

「原発性マクログロブリン血症」

1. はじめに

原発性マクログロブリン血症（Waldenstrom Macroglobulinemia: WM）は原則として IgM 型 M 蛋白血症を合併する希少な低悪性度 B 細胞リンパ腫である。診断は第 2 回国際マクログロブリン血症会議(International Workshop on WM: IWWM)の基準¹⁾、あるいは WHO 分類²⁾を用いる。腫瘍細胞の normal counterpart はリンパ形質細胞と考えられているが、B 細胞、および形質細胞も腫瘍である。

病変の首座は骨髄であり、白血化、リンパ節腫大、および、肝・脾腫大などを合併する。

臨床症状としては、1)骨髄浸潤に伴う貧血・血小板減少、2)高サイトカイン血症に伴う B 症状、3)IgM 型 M 蛋白血症に起因する過粘稠度症候群、末梢神経障害、寒冷凝集素症、クリオグロブリン血症、アミロイドーシス、などの多様な臨床像を呈する。³⁾(図 1)

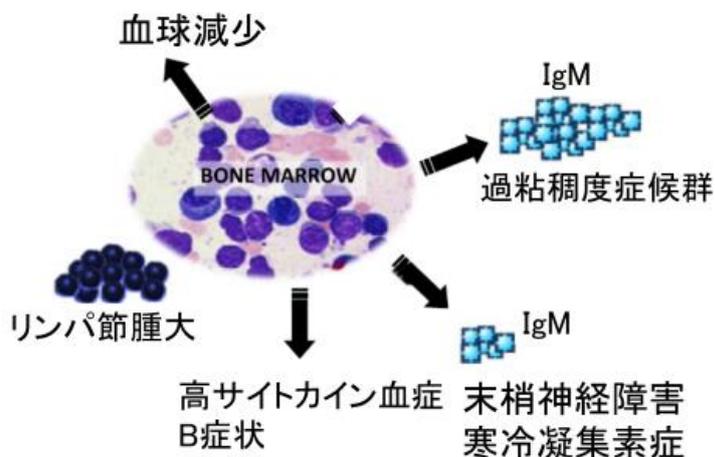


図 1. WM に伴う多様な症状 (Hematol Oncol 2013; 31: 76 より改変³⁾)

2. 国際マクログロブリンネミア会議 (IWWM) について

IWWM は第 1 回目が 2000 年にワシントンで開催されて以降、現在まで隔年で開催されている。2 年間の知見の up date、診断基準・治療法の議論、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインの草案作成など、WM に関する至高の会議といえる。WM は低悪性度リンパ腫として分類されているが、発表者、および参加者の多くは多発性骨髄腫の専門家が多い。

欧米におけるマクログロブリン血症の年間発症率は 100 万人に 2-3 人と極めて稀な疾患であるが、Dana Farber Cancer Institute には、WM の専門病院である Bing Center for WM が存在し、診療、および研究中に関する世界の中心的役割を担っている。IWWM は Bing Center が主催している。

3. MYD88 L265P 変異、CXCR 変異などの分子病態の解明

2012 年、Treon らが WM の約 90%の症例において MYD88 L265P 変異 (MYD88 変異) が認められることを報告した。⁴⁾ また、その変異は、1)IgM-monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS)において 50-80%の頻度で認められること、2)MYD88 変異を有する IgM-MGUS は、変異を有さない IgM-MGUS に比して、WM をはじめとするリンパ性腫瘍への進展率が高いことが報告された。⁵⁾このことから、MYD88 変異は IgM-MGUS

における初期の腫瘍化に関与したイベントであること、IgM 型 M 蛋白血症を合併した低悪性度 B 細胞腫瘍の鑑別には有用でないこと、が示唆された。WM30 例を対象とした Whole Genome Sequence の結果からは、MYD88 変異以外の遺伝子変異として、CXCR4 (27%)、ARID1A (17%)、CD79B (7%)、TP53 (7%)、MLL2 (7%)などが認められることが明らかとなった。⁶⁾ CXCR4 変異は、MYD88 変異を有する症例に検出されることが多いことから、WM における 2nd hit であると結論された。この報告は WM においても遺伝子異常に基づく「多段階発がん」が存在することを示唆している。CXCR4 は膜貫通型蛋白であり（リガンドは CXCL12）、CXCR4 の活性化に引き続き、PI3K、AKT を経て、最終的に NF- κ B が活性化される。Toll-like receptor/IL-1 receptor、および CXCR4 pathway は WM の腫瘍化における中心的な役割を担っていると考えられている。(図 2) また、MYD88 変異、CXCR4 変異の有無により、骨髄中の腫瘍細胞割合、血清 IgM 値、予後などの臨床病理像に相違がある可能性を示唆する報告も存在する。⁷⁾

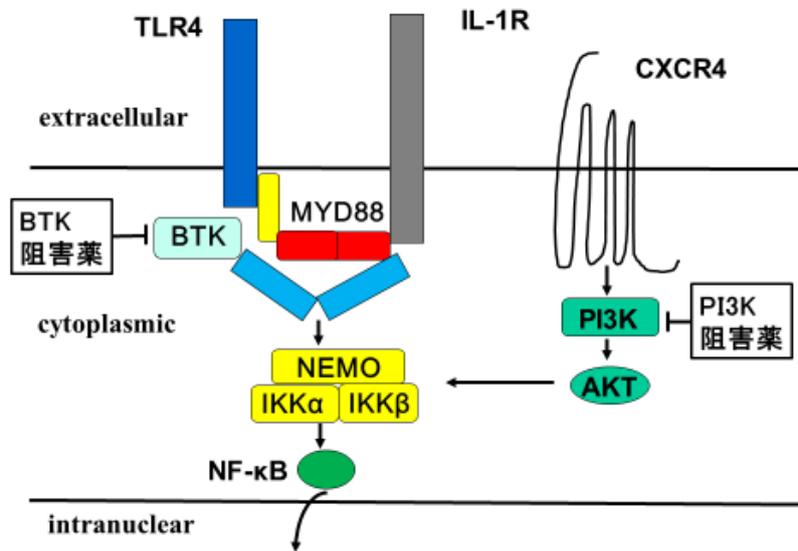


図 2. Toll-like receptor/IL-1 receptor、および CXCR4 pathway (筆者作成)

4. 診断の進め方

IgM 型 M 蛋白血症を診断した際には WM を念頭に鑑別を進めていく必要がある。(表 1)

鑑別すべき疾患は IgM 型 M 蛋白血症を呈する低悪性度 B 細胞腫瘍である。とくに脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫、全身性 MALT リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫と IgM 型多発性骨髄腫である。

診断を進めるうえで骨髄穿刺・生検は必須である。小型からやや大型のリンパ球(B 細胞)、およびリンパ形質細胞の増生を認め、これらは CD20 が陽性である。形質細胞割合は症例により異なるが、多くの症例で軽度増加している。また肥満細胞の増生を合併することが多いのも特徴的な所見である。骨髄生検では腫瘍細胞の浸潤様式により、びまん型、結節型、傍骨梁型、および間質型の 4 型に分類される⁸⁾。WM の鑑別で最も重要である脾 B 細

胞辺縁帯リンパ腫は、骨髄浸潤を合併することが多いが、大多数の症例は腫瘍細胞の浸潤割合は 20%未満と軽度である。初期には類洞内浸潤、ある程度進行した症例では結節型の浸潤様式をとる点が WM と大きく異なる。

画像所見は原則として造影 CT を用い、肝・脾腫、およびリンパ節腫大の有無を確認する。

WM では後腹膜リンパ節腫大の頻度が高い。WM の脾腫は脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫に比較すると、その程度は軽度である。PET-CT を用いた報告は現在ではまだ限られており、今後の検討が期待される。IgM 型骨髄腫は、Mayo Clinic においても 15 年間で 21 例しか診断されていない極めて稀な疾患概念であり、診断には細心の注意を要する。⁹⁾ 臨床像・病理像の相違に加え、IgM 型骨髄腫では、約 70%の症例において bcl1/IgH 転座、および免疫染色で cyclinD1 が陽性になることが鑑別に有用である。^{9,10)}

表 1.マクログロブリン血症と脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫、IgM 型骨髄腫の鑑別

	マクログロブリン血症	脾B細胞辺縁帯リンパ腫	IgM型骨髄腫
腫瘍細胞の形態	リンパ球、リンパ形質細胞、形質細胞	リンパ球 (一部の症例では形質細胞分化を伴う)	形質細胞のみ
病変の主座	骨髄	脾臓	骨髄
他の病変	リンパ節、肝臓、脾臓	骨髄(リンパ節は稀)	リンパ節は稀
染色体異常	6q del が多い	7q del が多い	IgHとの再構成が多い(とくにbcl1/IgH)
合併症	貧血、B症状、全身倦怠感、寒冷凝集素症、クリオグロブリン血症	脾腫、自己免疫疾患	貧血、腎機能障害、骨病変、高カルシウム血症

5. WM の治療適応症例、予後予測因子、および治療上の注意点

原則として貧血、過粘稠度症候群などの症状を伴った症候性 WM が治療対象である。診療ガイドラインには、米国の NCCN、¹¹⁾ 欧州の European Society for Medical Oncology、

¹²⁾および IWWM によるもの¹³⁾が挙げられるが、その内容に大差はない。稀少疾患であるこ

とから、良質な前向き比較試験を施行することは困難であり、いずれのガイドラインにおいても、初回治療、再発・再燃時における推奨化学療法レジメンのエビデンス・レベルはカテゴリー2Aである。また、多くの治療レジメンは本邦未承認薬を含んでいる。

初発症候性 WM の予後予測モデルとして International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia (ISSWM) が用いられている。(図 3)¹⁴⁾ ISSWM 以外の予後因子としては、del 6q、del 17p (p53 の欠失) などが挙げられる。

治療を行う際の注意点として、1) **過粘稠度症候群**: 血清 IgM 値が 4,000 mg/dL を超えると発症頻度が高率となる致死的な合併症である。眼底出血、鼻咽腔・脳出血、認知症様精神症状、昏睡などの意識障害を惹起する。2) **末梢神経障害**: WM 細胞はミエリン随伴性糖蛋白自己抗体(IgM)を産生し、潜在的なものを含めると 20%の WM 患者において末梢神経障害を呈することが報告されている。したがって、末梢神経障害を来しやすい薬剤を使用する際には注意が必要である。3) **IgM flare**: 治療後に一過性に血清 IgM 値が高値となることに起因する合併症の増悪を指す。抗 CD20 抗体である rituximab(R)単剤の治療では、その頻度が高いことが判明しており、また、併用化学療法においても 1 サイクル目には R を使用しない方がよいと考えられている。¹⁵⁾

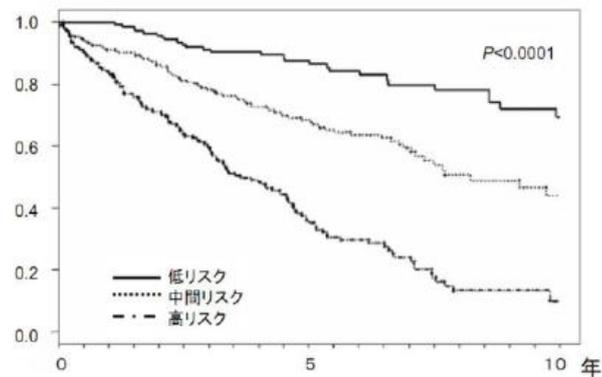


図 3. International Prognostic Scoring System for Waldenstrom

Macroglobulinemia による生存曲線 (Blood 2009; 113: 4163 より¹⁴⁾) ①年齢 > 65 歳、② Hb < 11.5 g/dL、③ plt < $100 \times 10^9/L$ 、④ $\beta 2$ -MG > 3 mg/L、⑤ M 蛋白 > 7 g/dL の予後不良因子が 0、1 は低リスク、2 つあるいは年齢 > 65 歳は中間リスク、3 つ以上は高リスクに分類された。低、中間、高リスクの 5 年生存率は、87%、68%、および 36% である。

6. WM の標準治療 (表 2)

過粘稠度症候群を認める症例、および、無症候性でも IgM が 4,000mg/dL を超える症例は、まず血漿交換を先行し、その後速やかに化学療法を行うことが推奨されている。初回化学療法レジメンとしては、1) R 単剤、2) R+アルキル化剤、3) プロテアソーム・インヒビターを含む化学療法 (+R)、4) プリンアナログ (+R)、5) ベンダムスチン (+R)、6) サリドミド (+R)、などが推奨されている。プリンアナログを用いたレジメンは有効性が高い

ものの、遷延する骨髄抑制、ウイルス・真菌感染症の増加、末梢血幹細胞動員が不良になること、などが報告されている。初回化学療法に奏功した症例に対する R の維持療法は推奨されている。なお、初回治療後の大量化学療法の有用性は示されていない。再発・再燃症例の治療は初回治療とほぼ同様のレジメンが推奨されている。

表 2 推奨される初回治療 (NCCN ガイドライン 2016¹¹⁾より改変)

Rituximab monotherapy
Rituximab + Alkylating-regimen
Rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone
Rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone
Proteasome inhibitor-regimen
Bortezomib ± rituximab
Bortezomib/dexamethasone/rituximab
Carfilzomib/dexamethasone/rituximab
Prine analog-regimen
Fludarabine ± rituximab
Bendamustine-regimen
Bendamustine ± rituximab
IMiDs-regimen
Thalidomide ± rituximab

7. 新規薬剤 (表 3)

プロテアソーム・インヒビターを含む化学療法では、bortezomib、R、デキサメサゾンの併用療法の有用性が示された。しかし、末梢神経障害の発現頻度が高いことが問題となった。第二世代の carfilzomib はこの点が大きく改善されており、近年の米国においては初回治療の主流となっている。経口剤の ixazomib の臨床試験も行われている。2015 年には欧米において Bruton Tyrosine Kinase (BTK) 阻害薬 (ibrutinib) が承認された。63 例の再発・再燃 WM 症例を対象にした第 II 相試験では、全奏功割合が 90.5%、部分奏功以上の奏

功割合が 73%であった。¹⁶⁾ また、MYD88 変異、CXCR 変異の有無に注目すると、MYD88 変異(+)/CXCR4 変異(-)群に比して、MYD88 変異(+)/CXCR4 変異(+群、および MYD88 変異(-)/CXCR4 変異(-)群では ibrutinib の奏功率が不良であることも報告された。今後は欧米において ibrutinib を含む化学療法レジメンが初発、および再発・再燃 WM の中心的役割を担うことが予想される。他の分子標的薬としては、¹⁷⁾ 1) Bcl-2 阻害薬: WM 細胞では bcl2 蛋白の over-expression が認められると報告されている、2) PI3K / mTOR 阻害薬: CXCR4 変異を有する症例にも効果が期待されている、3) HDAC 阻害薬: WM 細胞ではヒストン脱アセチル化酵素活性が高い、などが開発されている。

表 3 新規薬剤

Bruton tyrosin kinase inhibitor

Ibrutinib、ACP196

Proteasome inhibitor

Ixazomib

Bcl2 inhibitor

ABT-199

PI3K/mTOR inhibitor

Everolimus、idelalisib

HDAC inhibitor

Panobinostat

8. 筆者の WM に関する研究

筆者は第 7 回 IWWM において、WM は臨床・病理学的に低悪性度リンパ腫と骨髄腫の

中間的な特徴を有することを報告した。^{18,19)} この研究に引き続き、日本・韓国 3 施設の WM における、より詳細な多数例の臨床・病理学的特徴を明らかにすることを計画した。

この研究に対して、JSH-KSH Fellowship Exchange Program Award2013 を受賞、ソウル大学に短期留学をする機会を得た。²⁰⁾ その成果を第 8 回 IWWM で報告した。²¹⁾ また、ソウル大学における WM 症例の MYD88 変異、del 6q の研究成果を報告した。²²⁾ オランダで行われた第 9 回 IWWM では、単施設における初発症候性 WM の治療成績、および WM における遺伝子発現プロファイルの結果を報告する。なお、筆者の WM に関する研究は随時更新していく予定である。



第 8 回 IWWM より (左より著者、Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia の Steven P. Treon 氏、Dana Farber Cancer Institute の Nikhil C. Munshi 氏)

9. おわりに

近年 WM における MYD88 変異、CXCR4 変異をはじめとする遺伝子異常、およびその pathway などの分子病態の解明が急速に進んでいる。また、ibrutinib をはじめとする分子標的薬の精力的な開発が行われており、現在最も注目に値する造血器腫瘍のひとつである
と考える。

(文献)

- 1) Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology* 2003; 30: 110–115.
- 2) Swerdlow SH, Berger F, and Pikeru SA. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *World health Organization Classification of Tumour of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*". Lyon: IARC Press. 2007, pp. 194-195.
- 3) Treon SP. Waldenström's macroglobulinaemia: an indolent B-cell lymphoma with distinct molecular and clinical features. *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl. 1): 76–80.
- 4) Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 826-33.

- 5) Varettoni M, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121: 2522-2528.
- 6) Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014; 123: 1637-1646.
- 7) Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2014; 123: 2791-2796.
- 8) Remstein ED, et al. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenstrom's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. *Seminars in Oncology* 2003; 30: 182-186.
- 9) Schuster SR, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 853-855.
- 10) King RL, et al. IgM Myeloma: Pathologic Evaluation of a Rare Entity. *Am J Clin*

Pathol 2013; 140: 519-524.

- 11) National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 12) Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (Supplement 6): vi155–vi159.
- 13) Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014; 124: 1404-1411.
- 14) Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
- 15) Steven P. Treon. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015; 126: 721-732.
- 16) Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1430-1440.
- 17) Dimopoulos MA, Kastiris E, and Ghobrial IM. Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol*. 2015 Nov 23. pii:

mdv572.

- 18) **Sekiguchi N**, Takezako N, Nagata A, et al. CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND CYTOGENETIC ANALYSIS OF LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA: A UNIQUE DISEASE ENTITY. 7th International workshop on waldenstrom macroglobulinemia.

<http://www.wmworkshop.org/conferences/newport-2012?id=40>

- 19) **Sekiguchi N**, Takezako N, Wagatsuma M, et al. Clinicopathological, Cytogenetic, and Radiographical Analysis of Waldenstrom Macroglobulinemia in Japan: Unique Disease Manifestation. Journal of Cancer Therapy 2012; 3 Article ID:25392,8

- 20) http://jshem.or.jp/award/jsh_ksh_fep_award/2013/sekiguchi.html

- 21) **Sekiguchi N**, Nomoto J, Mori N, et al. CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA IN FAR-EAST-ASIA. 8th International workshop on waldenstrom macroglobulinemia.

<http://www.wmworkshop.org/conferences/london-2014?id=16>

- 22) Kim JA, Im K, Park SI, **Sekiguchi N**, et al. MYD88 L265P Mutations Are Correlated with 6q Deletion in Korean Patients with Waldenström Macroglobulinemia. Biomed Res Int. 2014; 2014: 363540.

(筆者が執筆した参考図書・文献)

1)関口 直宏。「原発性マクログロブリン血症・リンパ形質細胞リンパ腫」。プリンシプル血液疾患の臨床 リンパ腫・骨髄腫の最新療法 p159-162。中山書店。2014年3月10日初版。

2)関口 直宏。「原発性マクログロブリン血症・リンパ形質細胞リンパ腫」。最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針 p385-388。中山書店。2015年10月30日初版。

3)関口 直宏。「原発性マクログロブリン血症」。 *medicina*. 2015; 52: 2110-2113.

4)関口 直宏。「原発性マクログロブリン血症に対する無治療経過観察と合理的な治療介入基準」 血液内科. 2016; 73: 75-81.

5)関口 直宏。「第7回国際マクログロブミンミア会議」腫瘍内科 2013; 11: 388-391.

6)関口 直宏。「第8回 International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia」腫瘍内科 2015; 16:591-594.

文責 関口 直宏