

WEBセミナー 座談会

開催日 2021年10月25日(月) 場所 ヴィラ・デ・マリアージュ越谷レイクタウン

多発性骨髄腫による
骨病変の診断と治療のポイント

多発性骨髄腫 (multiple myeloma ; MM) による骨病変の診療では、適応を有するバルーンカイフォプラスティ (balloon kyphoplasty ; BKP) をはじめとした治療法の選択などに際し、血液内科と整形外科が緊密に連携する必要がある。本座談会では、日ごろからMMによる骨病変を診療している血液内科および整形外科の先生方にお集まりいただき、両科が連携する上でのポイントについて、診断、BKPなどの外科的治療、理想的な紹介方法など幅広いテーマでご議論いただいた。司会は、獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科准教授の岡村隆光氏が務めた。

司会



岡村隆光先生
獨協医科大学
埼玉医療センター
糖尿病内分泌・血液内科 准教授

コメンテーター



片柳順也先生
獨協医科大学
埼玉医療センター
整形外科 講師



松本和之先生
医療法人 眞幸会
草加松原整形外科医院
整形外科 副院長

MMは高Ca血症、
腎機能障害、貧血、
骨病変のCRAB症状が特徴

岡村 本日は「MMによる骨病変の診断と治療のポイント」をテーマに、血液内科と整形外科のそれぞれの立場から議論したいと思います。

MMはBリンパ球の最終分化段階にある形質細胞の悪性新生腫瘍で、①単クローン性に形質細胞が増殖する、②単クローン性のγグロブリン血症(M蛋白血症)を来す、③高カルシウム(Ca)血症、腎機能障害、貧血、骨病変などの多彩な症状(骨髄腫関連臓器障害(CRAB症状))を呈する一という特徴があります。発症のピークは60歳代後半で高齢者に多く、日本の発症率は人口10万人当たり5人程度です¹⁾。

症候性MMの治療は①プロテアソーム阻害薬(ボルテゾミブなど)、②免疫調整薬(レナリドミドなど)、③ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬(パノビノスタット)、④抗体薬(抗CS1抗体エトツズマブ、抗CD38抗体ダラツムマブなど)を用いた薬物療法が中心で、近年は新薬の登場により予後は改善しています²⁻⁴⁾。

さらにMMではCRAB症状への治療も必要で、特に骨病変はQOLや予後に大きな影響を与えます。MMによる骨病変の治療選択肢としては、ビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸など)や抗RANKL抗体デノスマブを用いた薬物療法、骨髄腫の治療、放射線治療、外科的治療などが挙げられます。このうち薬物療法に関しては、クロドロン酸に対するゾレドロン酸の全生存期間(OS)および骨関連事象(SRE)の改善効果^{5,6)}やゾレドロン酸に対するデノスマブの初回SRE発現期間における非劣性が示され⁷⁾、「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版」では骨病変を有する初発MM患者の治療法としてデノスマブあるいはゾレドロン酸の投与が推奨されました¹⁾。

CAFE study :
非外科的治療と比べて
BKP施行で身体機能、
QOL、疼痛が改善

岡村 一方、MMの骨病変に対する外科的治療ではBKPも選択肢の1つに挙げられ、MMを含む悪性腫瘍患者の椎体骨折に対する有効性を非外科的治療と比較した多施設国際共同ランダム化比較試験CAFE studyの結果が報告されています。同試験におけるMM患者の割合はBKP群が32%(22/68例)、非外科的治療群が44%(27/61例)であり、非外科的治療群と比べBKP群で身体機能(RDQスコア)、QOL(SF-36 PCS/MCSスコア)、および疼痛(NRS painスコア)が有意に改善しました(図1)⁸⁾。

ここで、当科でBKPを施行したMM症例(70歳女性)をお示しします。症例は脂質異常症の治療のため通院中のクリニックで貧血を指摘され当科を受診し、重い物を持ち上げるなどの動作時に腰痛を訴えていました。免疫学的検査でIgG上昇が認められた他、免疫電気泳動ではIgGκ型M蛋白が検出され、骨髄中形質細胞は28.6%、MRIで第10胸椎と第1腰椎に病的骨折が認められたことから、IgGκ型MMと診断しました。そこで、初期治療としてレナリドミド+デキサメタゾン(Ld)療法を開始するとともに、整形外科と相談の上、第10胸椎と第1腰椎にBKPを施行しました。その結果、術直後に日常動作に伴う腰痛が消失し、Ld療法も奏効して現在は外来通院で治療を継続中です。

この症例からも分かるように、MM患者は腰痛などの骨症状を主訴に整形外科を受診するケースが少なくありません。その場合、蛋白分画やM蛋白を確認し、疑わしい場合は血液内科へのコンサルトを考慮することが重要です。

MMによる骨病変に対しては、漫然

と麻薬性鎮痛薬を使用するのではなく、原疾患の治療に併せ薬物療法や放射線治療、BKPなどの外科的治療による多角的かつ包括的な治療が必要です。BKPを用いることで早期に疼痛が改善すれば、全身状態の改善により原疾患のさらなる積極的な治療につながります。そのためにも整形外科と血液内科が連携し、MMの治療成績を向上させることが重要だと考えています。

BKPは外科的治療の中で
比較的侵襲性の低い術式

岡村 続いて、片柳先生にBKPの概要、BKPによる骨粗鬆症性椎体骨折の治療経験やBKPが適した症例についてお話しいただきます。

片柳 骨粗鬆症性椎体骨折の治療において、整形外科ではまず器具療法や疼痛管理などの保存治療を行い、同時に骨粗鬆症に対する薬物療法も開始します。一方、これらの治療を行っても疼痛が遷延する場合は外科的治療を検討します。外科的治療の1つであるBKPは、経皮的に圧迫骨折を来した椎体に機器を挿入してバルーンを拡張し、椎体内に形成されたスペースに骨セメントを充填して椎体の安定化を図り、疼痛の早期軽減を目的とする治療法です(図2)。

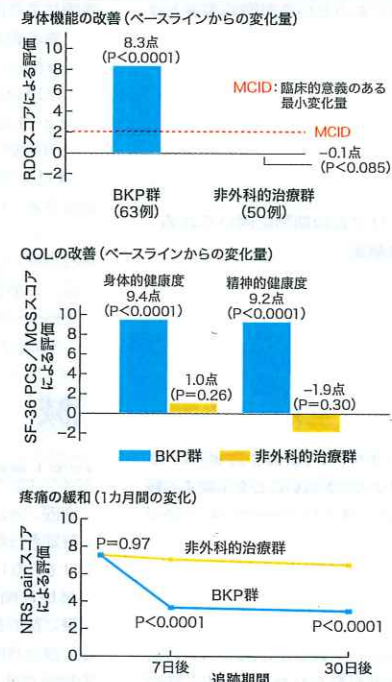
ただし、BKPのみで効果不十分と予測される場合には後方からのインストゥルメンテーション手術

を併用することがあり、変形が強いまたは麻痺がある症例には椎体骨切り術や前後同時のインストゥルメンテーション手術が考慮されます。しかし、これらの術式は侵襲性が高く、大出血や神経麻痺、血腫といった周術期の合併症リスクがあり、術後の続発性骨折やロッドの折損、せん妄、肺炎、感染などにも注意が必要です。一方、BKPは外科的治療の中で比較的侵襲性が低い術式で、出血はほとんど生じません。手術時間は30分弱で、手術の翌日には疼痛が緩和し離床したケースを経験しています。

保存治療が奏効しなかった
患者がBKPで独歩可能に

片柳 次に、BKPの適応となる患者像

図1 BKP治療による身体機能などの改善



(Berenson J, et al. Lancet Oncol 2011; 12: 225-235より作成)

特別企画 ● 多発性骨髄腫による骨病変の診断と治療のポイント

についてお話しします。まず、骨折後に保存治療を行っても疼痛の改善が見られない患者は良い適応です。例えば、外傷により第12胸椎の椎体骨折を来し、保存治療では疼痛の緩和が見られなかった70歳代の男性に対し当科でBKPを施行したところ、疼痛が緩和して独歩可能となり、術後数日で退院しました。この患者のMRIのT2強調画像では骨内の高輝度領域が広範囲に観察されましたが、こうした症例は保存治療により骨癒合が得られにくいと考えられるため、遭遇した際はBKPを施行している施設に積極的にコンサルトしていただきたいと思えます。

他にも、当科では第1腰椎の椎体骨折後に保存治療を行い2カ月以上が経過しても骨癒合が見られない偽関節の症例(80歳代女性)にBKPを施行した経験があります。この患者も術後には疼痛が緩和し、独歩で自宅退院となりました。その後も骨粗鬆症治療の継続により続発性椎体骨折を予防でき、骨性架橋が形成され治療は完了したと考えられました。

このようにBKPは骨粗鬆症性椎体骨折患者に多大な恩恵をもたらしましたが、全ての症例が適応となるわけではありません。例えば、高度に圧潰した椎体骨折や、充填した骨セメントが椎体外に漏出して重篤な合併症をもたらす危険性の高い症例では、BKPを施行すべきでないと考えられます。そのような症例には後方からのインストゥルメンテーション手術の併用や椎体骨切り術、後方からの固定、人工椎体などを用いた再建などが考慮されます。

鑑別診断では全脊柱MRIが有用

岡村 ありがとうございます。さてBKPは骨粗鬆症性椎体骨折だけでなく、MMによる椎体骨折への適応も承認されています。松本先生、MMによる椎体骨折の診断と治療のポイントについてご解説ください。

松本 岡村先生もご指摘の通りMMではCRAB症状を呈するという特徴があり、X線上の骨粗鬆症や圧迫骨折が77%で認められます⁹⁾。また、MMの骨病変としては頭蓋骨のpunched out lesion(抜き打ち像)が知られていますが、頻度は脊椎骨が65%と最も高いことが報告されており¹⁰⁾、整形外科医も遭遇する可能性が高いことを留意しておく必要があります。

骨粗鬆症性椎体骨折とMMによる椎体骨折を鑑別する上でのポイントを示すに当たり、われわれが日常診療

で頻繁に遭遇する骨病変の症例を提示します。当院の血液内科でMMと診断され、腰かけたときに腰痛で動けなくなったとのことで当科にコンサルトされた70歳の女性は、単純X線検査だけでは診断が難しく、MRIではT1強調画像で低信号、T2強調画像およびShort T1 inversion recovery (STIR)像で高信号が認められ、MMによる椎体骨折が確認されました。他にも、当科ではMMの診断後1カ月で骨粗鬆症治療開始前に転倒して緊急入院し、全脊柱MRIで椎体骨折と診断されBKPを施行した症例を経験しています。

このようなケースに加え、転移性椎体腫瘍や悪性リンパ腫などを鑑別する必要も考慮すると、MMによる椎体骨折の診断では単純X線検査だけではなく全脊柱MRIが有用と考えられます。なぜならば、MMを含めた腫瘍性病変では飛び石状に病変が多発することや、骨折椎体以外にも腫瘍性の輝度変化を認めることがあるからです。そのため、既に腰椎のMRIを撮影済みでも、疑わしい所見があれば全脊柱MRIを追加して良いのではないかと思います。

この他、MMによる椎体骨折の診断で整形外科医に求められるのは、血液検査で高Ca血症や腎機能障害、貧血といったCRAB症状につながる所見の有無を確認することです。「通常の骨粗鬆症性椎体骨折とは少し違うな」と感じた際には、これらの検査値にも着目してMMを疑うことが重要です。

緊密な連携によるBKP施行でADL再獲得

松本 次に、血液内科と整形外科の連携の在り方と、紹介の基準やタイミングについてお話しします。

まずは、血液内科医にBKPを身近に感じてもらうことが重要です。これまで、当科でも岡村先生からコンサルトいただいた複数の椎体骨折患者にBKPを施行してきましたが、術前と比べ術後にはNRSや全身状態(PS)の著明な改善が認められています。中には、術後にそれまで使用していたオキシコドンなどの麻薬性鎮痛薬が不要となった患者もいました。BKP施行による速やかな除痛効果やPS改善は日常生活動作(ADL)の再獲得につながり、より良いMM治療につながると考えられます。

また、近年はがん自体あるいはがん治療の原因とする運動器障害により移動機能が低下した状態を指す「がんロコモ」が目立っていますが、そ

のような視点からもMMによる骨病変への治療介入は重要です。

整形外科医としては、BKPは腫瘍自体を治療する術式ではなく、椎体安定化と体動時痛軽減を通じてQOLを改善するための治療法であると認識しておくことが重要です。また手術時には、①MM患者はcompromised hostである、②腎機能障害や高Ca血症により全身状態が悪化する可能性がある、③全身麻酔下での手術が困難な状況になる可能性がある、④周術期の全身管理でも内科との緊密な連携が必要になる—といった点にも留意する必要があります¹¹⁾。

血液内科から整形外科へのコンサルトのタイミングに関しては、「腰や背中を痛がっている」「MRIで骨折を指摘された」「BKPという治療法を聞いたことがある」「コルセットを作してほしい」などのうち1つでも当てはまるようであれば整形外科にご紹介いただきたいと思えます。また整形外科から血液内科にコンサルトするタイミングは、通常のMRIと異なる所見が認められたり、腎機能障害、高Ca血症が見られる場合などが適切ではないかと考えられます。こうした連携により、原疾患に主眼を置いた運動器治療において整形外科のスキルを活かし、特に骨病変に対してBKPがMM治療に貢献できると考えています(図3)。

BKPを介した連携体制の普及に期待

岡村 ありがとうございます。続いて討議に移りたいと思えます。MM患者に対しては、治療が難渋する前の早期からBKPによる介入を行い、QOLを改善した上で多剤併用療法を含む集学的治療を行うという方針が当院のコンセンサスです。MMによる骨病変のマネジメントにおいて、血液内科と整形外科は今後どのように連携を強化していくべきでしょうか。

片柳 松本先生がご指摘されたように、血液内科医にBKPの存在を認識していただき、この治療法がMM患者に恩恵をもたらすことを理解していただくのが先決だと思います。松本 これまでの経験から、実際にBKPの治療経験を積み重ねることにより血液内科医の間で認識が深まり、気軽に相談

していただける関係を築けたと感じています。最近では「MRIを撮影したら骨折していたので診てほしい」「コルセットを検討してほしい」といったご依頼をいただくようになりました。

片柳 私も、BKP施行の成功例を積み重ねるにつれて手ごたえを感じるようになりました。血液内科医にとっても新たな治療選択肢が加わるのは望ましいことだと思います。当院では整形外科と血液内科の緊密な連携が実現できているので、BKPの導入をきっかけにこうした連携体制が全国の医療機関に広がることを期待しています。

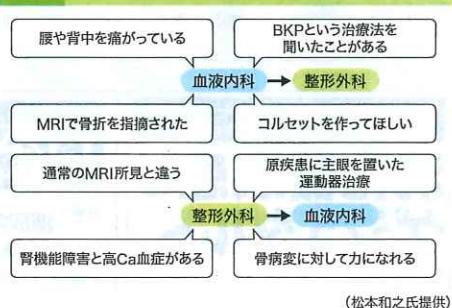
岡村 血液内科と整形外科は一見距離がある診療科に思われますが、両科の敷居を低くすることで連携しやすくなり、地域の医療機関への啓発活動を通じて他施設との連携も可能になるのではないのでしょうか。

現在は、がんの専門家だけががん患者を診療する時代ではないと感じています。骨病変に限らず、さまざまな合併症に対しそれぞれの専門家が連携して診療できる関係を構築し、患者のアウトカム向上につなげていくことが重要です。本日はありがとうございました。

文献

- 1) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版.
- 2) Kumar SK, et al. *Blood* 2008; 111: 2516-2520.
- 3) Kumar SK, et al. *Leukemia* 2014; 28: 1122-1128.
- 4) 木崎昌弘編. 多発性骨髄腫治療マニュアル. 南江堂, 2012.
- 5) Morgan GJ, et al. *Lancet* 2010; 376: 1989-1999.
- 6) Morgan GJ, et al. *Blood* 2012; 119: 5374-5383.
- 7) Raje N, et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 370-381.
- 8) Berenson J, et al. *Lancet Oncol* 2011; 12: 225-235.
- 9) 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針 第3版, 2012.
- 10) 宇高憲吾, 尾崎修治. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1216-1223.
- 11) 松本和之, 他. *J Spine Res* 2019; 10: 1001-1005.

図3 血液内科と整形外科の連携



(松本和之氏提供)

6~7ページはメドトロニックソファマアダネック株式会社の提供です

図2 BKP治療の実際



(メドトロニックソファマアダネック株式会社提供)

せぼねの病気に関する様々な情報をチェックできる
「せぼねと健康.com」
<http://www.sebonetokenko.com>
提供: メドトロニックソファマアダネック株式会社
 せぼねの病気(骨粗しょう症・骨椎圧迫骨折・多発性骨髄腫)について、発症メカニズム、症状、治療法およびその治療を受けられる病院の検索システムを含めた治療全般に関する情報を提供しています。
販売名: KYPHON BKPシステム 医療機器承認番号: 22200BZX00118000
 販売名: KYPHON BKP 骨セメント HV-R 医療機器承認番号: 22200BZX00119000
 ©2022 Medtronic. 07220301A

