

多発性骨髄腫—最近の治療の進歩—

●多発性骨髄腫は古典的なMP療法が標準治療とされてきたが、近年、若年患者では自家造血幹細胞移植が標準的治療として確立された。さらに新規薬剤の登場により、骨髄腫の予後は飛躍的に改善されてきている。

伊藤 俊 朗
(信州大学血液内科)

I はじめに

多発性骨髄腫に対する化学療法はMP(メルファラン+プレドニゾロン)療法が標準的治療として確立され、現在においても広く用いられている。MP療法により70%前後の患者が症状は緩和され、Mタンパク量も減ずるものの、治療効果は一時的である。骨髄腫は化学療法を継続投与していてもやがて治療抵抗性となり、最終的には死に至る治癒不可能な腫瘍と考えられている。また既存の抗がん剤を組み合わせた多剤併用化学療法や、インターフェロン- α (IFN- α)の併用なども試みられたが、いずれも骨髄腫の生存を改善するには至らず、コストや毒性の問題もあり、現在はほとんど使用されない。

II 骨髄腫に対する造血幹細胞移植

1980年代になり、高齢者が圧倒的に多い本疾患において、比較的若年とされる60~65歳以下の症例には自家造血幹細胞移植を併用した大量療法(HDT)の有効性が報告されるようになった。自家造血幹細胞移植は当初、自家骨髄移植として施行されたが、末梢血幹細胞移植(PBSCT)の開発により、現在はほぼ全例がPBSCTにて施行されている。HDTとして最も使用されている治療がメルファラン大量療法である。またHDT+自家PBSCTを続けて2回施行するタンデム移植も開発され、シングル移植とタンデム移植の比較試験も施行されたが、結果にはばらつきがあり、さまざまなサブグループ解析の結果から、現在は初回移植にて十分な効果が得られなかった例でタンデム移植により追加治療効果が得られると考えられている。HDT+自家移植は若年骨髄腫患者の標準的治療として確立したが、その多くが、再発、再燃し、自家移植後の生存曲線はプラトーに達せず、自家移植の効果はあくまで延命効果(survival benefit)に位置づけられる。自家移植に対して同種造血幹細胞移植も骨髄腫に対し試みられている。同種造血幹細胞移植は移植片対宿主病(GVHD)をはじめとした、強力な副作用により、治療関連の死亡率が自家移植より高率である。しかし同種移植においては、骨髄腫細胞をドナーの免

疫担当細胞が攻撃する、移植片対骨髄腫効果(GVM効果)も認められ、骨髄腫の治癒が期待される。また同種移植では患者(ホスト)の骨髄機能を十分破壊してから、ドナーの造血細胞を移植する骨髄破壊的移植が必須と考えられていたが、90年代後半から、前処置の強度を減弱して、同種移植の免疫効果により腫瘍を根絶しようとする骨髄非破壊的移植、いわゆるミニ移植が開発され、同種移植が適応にならなかった高齢者や、臓器障害を有する例にも移植が可能となった。高齢者の多い骨髄腫では通常の骨髄破壊的移植では治療関連死亡が極めて高率で、ミニ移植による同種移植の効果が期待されている。最近では自家移植にて腫瘍量を最小まで減じたのちに、ミニ移植で同種移植を行い、GVM効果で治癒を目指すという試み(auto+mini allo移植)なども試みられており、一部のグループからは有望な結果が報告されているが¹⁾、自家移植のほうが優れているとする報告もあり、同種移植の適応には慎重な検討が必要である。

III 骨髄腫に対する新規薬剤の開発

骨髄腫に対する新規薬剤の開発は近年目覚ましい発展を遂げている。まずはサリドマイドである。サリドマイドは1957年旧西独にて催眠鎮静剤として開発され、1958年には日本国内で販売開始された。1961年に妊婦の使用と新生児障害の関連が指摘され翌年には販売が中止された。1999年にSinghalら²⁾より骨髄腫に対するサリドマイドの有効性が報告され、自家移植も含め治療抵抗性骨髄腫の約30%で効果が認められた。サリドマイドの効果はその血管新生抑制作用や、抗サイトカイン作用などで説明されているが不明な点も多く、さまざまな免疫効果を認めることより、免疫調節薬剤(immunomodulatory drug)とよばれている。サリドマイドの効果は多くの臨床試験で確認され、現在欧米ではデキサメサゾンとの併用療法により、骨髄腫の第1選択薬になりつつある。本邦では多くの患者が海外より個人輸入にて使用しているが、2006年に多発性骨髄腫の治療薬として承認申請がされ、2008年10月16日厚生労働省は、多発性骨髄腫の治療薬としてサリドマ

治療の最前線

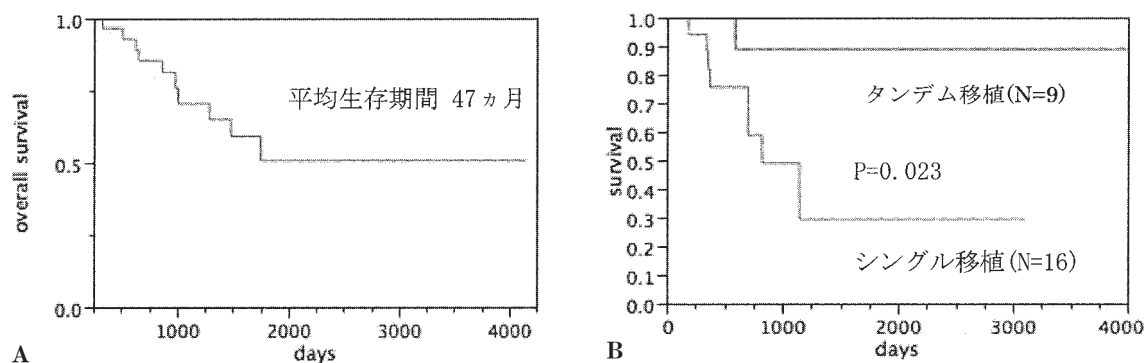


図1 自験例

A：自家 PBSCT 30例の全生存期間，B：シングル移植とタンデム移植 全生存期間

イドの製造販売を承認した。

サリドマイド以外には、骨髄腫に対する新規分子標的薬としてプロテアソーム阻害剤に属するボルテゾミブ（ベルケイド®）が使用されている。ボルテゾミブは、第II相試験（SUMMIT試験）において自家移植やサリドマイド既治療の、再発・難治骨髄腫に対する有効性が確認され³⁾、2003年に米国食品医薬品庁（FDA）によって承認された。本邦においても2006年10月に厚生労働省により承認され、再発・難治性骨髄腫に対する第1選択薬となりつつある。ただしボルテゾミブはサリドマイドと違い、静注薬であること、頻回に通院が必要であること、また高齢者では非血液毒性が強い傾向があるなどを理由に、ボルテゾミブよりサリドマイドをセカンド・ラインの治療として優先する場合もある。

IV 自験例

当科では、若年（65歳以下）の骨髄腫患者にはHDT+自家PBSCTが標準的治療と位置づけ治療している。一部の症例では同種移植も施行しており、最近では移植後再発・再燃例では新規薬剤であるサリドマイドとボルテゾミブを用いることが多い。1997年9月～2008年6月までに当科にて30例に自家PBSCTを施行した。30例の年齢中央値は53（35-65）歳、多くの症例が導入療法としてVAD療法（vincristine+

adriamycin+dexamethasone）が施行され、エンドキサン大量療法もしくは顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）単剤投与により、末梢血幹細胞が動員され採取された。HDTはほとんどの症例がメルファラン大量にて施行され、移植関連死亡はなく、比較的安全に施行可能であった。30例中4例は計画的に同種移植を行うauto+mini-allo移植を施行。残り26例中10例がタンデム移植として、計画的に2回の自家移植を施行され、16例は1回のみシングル移植であった。移植後再発/再燃した5例で同種移植を施行している。また自家移植後に新規薬剤として、サリドマイドを16例に、ボルテゾミブを7例に使用、3例では両薬剤が投与された。30例における平均生存期間は47カ月であった（図1A）。またシングル移植とタンデム移植での比較では、有意にタンデム移植において生存期間が長い結果となった（図1B）。

V おわりに

移植や新規薬剤導入前に比較して骨髄腫の予後は明らかに改善してきている。特に新規薬剤の効果は目覚ましいものがあり、今後は初発例においても、新規薬剤を組み合わせた導入療法が施行されるようになるだろう。新規薬剤と移植療法を組み合わせるいき、将来骨髄腫が治癒可能な造血器腫瘍となることが期待される。

文 献

- 1) Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, Giaccone L, Sorasio R, Omedè P, Baldi I, Bringhen S, Massaia M, Aglietta M, Levis A, Gallamini A, Fanin R, Palumbo A, Storb R, Ciccone G, Boccadoro M: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 356: 1110-1120, 2007
- 2) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341: 1565-1571, 1999
- 3) Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlovski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348: 2609-2617, 2003