多発性骨髄腫 (multiple myeloma) はかつては生存数年でしたが現在、機能的治癒が現実的なゴールになってきました。

患者の評価には細胞的・遺伝子的リスクの層別化、機能的体力 (functional fitness)、MRD、measurable residual disease: 治療後にごく少量の骨髄腫細胞が残っているかどうかの検査で 10^{-5} [10 万細胞に 1 個]、 10^{-6} [100 万細胞に 1 個] で評価) などから治療を層別化、個別化します。

MRD-Guided Decisions and Maintenance Therapy と言って MRD (measurable residual disease) 評価は治療導入後と維持の個別化の強力なツールとして出現しました。

MRD の 1×10^{-5} 、あるいは 1×10^{-6} で陰性であることは進行フリー、全生存率と常に関連します。ただし MRD 陽性であっても進行フリーのことはあるし MRD 陰性であっても早期再発することもあります。遺伝子的にハイリスクであると ASCT 後 MRD 陰性であっても予後不良のことがあります。従って MRD と遺伝子的リスクの二つは予後に相補的です。

MRD2STOP trial は MRD 10^{-7} で陰性、画像的に陰性の患者で治療を中止して観察しました。MRD 10^{-7} 以下で陰性の場合 3 年後の蓄積再発率は 20%、MRD 10^{-7} 以上の場合は 75% で 10^{-7} 以下

は 10^{-5} 、 10^{-6} よりも優れました。

これらのトライアルからは MRD をガイドとして高リスク患者では治療を強化、延長し、標準的リスクで十分な寛解 (deep, sustained molecular remission) が得られた患者では投与期間を区切ってもよいということになります。ただし現在のところ MRD だけで治療を escalate、deescalate することはできません。

まとめますとリスクを MRD (measurable residual disease) 10^{-5} [10 万細胞に 1 個]、 10^{-6} 、 10^{-7} でリスクを層別化します。MRD をガイドとして高リスク患者では治療を強化、延長し、標準的リスクで十分が寛解が得られたら投与期間を区切ります。

3. 新規治療はリスクが標準か高いか、自家幹細胞移植可能か否かで層別化。治療一覧。

アムステルダムから電車で 30 分ほどのライデン (Leiden) を訪ねました。

この街は長崎で医学を教える鳴滝塾を開いた医師シーボルトが住んでいた街であり、またここには幕末、西周 (にしあまね) が留学したライデン大学があります。ライデンでは、国立ブールハーフェ科学博物館にも寄りました。グーグル地図では日本語でブールハーフェになっていたのが最初、気が付かなかったのですが、博物館の表示 Rijk (ライク、国立) Museum Boerhaave を見て Boerhaave 症候群 のブールハーフェであることに気が付き感動しました。今まで小生、バーハーヴェと読んでいました。

<https://www.rijksmuseumboerhaave.nl/en>

Rijks museum Boerhaave: この中の anatomical theatre を御覧ください。

Boerhaave (ブールハーフェ、1668–1738) はライデン大学医学部教授で患者の解剖から、激しく嘔吐した後の食道穿孔 を見つけたのですがその解剖教室が実際あった場所がこの博物館です。真ん中に解剖台がありそれを円形に取り囲む円形テーブルが階段状にあり、まさにこの場所で行われたのです。元々は 1414 年頃建てられた修道院で修道女が病人の世話をしていましたが、1636 年以降にライデン大学付属病院になったのです。解剖実習は人体が腐敗しないよう寒さの厳しい冬に行われたようです。学生も寒さの中で解剖を見守ったのだなあ感慨深く見ました。

多発性骨髄腫を新規に診断した場合、まず標準的リスクか高リスクか (double hit を含む) に分け更に ASCT (自家幹細胞移植) 可能 (健康, fit) か否かに層別化します。

【標準的リスクの多発性骨髄腫の治療】

I. 標準的リスクで自家幹細胞移植可能の場合 (健康 fit ということ)

a) 導入:

● Dara-VRd : daratumumab (ダラサレックス, 抗 CD38) + V (bortezomib, ベルケイト, プロテアソーム阻害) + R (lenalidomide, レプラミド, サリトマイト関連薬) + d (dexamethasone) を 4–6 サイクル。

または

●Isa-VRd : isatuximab(サークリサ, 抗 CD38) + V(bortezomib, ベルケイト®, プロテアソーム阻害) + R(lenalidomide, レプラミド®, サリトマイト® 関連薬) + d(dexamethasone) を 4-6 サイクル。

b) 自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation)

MRD (minimal residual disease, 微小残存病変) の値によっては遅らせてよい。

c) 地固め療法期

さらに 4-6 サイクル

d) 維持期

lenalidomide(レプラミド®, サリトマイト® 関連薬) ± daratumumab(ダラサレックス, 抗 CD38)

II. 標準的リスクで自家幹細胞移植不可能の場合(フレイル等)

a) 導入期

●Dara-VRd または Isa-VRd を 8-12 サイクル

フレイルなら DRd、Isa-Rd または doublet

b) 維持期

●lenalidomide(レプラミド®, サリトマイト® 関連薬) ± daratumumab(ダラサレックス, 抗 CD38)

MRD 値により調節。固定用量による維持を考慮。

【高リスクの多発性骨髄腫(double hit を含む)】

Double hit とは予後不良の染色体・遺伝子異常を 2 つ併せ持つ時。例えば t(4;14) の転座と 1q 増加が併存する時。

I. 高リスクで自家幹細胞移植可能の時(健康ということ)

a) 導入期

●Dara-VRd または Isa-VRd を 4-6 サイクル。

b) 自家幹細胞移植

高リスクや double hit では MRD 値に関わらず強く推奨。

c) 地固め期

4-6 サイクル。

d) 維持期 : 下記の doublet で。

●lenalidomide(レプラミド®, サリトマイト® 関連薬) + プロテアソーム阻害剤または抗 CD38

MRD 値により調節。固定用量による維持を考慮。

II. 高リスクで自家幹細胞移植不可能の時(フレイル)

a) 導入期

- Dara-VRd または Isa-VRd を 8-12 サイクル
DRd, Isa-Rd, またはフレイルなら doublet でも可。

b) 維持期: 下記の doublet で

- lenalidomide(レフプラミド、サリドマイド関連薬)+プロテアソーム阻害剤または抗 CD38

まとめますと骨髄腫の新規治療はリスクが標準か高いか、自家幹細胞移植可能か否かで層別化します。治療一覧を掲げます。

4. 高リスク遺伝子変異は del(17p)または TP53 変異で癌抑制蛋白低下。染色体転座もある。

ブールハーフェ科学博物館で「ヘー」と驚いたのは海賊の話でした。

今までなぜ海賊が眼帯をしているのかなんて考えたこともありませんでした。

海賊が片目に眼帯をしているのは、なんと船乗りの職業病だということです。

四分儀(quadrant)を毎日、片目に当て太陽を測定し続けたために片目を悪くしたのです。

四分儀とは水平線を基準にして北極星や太陽の角度を測り緯度を知る分度器です。

夜は北極星の地上からの角度を測れば簡単に緯度が分かります。

一方、昼間では太陽の角度を日時と組み合わせて緯度を知ります。地球の地軸は 23.4 度傾いていて太陽は 1 年間で赤道から -23.4 度(冬)から +23.4 度(夏)を変動します。

その日の太陽が南中(真南)した時、その日の赤緯が暦で分かれば下記の公式で緯度が判るのです。太陽を見るのが目に悪いため後ろ向きになって影を使う方法も開発されたようです。

緯度 = 90 度 - 太陽高度 ± 太陽の赤緯

多発性骨髄腫は一つの疾患ではなく異なる自然歴、治療感度のある複数疾患を含みます。

The International Myeloma Society(IMS)の International Working Group(IMWG) 2025

Consensus Genomic Staging によると、特に高リスクの遺伝子変異は del(17p)または TP53 変異、またはその両者(clonal plasma cells の 20%以上)です。

Del(17p)では第 17 染色体短腕(p)の一部が欠失(delete)しその TP53 遺伝子のコピーが失われます。TP53 はがん抑制蛋白 p53 を作る遺伝子なのです。

p(短腕)というのはフランス語の petit(小さい)から来ています。一方q(長腕)は p の次の文字だからです。なんだかなあ。

犬の名のポチは petit から来たという説があります。ポチは明治時代から既に犬の名として使われたようです。犬にカメという名を付けたこともあったそうで、これは米国人が犬に向かって「come here」というのが「亀や」と聞こえたためだそうです。

p53 は DNA 損傷が起きると細胞分裂を止めて修復を促し、修復が出来ぬ時はアポトーシスを起こさせます。

TP53 mutation は TP53 gene の塩基配列が変わる異常です。

TP53 変異は MRD 陰性であっても高リスクで予後が悪いのです。

Biallelic del(1p)とは一方の TP53 が del(17p)で失われもう一方も失われている状態です。

その他に骨髄腫で見られる染色体異常には

- t(4;14),5(14;16),t(14;20)with 1q gain (1q が増幅)または amplification (遺伝子コピーが増えること) t(4;14)とは染色体転座で染色体が途中で斬れ、その断片が別の染色体につながる。
- del(1p);または 1q gain または amplification with del(1p)

Double-hit myeloma は2つ以上の高リスクの特徴があり予後が最も不良で強化治療 (MRD の状態に関わらず ASCT を行う) や doublet maintenance が推奨です。

ただしこれらのリスク対応法はエキスパートのコンセンサスであり前向き (prospectively) に証明されたものではありません。

また予後を左右する変数項目として下記のような the Revised International Staging System (R-ISS)があり、循環している形質細胞、髄外病変の有無、形質細胞増殖率などが変数です。

【R-ISS(revised international staging system、改訂国際病期分類)】

R-ISS は骨髄腫の予後を次の 3 つの指標を組み合わせる R-ISS I、II、III で評価します。

R-ISS と cytogenetics はいまだに重要です。再発時に多くの患者は高リスクの cytogenetics を起こすからです。

- i) 血清 β 2microglobulin と albumin
- ii) LDH
- iii) 染色体異常 (cytogenetic abnormalities)

機能的状態 (functional status) 評価として IMWG frailty index (年齢、Charlson comorbidity score, ADL を含む) の計測で移植、治療強度に耐えられるかを知ります。

機能的高リスク (functional high risk)、例えば治療開始 24 カ月以内の進行は細胞遺伝子因子と無関係に予後不良です。

まとめますと高リスク遺伝子変異は del(17p)または TP53 変異で癌抑制蛋白が低下します。染色体転座もいくつかあります。

5. 4 種薬剤が第 1 選択で自家幹細胞移植は後回しでも可。

ライデンのブールハーフェ(Boerhaave)科学博物館で驚いたのは、心電図の Einthoven 三角で出てくる Einthoven もライデン大学の教授であり、心電図の発明により 1924 年度のノーベル賞を受賞したと言うのです。100 年以上前、Einthoven が作った大型の心電計とその紙記録も展示されていました。心電図がノーベル賞の対象になったというのは小生今回初めて知りました。

また昔人工呼吸器として使われた鉄の肺の本物が展示されていました。
これは挿管するのではなく首から下を大きな箱に入れて陰圧にしたり陽圧にしたりして胸郭を動かして呼吸させるものです。大変大きなもので、こんなものを病院で 2 台も 3 台も置くのは無理だと思いました。

新規の多発性骨髄腫の治療で考慮すべきは自家幹細胞移植(ASCT、autologous stem cell transplantation)が可能か否かです。ASCT は 70 代でも可能です。

ASCT はメルファランで形質細胞を徹底的に叩く前に自家幹細胞を採取しておき、メルファラン終了後に自家幹細胞を輸注することです。

現在、4 種薬剤使用が第 1 選択なので ASCT を後回しも可です。

移植が可能であれば ASCT を行うが 4 種薬剤が第 1 選択になった現在、ASCT は再評価されつつあります。現在のエビデンスは 4 種薬剤導入 3-6 サイクルの後の幹細胞採取が推奨され、ASCT を遅らせるか否かの shared decision を行います。

なお治療維持期間をどの位にするかははっきりしません。標準的リスクの骨髄腫であっても 8 人に 1 人は維持治療を中止して早期に再発することがあります。

標準的リスク患者では lenalidomide を基本とした維持治療は最低 2-3 年継続します。高リスク患者では 2 者併用を再発するまで継続します。

●MIDAS trial

このトライアルでは 4 種薬剤、Isa-KRd:isatuximab(anti-CD38),carfilzomib,lenalidomide,dexamethasone による地固め療法と ASCT の比較で生存率に差はありませんでした。

これらのデータと melphalan 高用量による遺伝子損傷、二次性の原発癌発生などのリスクもあり初期からの ASCT に疑問が持たれています。

●ENDURANCE trial

このトライアルでは標準的リスクの骨髄腫で upfront ASCT(初回治療早期に行う自家造血幹細胞移植のこと)を受けてない患者では固定量の維持治療で十分でした。

つまり、これらのトライアルからは MRD をガイドとして高リスク患者では治療を強化、延長し標準的リスクで十分な寛解(dep, sustained molecular remission)が得られた患者では

投与期間を区切ってもよいということになります。現在のところ MRD だけで治療を escalate、deescalate することはできません。

まとめますと 4 種薬剤が第 1 選択なので自家幹細胞移植は後回しでも可です。

6. 再発時、リスク層別化して CAR T 細胞の後、二重特異性抗体、抗体薬物複合体も選択肢。

プールハーフェ科学博物館には顕微鏡を発明したオランダ人の Antonie van Leeuwenhoek (レーウエンフック) の本物の顕微鏡も展示されていました。最初、一体どこにレンズがあるのか分かりませんでした。レンズは直径わずか 2-3mm の極小の球形に近いレンズでした。このレンズを金属板に開けた小さな丸い穴にはめ込み数 mm 先のピン先に蚤(のみ)などを突き刺して観察したのです。

「倍率 = 250mm / 焦点距離(mm)」なので丸みの非常に強いレンズで焦点距離 1.25mm であれば約 200 倍に拡大できるということです。直径 1.3mm の球状ガラスレンズで 266 倍のレンズが確認されています。これにより精子まで観察、スケッチをしているのです。

顕微鏡は複数の凸レンズを組み合わせるとばかり思っていたのですが、一つのレンズで見ていたとは全く意外でした。

骨髄腫が再発した場合、T 細胞の機能的健全性(T-cell fitness)と多種標的抗原を確認して、キメラ抗原受容体 T 細胞:CAR(chimeric antigen receptor) T cells)、二重特異性抗体(bispecific antibodies)、抗体薬物複合体(ADC: antibody-drug conjugates)なども使われます。

治療手段が多様になるにつれて細胞学的リスク層別化、機能的健康(functional fitness)、MRD(measurable residual disease)測定、抗原・免疫のプロファイリングなどから多彩な治療法(panoply)が選べるようになったのです。

【T 細胞標的再誘導、二重特異性抗体】

再発性(relapsing)あるいは難治性(refractory)骨髄腫に対しては T 細胞誘導療法(T-cell redirecting therapy)が行われるようになり流れが変わってきました。

現在、ASCT の代わりに T 細胞標的再誘導(T-cell redirection)が研究中です。

これは T 細胞の攻撃を正常細胞でなく腫瘍細胞殺傷に向けなおすことです。

例えば、二重特異性抗体(テクリスタブ)を使い T 細胞の CD3 と骨髄腫細胞の B 細胞成熟抗原(BCMA: B-cell maturation antigen)などに同時に結合し、両者を結び付けて T 細胞に攻撃させる方法です。二重特異性抗体は「抗体で T 細胞と骨髄腫細胞を橋渡しする」という意味です。

【CAR T 細胞治療】

また CAR-T 細胞治療(Chimeric Antigen Receptor T cell)で「T 細胞を採取して、骨髄腫細胞の B 細胞成熟抗原(BCMA: B-cell maturation antigen)を認識する人工の受容体を

遺伝子導入」して、T細胞が標的を認識・攻撃できるようにする cilta-cel、ide-cel などです。
B 細胞成熟抗原 (BCMA: B-cell maturation antigen) を標的とした cilta-cel と idecabtagene vicleucel(ide-cel)があります。

CAR-T は「T 細胞に骨髄腫細胞を見つけるセンサーを付けてT細胞に攻撃させる」という仕組みです。

Cilta-cel は最初の再発時に承認を受けました。データからは高リスク患者での使用では遅れてからの使用では最初からの使用よりも生存率が低かったからです。

●CARTITUDE-4 trial

このトライアルでは cilta-cel により従来の lenalidomide で難治例で progression-free survival が延長しました。cilta-cel で MRD 陰性、長期 progression free survival が得られ治療中止後最低 5 年、進行がありませんでした。従って cilta-cel は高リスクの健康患者 (fit patient) で推奨治療です。

●KarMMa-3 trial

このトライアルでは 3 種併用療法よりも ide-cel で生存率が延長しました。
ide-cel は短期の安全性が見られ神経毒性、パーキンソニズムが少ないようです
データからは CAR T-cell 治療は特に機能的に高リスク患者でアウトカムが優れ早期開始が推奨です。

●CARTITUDE-6 trial

このトライアルは Dara-VRd : daratumumab(抗 CD38)+bortezomib, lenalidomide, dexamethasone) で導入を行った後に、cilta-cel(ciltacabtagene autoleucel)CAR T-cell 療法、あるいは ASCT 療法のどちらかが優れるかの比較です。

●EILen trial

このトライアルは Dara-VRd + ASCT 対、Dara-VRd+二重特異性抗体 (elranatamab-lenalidomide) 地固めの比較です。

というわけで再発性(relapsing)あるいは難治性(refractory)骨髄腫に対しては T 細胞誘導療法 (T-cell redirecting therapy) が行われるようになり流れが変わってきました。

B 細胞成熟抗原 (BCMA: B-cell maturation antigen) を標的とした cilta-cel と idecabtagene vicleucel(ide-cel)です。

【CAR T 細胞治療の前にリスク層別化と橋渡し治療:talquetamab】

CAR T-cell 治療前にリスク層別化と bridging therapy が必要であり CAR-HEMATOTOX score が使われます。重症の cytokine release syndrome や ICANS(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)、感染、再発外死亡などが予測できます。

Bridging therapy は腫瘍細胞減少が 25%以上であると予後が良いようです。

ただし BCMA を標的とした橋渡し治療だと抗原減少、マスキングを起こすので避けます。

このため BCMA を標的としない二重特殊抗体タービー (talquetamab、ヤンセン社) などが使われます。

タービー (talquetamab) は二重特異性抗体です。骨髄腫細胞側が G タンパク質共役受容体クラス C/グループ 5・メンバー D (GPCR5D、G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D) で、T 細胞側が CD3 を標的とする二重特異性抗体です。これにより両者を近づけて骨髄腫細胞を攻撃させます。つまり GPCR5D は免疫細胞が骨髄腫細胞を狙うための目印で、BCMA とは別の治療標的。

標準的なリンパ球減少には fludarabine-cyclophosphamide 治療が腎機能で調節しつつ行われる。

CAR T-cell の前に、二重特異性抗体 (bispecific antibody) を使用すると T-cell の適合性が不良となり antigen escape を起こすので害があります。一方、CAR T-cell の後の二重特異性抗体使用は害が少ないのです。従って IMWG (国際骨髄腫作業部会) では CAR T-cell の後の二重特異性抗体使用を推奨しています。

ただし二重特異性抗体は既製品 (off-the -shelf) があり即座に使用可能でまた、Teclistamab-daratumumab の組み合わせの効果は CAR T-cell に匹敵するので急速進行の場合は二重特異性抗体が好まれます。二重特異性抗体の使用期間ははっきりしませんが、テクベリ (CD3+BCMA) やタービー (CD3+GPCR5D) で 6 カ月使用でなく最低 9 カ月使用すると治療を中止しても治療継続群と結果は同じでした。

身体機能良好な患者 (fit patient) では cilta-cel または teclistamab ± daratumumab が好まれます。

BCMA をターゲットとする治療が失敗した場合、ターゲットを変更 (GPCR5D + talquetamab など) します。

これらの MRD をみながらの治療は急速に進展していますが、標準的リスクの骨髄腫で MRD 陰性、4 剤併用で完全に反応があれば ASCT の遅延は妥当です。しかし MRD 陽性の場合には ASCT 地固めを行います。

まとめますと骨髄腫再発時、CAR T 細胞、二重特異性抗体、抗体薬物複合体も選択肢になります。

7. 無症候前駆状態として MGUS とくすぶり型骨髄腫。SLiM (>60%, 軽鎖, MRI) あれば骨髄腫。

西周 (にしあまね)、津田真道 (つだまみち) の二人は 2 年半ライデンに滞在し、ライデン大学教授の Simon Vissering (フィッセルング) の家に週 2 回通いオランダ語で自然法 (制定された法律よりも根本にある、倫理的、普遍的な正義・権利の原理)、国際法、国内法、憲法、経済学、統計学を学び、法律、政治、経済、統計などの概念を日本に輸入しました。

日露戦争の時、ロシア人捕虜は松山で大変手厚く扱われましたが既に国際法を理解していたからでしょう。

Vissering の家は現在も残っておりその家の前で写真を撮りました。
その近くにはシーボルトの日本博物館がありシーボルトが鳴滝塾(医学塾)の塾生を介して集めた
日本猿やイタチの標本や、植物標本がありました。裏庭には竹も植えられています。
棕櫚(シュロ)の線維で作った箒もあり現在見るものと全く同じでした。
こんな江戸時代の日用品の箒なんて日本の博物館にもありません。
ガクアジサイは日本独特のものでシーボルトは Hydrangea otaksa と妻の「お滝さん」の名を付けています。

active な多発性骨髄腫に先立って 2 つの無症候前駆状態があります。

i) Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)

(意味不明の単クローン性ガンマグロブリン血症)

これは M 蛋白が認められるものの多発性骨髄腫などの診断基準を認めず通常は経過観察になります。形質細胞の増殖状態で monoclonal component < 3g/dL で形質細胞の骨髄浸潤が 10% 未満のものです。

ii) Smoldering multiple myeloma(くすぶり型多発性骨髄腫)

MGUS より腫瘍細胞量や M 蛋白量が多い一方、骨髄腫を定義する臓器障害をまだ認めない状態です。Smoldering とは炎を上げずにくすぶっているという意味です。

これは monoclonal component が最低 3g/dl、または形質細胞の骨髄浸潤が最低 10%、またはその両者の場合です。この場合の遺伝子は MGUS か活動的多発性骨髄腫の特徴があり将来的に介入が必要なことがあります。

両者ともに骨髄腫を決定づけるイベントがありません。すなわち終末臓器の高カルシウム血症、腎不全、貧血、溶骨などがない状態です。

【SLiM biomarkers】

また骨髄腫の確認に SLiM biomarkers (clonal bone marrow plasma cells $\geq 60\%$ 、ratio of involved to uninvolved serum free light-chain of ≥ 100 、MRI で1つ以上の局所病巣)があります。
SLiM は以下の頭文字を組み合わせたものです。無症状でも SLiM 基準を満たす場合は多発性骨髄腫に分類します。

- S : Sixty (60) 骨髄中のクローン性形質細胞が 60%以上
- Li : Light chain(軽鎖) 血清遊離軽鎖の腫瘍側／非腫瘍側比が 100 以上、ただし腫瘍側の遊離軽鎖濃度が 100 mg/L 以上であること
- M: MRI MRI で直径 5mm 以上の巣状病変が 2 か所以上ある

これら SLiM の存在は active な多発性骨髄腫を意味し治療が必要です。

まとめますと無症候前駆状態として MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)と smoldering multiple myeloma(くすぶり型多発性骨髄腫)があります。
SLiM あれば骨髄腫です。次章に無症候前駆状態の治療を載せます。

8. くすぶり型治療:低リスク 6 カ月、中リスク 3ー4 カ月毎観察。高リスクは抗 CD38、トライアル参加。

Vissering は最初、西周と津田真道の個人教授に全く乗り気でなかったのですが、二人の生徒は極めて熱心に学び Vissering にとっても楽しいひと時だったと後に彼らに手紙を送っています。

Vissering の家(Rapenburg12 番地)はシーボルト日本博物館(Rapenburg 19 番地)のすぐ近くに現存しその前で写真を撮りました。この家に幕末、2 人は週 2 日、通ったのだなあと感動しました。西周が住んだ家も特定されており運河沿いの道を歩いて通ったようです。ライデンの街中に運河ツアーがあり観光船に乗って一周しました。

くすぶり型多発性骨髄腫(smoldering multiple myeloma)の治療は、リスクが低いか、高いか層別化します。

【低リスクあるいは中リスクのくすぶり型多発性骨髄腫の治療】

●経過観察

低リスクなら 6 カ月毎、中リスクなら 3ー4 カ月毎。

または

●臨床トライアル参加

【高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫の治療】

●患者によっては経過観察

●daratumumab 使用(Aquilla trial)

または

●臨床トライアル参加

まとめますと、くすぶり型の治療は低リスクでは 6 カ月毎、中リスクは 3ー4 カ月毎観察します。高リスクでは抗 CD38 使用したり臨床トライアル参加により新治療を行うことができます。

9. 再発で ASCT 可能患者は 4 種併用(Dara-VRd、Isa-VRd)。ASCT 不可能でも 4 種併用。

西周(にしあまね、島根県津和野出身)が津田真道(つだまみち、岡山県津山出身)と共にライデン大学に留学したのは幕末、1862 年(文久 2 年)から 1865 年(慶応元年)でした。ライデン大学正門の前に運河がありその運河の橋のたもとにカフェがあり、西周もこんなところでコーヒーを飲んだのだらうなあと感慨深く見ました。ライデン大学では世界初の日本学講座が早くも 1855 年(安政 2 年)に設立されました。

<https://www.universiteitleiden.nl/en/education/study-programmes/master/asian-studies/japanese-studies>

(ライデン大学日本学修士講座)

大学構内の壁に菅原道真の「東風(こち)吹かば匂いをこせよ梅の花 あるじなしとて春を忘るな」と日本語で大きく縦書きで墨書されていたのには驚きましたが、ちょっとこれ違いますよね。この図書館には豊富な江戸時代からの蔵書があります。現存するライデン大学天文台は 1861 年に建設され彼ら 2 人もこれを見ていたはずです。

骨髄腫の再発はクローンの進化(clonal evolution)か免疫枯渇(immune exhaustion)、あるいはその両者によります。

患者のフレイル状態(frailty status)即ち年齢、全身状態(performance status)、障害、合併症の程度により治療強度を決めます。

現在のところ ASCT 可能患者では 3 者併用療法は 4 者併用療法に置き換えられました。
一方 ASCT(自家幹細胞移植)が不可能な患者では 4 者併用の Dara-VRd または Isa-VRd を 8-12 サイクルの後、lenalidomide をベースとした維持療法を行ないます。
Dara(daratumumab)も Isa(isatuximab)も抗 CD38 抗体のことです。

- Dara-VRd は daratumumab(抗 CD38 抗体)+Velcade(bortezomib、プロテアソーム阻害)+Revlimide(lenalidomide,サリトマイト®関連薬)+dexamethasone の 4 者併用です。
- Isa-VRd は isatuximab(抗 CD38 抗体)+Velcade(bortezomib、プロテアソーム阻害)+Revlimide(lenalidomide,サリトマイト®関連薬)+dexamethasone の 4 者併用です。

ASCT 不可能な未治療の骨髄腫患者では MAIA trial で D-Rd(daratumumab+lenalidomide+dexamethasone)の 3 種併用が行われましたが、現在は全身状態が良好なら 4 剤併用も推奨です。
IMROZ trial では Isa-VRd で開始し Isa-Rd 維持を ASCT 不能患者での新たな方法としました。BENEFIT trial は更に Isa-VRd が優れると追試しました。

Perseus trial では Dara-VRd の 4 剤併用は VRd の 3 剤併用に比べて MRD 陰性が保たれ反応が良く(deep sustained response)、進行フリー生存期間が長かったのです。
GMMG-HD7 trial では dara-VRd の代わりに Isa-VRd でも同様の結果でした。

Bortezomib(プロテアソーム阻害剤、ベルケイト®)は神経炎では避けますが腎障害では使えます。Carfizaromib(プロテアソーム阻害剤、カイプロリス)は心疾患や高血圧では避けます。

ハイリスクの骨髄腫ではどのフェーズでも強化療法を推奨します。
Dara-VRd または Isa-VRd 導入を 4-6 サイクル、ASCT(MRD の値に関わらず)を行い、4 種併用を 4 サイクル、2 種併用を持続します。

まとめますと骨髄腫再発で ASCT 可能患者は 4 種併用(Dara-VRd、Isa-VRd)。
不可能でも 4 種併用が推奨です。

10. 再発で二重特異性抗体(テクベリ、タービー等)有用。アクテムラ(抗 IL6)前処置でサイトカイン放出↓。

西周は島根県津和野の出身で森鷗外の親戚であり実家が現在も森鷗外の家のおすぐ近くに保存されており以前見学しました。また西周は漢語にはない下記のような哲学や数学等の抽象概念の造語を数多く作りました。総合診療、感覚、意識、記憶、先天的、後天的、人民共和国なんて言葉は西周がいなかったら存在しなかったのです。彼が作った言葉は中国、朝鮮にも逆輸入されました。

【西周の作った造語】

哲学、主観、客観、概念、観念、論理、権利、能動、意識、感覚、記憶、懷疑、肯定、否定、美、美術、命題、定義、帰納、演繹、属性、形而上、権利、個人、主義、理性、理想、現象、心理、倫理、社会、経済、物理、化学、幾何、科学、言語、知識、認識、絶対、真理、先天、後天、主観、客観、人格、範疇、連想、進化、完成、母音、子音、芸術、技術、意識、実態、思惟、自由、人民、共和国、経済、総合

B 細胞成熟抗原 (BCMA: B-cell maturation antigen) を標的とする3つの抗体が承認されました。即ち teclistamab(テクベリ)、linvoseltamab(国内第3相実施)、elranatamab(エルレフィオ)の3つであり、それまで複数の治療を受けて来た患者で単一治療で高い反応率があります。

CAR T-cell の前に、二重特異性抗体 (bispecific antibody) を使用すると T-cell の適合性が不良となり antigen escape を起こすので害があります。

一方、CAR T-cell の後の二重特異性抗体使用は害が少ないのです。従って IMWG (国際骨髄腫作業部会) では CAR T-cell の後の二重特異性抗体使用を推奨しています。

ただし二重特異性抗体は既製品 (off-the -shelf) があり即座に使用可能でまた、Teclistamab-daratumumab の組み合わせの効果は CAR T-cell に匹敵するので急速進行の場合は二重特異性抗体が好まれます。二重特異性抗体の使用期間ははっきりしませんが、テクベリ (CD3+BCMA) やタービー (CD3+GPCR5D) で6カ月使用でなく最低9カ月使用すると治療を中止しても治療継続群と結果は同じでした。

タービー (talquetamab) も二重特異性抗体です。骨髄腫細胞側が BCMA でなく G タンパク質共役受容体クラス C/グループ5・メンバー D (GPCR5D、G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D) で、T 細胞側が CD3 を標的とする二重特異性抗体です。

これにより両者を近づけて骨髄腫細胞を攻撃させます。つまり GPCR5D は免疫細胞が骨髄腫細胞を狙うための目印で、BCMA とは別の治療標的。

ただしタービー (分子標的治療薬、T 細胞の CD3 と腫瘍細胞上の GPCR5D に同時に結合) は味覚異常 (dysgeusia) や爪、皮膚変化などの副作用があります。

予防的に tocilizumab (抗 IL-6 受容体抗体、アクテムラ、80 mg、200 mg、400 mg) を二重特異性抗体投与前に投与するとサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome) の予防が

できます。Tocilizumab 8mg/kg 単回で 10%の出現(ほぼ全例 grade1)に減らしました。
サイトカイン放出症候群の発症後の tocilizumab 投与(reactive tocilizumab)では症候群が 60%で
起こりました。Tocilizumab による前処置後のに重篤性抗体投与の戦略は外来ベースで使えます。

Preclinical ex vivo data (生体から取り出した細胞で得られた前臨床段階のデータ)によると
Daratumumab(抗 CD38 抗体、ダラザレックス)は TRIMM-2 trial で、daratumumab+talquetamab
(タービー)、MonumentTAL-2,3 で talquetamab(タービー)+pomalidomide(ポマリスト) ± daratumumab
(ダラザレックス)が併用され推奨されました。

重要なことは MajesTEC-3 trial で teclistamab(テクベリ) + daratumumab(抗 CD38 抗体、
ダラザレックス)の併用は、それ以前に 1-3 回の治療を終えた患者で pomalidomide/bortezomib を
基本とする 3 者併用よりもはるかに優れた生存率を上げ、第 2 選択薬となりました。

MajesTEC-9 trial では teclistamab(テクベリ)単独治療は、既に 1-3 回の他の治療を終わって
いる患者で pomalidomide, bortezomib, carfilzomib, dexamethasone(PVd)投与群よりも
成績は優れ抗 CD38 で反応不良、lenalidomide 不応患者でも優れた結果でした。
これから teclistamab(テクベリ)を基本とする第 2 選択治療は前もって抗 CD38 抗体や lenalidomide
投与に関わらず有用です。

Cevostamab(国内治験中)も二重特異性抗体で FcRh5 (Fc receptor-homologue-5)と
CD3 の二つを標的としてこの二つを架橋し T 細胞介在性に骨髓腫を傷害します。
単一治療で有効であり特に以前 BCMA に対して未治療の場合有効で、早期に pomalidomide
(サリドマイド関連薬、ポマリスト、1mg, 2mg, 3mg, 4mg)と併用されます。

BCMA と GPRC5D の二重特異抗原も注目されています。RedirectTT-1 trial で
Teclistamab(テクベリ)+talquetamab(タービー)の併用は髄外病変のある患者でも成績が良かったのです。

まとめますと骨髓腫再発で二重特異性抗体(テクベリ、タービー等)有用で既製品もあります。
アクテムラ(抗 IL6)前処置でサイトカイン放出症候群を予防できます。

-

11. 再発に BCMA 標的抗体薬物複合体(フーレンシップ)有用。細胞分裂の微小管を阻害。

国立 Boerhaave 科学博物館にはオランダがいかに国土を作ってきたかの歴史が展示されていて
感動しました。「God created the world, but the Dutch created the Netherlands. 神が世界を
創りオランダ人がオランダを創った」というのです。

オランダは本来、国土の半分は海面下です。堤防(dam, dike、ダイク)で土地を取り囲み風車で
揚水してその中に海底の砂を流しこんで国土を創ってきたのです。

動力に風力や水力を使ってきたので蒸気機関の使用はオランダは他国よりも遅れたようです。
アムステルダム、ロッテルダムは、アムステル川のダム(堤防)、ロッテル川のダムなのです。
風車は 1200 年代から使われましたが低地の水を汲みだす排水用風車は 1400 年代からです。

BCMA(B 細胞成熟抗原)を標的とする抗体薬物複合体 (BCMA-directed antibody-drug conjugate) の belantamab mafodotin(ブーレンシッフ)は免疫学的に骨髓腫細胞を標的とし auristatin(細胞分裂に必要な微小管の働きを阻害する)を選択的に腫瘍細胞に送ります。
これは抗体が形質細胞表面の BCMA に結合し薬剤が細胞内に取り込まれ auristatin で微小管を阻害して細胞分裂を阻害します。

DREAMM-7 trial で belantamab、bortezomib、dexamethasone(VBd)対 Dara-Vd が、
DREAMM-8 trial で belantamab, pomalidomide, dexamethasone(BPd)対 PVd が試されました。
両 trial とも患者はそれ以前、抗 CD38 を投与されていない患者あるいは抗 CD38 に感受性のある患者としました。眼の副作用で眼科医のモニターを必要としましたが、有用でした。

まとめますと再発に BCMA 標的の抗体薬物複合体 (ブーレンシッフ) 有用です。細胞分裂の微小管を阻害します。

12. BCMA 標的 CAR T 細胞失敗時、テクベリ+ダラザレックスまたはブーレンシッフが推奨。

勝海舟や坂本龍馬が学んだ長崎海軍伝習所オランダ教官のカッテンディーケ (Van Kattendijke) の Van はドイツ語の von、英語の of で、～の出身という意味で Katten は子猫、ディーケ (dijke, ダイク) は堤防の意味です。子猫の堤防という地名の出身で、ここは勝海舟が渡米したとき日本人だけで操船した咸臨丸 (かんりんまる) を造った Kinderdijk (キンデルダイク、赤ちゃん堤) のすぐ近くです。化学で出てくる分子間力の van der Waal 力も、ライン川支流の Waal 川地方出身という意味の名前です。丁度、清水の次郎長、森の石松みたいな感じです。

カッテンディーケは鹿児島に行った時、1851 年に日本人がオランダの本の図面だけを頼りにして作り上げた 6m 程の蒸気船を見て仰天しています。

曰く「一度も蒸気機関を見たこともなくして、ただ簡単な図面をたよりにこの種の機関を造った人の才能の非凡さに驚かざるを得ない。我々オランダ人でも蒸気機関の働きに十分の理解を持つまでになるには並大抵の苦勞ではないではないか」

(長崎海軍伝習所の日々 カッテンディーケ 東洋文庫)

2 回目、3 回目の再発の場合、次の治療は以前の治療がどうだったかによります。

B 細胞成熟抗原 (BCMA: B-cell maturation antigen) 標的治療後の再発では治療は、理想的には新たな抗原をターゲットとします。

ただし治療が1回に BCMA 表出のアッセイ評価はありません。

データからは BCMA CAR-T 治療が失敗した場合、teclistamab (テクベリ) -daratumumab (ダラザレックス) または belantamab mafodotin (ブーレンシッフ) を基本とする治療が推奨です。

しかし BCMA 標的 T 細胞誘導療法 (BCMA-directed T-cell direction) 後の再発では発現低下 (down regulation), 変異, BCMA 遺伝子欠損を伴うことが多いのです。
この様な患者では標準的 3 者併用 (standard triplet therapy: 抗 CD38 抗体、carfilzomab, pomalidomide) や、talquetamab (GPC5D を標的、タービー)、t(11;14) に対しては venetoclax (BCL-2 蛋白阻害、ベネクレクタ) ± proteasome inhibitor、selinexor, alkylator-based combinations, bendamustine (アルキル化薬、トリアキシン), salvage ASCT などが考えられます。

新規骨髄腫で ASCT 不能の場合、teclistamab (テクベリ) - daratumumab (ダラザレックス) 治療の反応が良いようです。

現在 ASCT はあまり使われなくなりましたが、Myeloma X trial では前回の ASCT で寛解が 18 カ月から 36 カ月続いた患者では salvage ASCT が、経口 cyclophosphamide よりも有用でした。

まとめますと BCMA 標的 CAR T 細胞失敗時、テクベリ + ダラザレックスまたはブレンシップが推奨です。

13. 治療で生きの良い T 細胞健全性は重要。再発は抗原逃避による抗原変化で起こる。

日本とオランダの交流が始まったのは 1600 年 4 月 19 日 (陰暦 3 月 16 日) です。
オランダ船 De Liefde (愛、ドイツ語の Liebe、英語の Love と同じ) が南アメリカのマゼラン海峡から漂流、はるばる大分県臼杵湾にたどりつきました。110 人の乗組員で生き残った者 24 人、歩ける者は 6 人でした。船長が危篤だったので英国人で航海士のウィリアム・アダムスがオランダ人 ヤン・ヨーステンと共に徳川家康と対面したのです。2 人は家康の貿易顧問となり、アダムスは三浦按針と改名して 250 石の幕臣になり日本橋近くに屋敷を持ち、ヤン・ヨーステンも邪楊子 (ヤヨウス) と改名、屋敷をもらい、これが現在の東京八重洲で八重洲はヤン・ヨーステンの名から来ています。
彼は画家フェルメールの故郷、デルフト焼きでも知られるオランダのデルフト出身です。

戦国期にはポルトガル人やスペイン人が来てカトリックを広めました。しかし布教の裏に領土的野心が隠れていることが分かり禁教になり鎖国となりました。ところが遅れてきたオランダ人はカトリックに抵抗 (プロテスト) したプロテスタントであることがわかり幕府は交易を許したのです。

治療順序について 2 つの生物学的原理 (biologic principle) が重要です

i) T 細胞の健全性 (fitness) は重要。

生きの良い Naïve T 細胞 (まだ対応抗原に出会っていない T 細胞) で幹記憶 T 細胞が多い方が、末期で CD8+ T 細胞よりも CAR T 細胞も二重特異性抗原も治療反応がよいのです。
しかし T 細胞の健全性を調べるに評価されたバイオマーカーがあるわけではありません。
T 細胞を障害するような治療 (alkylators, proteasome inhibitors, BCMA 標的治療) をしていると T 細胞は障害されるので wash out 期間が必要です。

ii) 抗原逃避(antigen escape)で再発する。

抗原逃避(antigen escape)、例えば monoallelic and biallelic deletions、BCMA／GPRC5D の非切断型変異 nontruncating mutations)などは主な再発メカニズムであり標的に別の抗原を要します。抗原逃避とは BCMA や GPRC5D などの標的抗原が減少、消失したり形が変わって CAR-T 細胞や二重特異性抗体による攻撃を逃れることを言います。
抗原逃避では多抗原標的(multiantigen targeting)も考慮します。

まとめますと治療で生きの良い T 細胞健全性は重要です。再発は抗原逃避による抗原変化で起こります。

-

14. トライアル参加で cereblon E3 ligase modulators, 三重特異性抗体, anito-cel(新 CAR T)使用可能。

カッテンディーケの本にはオランダから 1857 年(安政 4 年)に派遣された 37 人の士官たちがどのような講義を長崎海軍伝習所で行ったか書かれています。「知識欲に燃えているのが日本人の特徴である」そうです。

艦砲術、艦砲練習、帆の操縦法、蒸気機関学などはともかく驚くのは数学・代数が週 5 時間、算術 9 時間が教えられ、また軍医ポンペにより物理 3 時間、化学 3 時間、包帯術などが毎週教えられています。勝海舟も坂本龍馬もこんな授業を受けていたのです。

勝海舟はオランダ語が堪能で意思疎通には困らなかったようです。勝海舟は蘭日大辞典(ズーフハルマ)を 1 年かけて自分用と販売用の 2 部書き写していたのです。

オランダ人は最初 1609 年から 1641 年までは長崎県平戸に商館を構え、1641 年に長崎市出島へ移転しました。カッテンディーケは航海で平戸に寄った時、200 年以上前の祖先たちの住居跡を探しましたが結局わかりませんでした。

咸臨丸は勝海舟、福沢諭吉、ジョン万次郎を乗せて浦賀(横須賀)からサンフランシスコへ渡りましたが日本人だけのクルーで操船しました。

新たな cereblon E3 ligase modulators の iberdomide、mezigdomide は免疫変容した薬剤 不応性、髄外病変での初期治療で高い効果を示します。Iberdomide は最近、daratumumab、dexamethasone との併用が第 2 選択として承認されました。

cemsidomide は経口 IKZF1 と IKZF3 degrader で他治療での再発、不応例、CAR Tcells, 二重特殊抗体治療例でも効果があります。

三重特異性T細胞誘導抗体(Trispecific T-cell engagers)は特殊二重抗体の論理的な発展型である。3 種類の標的に結合しT細胞を癌細胞へ誘導して攻撃させるのです。
癌細胞の目印を 2 種類ねらうことで一方の目印が減少、消失してももう一方を介して攻撃できます。これらの反応は良好です。

【三重特異性T細胞誘導抗体】

Remantamig は BCMA+GPRC5D+CD3、

ISB2001 は BCMA+CD38+CD3

IBI3003 は BCMA+GPRC5D+CD3

新たな CAR T-cell 設計 (constructs) も進んでいます。

Anitocatagene autoleucel(anito-cel)は BCMA 標的 CAR T-cell 治療で非抗体由来の D-Domain (抗体由来でない合成蛋白質)が骨髓腫細胞の BCMA に結合する部分として使われます。

Cilta-cel のように神経毒性や腸炎がありません。

in vivo CAR T-cell 製造も lentiviral をベースとしたアプローチで現実的になってきました。

lipid nanoparticle-encapsulated messenger RNA(mRNA)で 3 つの二重特異性抗体 (BCMA and CD3, FcRH5and CD3, GPRC5D and CD3)も in vivo で蛋白産生を示しました。

高リスクの smoldering multiple myeloma の治療も急速に進化しており現在 phase3 trial に 下記3つのトライアルがあり、早期介入で活動性 myeloma への進展を防げます。

- QuiRedex(lenalidomide-dexamethasone)
- E3A06(lenalidomide)
- AQUILLA(daratumumab)

AQUILLA trial から daratumumab が高リスク smoldering multiple myeloma に使用される ようになりました。だから daratumumab 単独治療は合理的オプションです。

Aquila はラテン語で鷲(わし)のことです。日本の SF アニメ映画「AKIRA」は世界で 大ヒットしましたが aquila と親近感があつたのかもしれません。

まとめますとトライアル参加により cereblon E3 ligase modulators、三重特異性抗体、 anito-cel(新 CAR T)等の使用ができます。

15. 再発・抵抗性の治療一覧: lenalidomide と CD38 から3つの場合に分けて治療。

なおオランダのことをオランダと言うのは日本だけです。オランダ語では Nederland(低い土地) です。英語で Netherlands(低い国)、フランス語でも Pays-Bas(ペイバ、低い土地)です。 Holland(ホラント)はオランダ西部の北ホラント州、南ホラント州を指します。オランダ人が日本に来た時、 どこから来たか聞かれて Holland 州から来たと言ったため Nederland がオランダになって しまいました。どこから来たか聞かれて日本でなく静岡から来たというようなものです。

【多発性骨髓腫の再発・抵抗性の場合の治療】

【一般的注意】

BCMA CAR T-cell 治療と二重特異性抗体両者が使用可能な場合は前者を推奨します。

下記の推奨治療のうち下位より上位の治療を推奨する。また CAR T-cell 治療は有効なので最後の手段としてでなく極力最初の治療とします。

t(11;14)の転座の場合、再発・抵抗性に関わらず venetoclax(BCL-2 蛋白阻害、ベネクレクタ)を推奨です。

腎障害のある場合 lenalidomide(レブ'ラミド、サリド'マイド'関連薬)はあまり好ましくありません。

神経障害のある場合 bortezomib(ベル'ケイト、proteasome 阻害)は好ましくありません。

Carfilzomib(カイ'フロリス,proteasome 阻害)は心疾患、コントロール不良の高血圧の場合好ましくありません。

フレイル患者では triplet therapy より doublet therapy を推奨です。

再発し臨床決断のポイント毎に臨床トライアル参加を考慮します。新治療の in vivo CAR T-cell 治療、三重特異性抗体治療、cereblon E3ligase modulators などは臨床トライアルに参加しなければ施行できないのです。

【再発、抵抗性の場合、lenalidomide と CD38 から3つの場合に分けて考える】

- Lenalidomide(レブ'ラミド、サリド'マイド'関連薬)抵抗性のみで以前抗 CD-38 使用なし。
- CD38(ダ'ラザ'レックス)抵抗性のみ、lenalidomide 感受性ありの時。
- Lenalidomide 抵抗性かつ CD-38 抵抗性の時。

I. Lenalidomide(レブ'ラミド、サリド'マイド')抵抗性のみで以前抗 CD-38 使用なしの時。

推奨治療

- BCMA CAR T: cilta-cel (CARTITUDE-4)
- Tec±Dara: teclistamab(テク'ベ'イリ,二重特異性抗体) ± daratumumab(ダ'ラザ'レックス,抗 CD38)
(MajesTEC-3 and 9)
または
- Non-lenalidomide triplets
(Dara-Vd, Iber-Dara-d, Dara-Pd, Dara-Kd, KPd, Isa-Kd, Isa-Pd, PVd, KCd, PCd, IPd, Dara-Cd, VCd, EloPd, SeliVd)
または
- Belantamab (ブ'レンシ'ップ、抗体薬物複合体) combos: BVd (DREAMM-7)
もし CAR T/BsAb ができないときは BPd (DREAMM-8)も可。
または
- Salvage ASCT:以前 ASCT を遅らせ健康な患者。以前 ASCT で維持なしで 18 か月、維持ありで 36 カ月持続できた時。
または
- Cytotoxic chemotherapy
Bendamustine(ト'レアキシ'ン、アルキル化薬、マスタート'薬)
, DCEP, V-DCEP, VD-PACE, VTD-PACE
または
- 臨床トライアル参加

II. CD38(ダラザレックス)抵抗性で、lenalidomide 感受性ありの時。

推奨治療

●BCMA CAR T: cilta-cel (CARTITUDE4)

●Tec±Dara:teclistamab(テクベリ、二重特異性抗体)±daratumumab(ダラザレックス、抗 CD38)
(MajesTEC-3 and 9)

ただし Tec-DARA は CD38 抵抗性ではやや効果弱い。

または

●Non-CD38 triples : KRd, KPd, KCd, PVd, VCd, PCd, IRd, IPd, EloRd, EloPd, SeliVd

または

●Belantamab (ブーレンシッフ、抗体薬物複合体°) combos

もし CAR T/BsAb 不能なら BVd(DREAMM7)、BPd(DREAMM-8)。

CD38 抵抗性では効果はやや劣るかも。

または

●Salvage ASCT

以前 ASCT を遅らせた患者で健康な場合か、以前の ASCT で反応が良かった場合
(維持なしで 18 カ月、維持ありで 36 カ月)

または

●Cytotoxic chemotherapy

Bendamustine(トリアキシン、アルキル化薬)、DCEP, V-DCEP, VD-PACE, VTD-PACE

または

●臨床トライアル参加

III. Lenalidomide 抵抗性かつ CD-38 抵抗性の時

(Triple-class 使用後、Dara-VRd後が多い)。

推奨治療

●BCMA CAR T: cilta-cel(CARTITUDE-4)

●Tec±Dara : teclistamab±daratumumab (MajesTEC-3 and-9)

CD38 抵抗性では Tec-Dara はやや効果弱い。

または

●Non-lenalidomide+CD-38 triplets : KPd,KCd,PVd,VCd,PCd,IPd, EloPd, SeliVd

または

●Belantamab combos :

もし CAR T/BsAb が不能なら BVd(DREAMM-7), BPd(DREAMM-8)

CD38 抵抗性ではやや効果弱い。

または

●Salvage ASCT :

以前 ASCT を遅らせた患者で健康な場合。または以前の ASCT で維持無しで 18 カ月有効あるいは維持ありで 36 カ月有効の場合。

または

●Cytotoxic chemotherapy

Bendamustine(トリアキシン、アルキル化薬)、DCEP,V-DCEP,VD-PACE,VTD-PACE

または

●臨床トライアル参加

それでは NEJM, Sept.10, 2026 多発性骨髄腫(総説)の最重要点 15 の怒涛の反復です！

- ① 標準治療は 4 剤併用:抗 CD38 抗体+プロテアソーム阻害+サリドマイド系薬+dexamethasone。
- ② MRD (measurable residual disease) 10^{-5} [10 万細胞に 1 個]、 10^{-6} 、 10^{-7} でリスク層別化。
- ③ 新規治療はリスクが標準か高いか、自家幹細胞移植可能か否かで層別化。治療一覧。
- ④ 高リスク遺伝子変異は del(17p)または TP53 変異で癌抑制蛋白低下。染色体転座もある。
- ⑤ 4 種薬剤が第 1 選択で自家幹細胞移植は後回しでも可。
- ⑥ 再発時、リスク層別化して CAR T 細胞の後、二重特異性抗体、抗体薬物複合体も選択肢。
- ⑦ 無症候前駆状態として MGUS とくすぶり型骨髄腫。SLiM(>60%,軽鎖,MRI)あれば骨髄腫。
- ⑧ くすぶり型治療:低リスク 6 カ月、中リスク 3-4 カ月毎観察。高リスクは抗 CD38、トライアル参加。
- ⑨ 再発で ASCT 可能患者は 4 種併用(Dara-VRd, Isa-VRd)。ASCT 不可能でも 4 種併用。
- ⑩ 再発で二重特異性抗体(テクベリ、タービー等)有用。アクテムラ(抗 IL6)前処置でサイトカイン放出↓。
- ⑪ 再発に BCMA 標的抗体薬物複合体(ブーレンシップ)有用。細胞分裂の微小管を阻害。
- ⑫ BCMA 標的 CAR T 細胞失敗時、テクベリ+タラサレックスまたはブーレンシップが推奨。
- ⑬ 治療で生きの良い T 細胞健全性は重要。再発は抗原逃避による抗原変化で起こる。
- ⑭ トライアル参加で cereblon E3 ligase modulators,三重特異性抗体,anito-cel(新 CAR T)使用可能。
- ⑮ 再発・抵抗性の治療一覧:lenalidomide と CD38 から3つの場合に分けて治療。