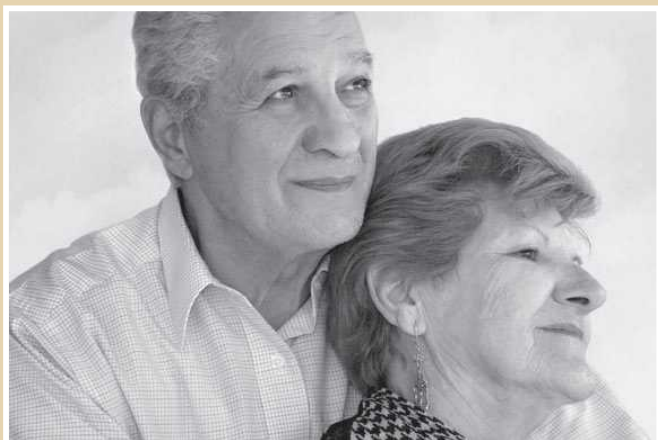


多発性骨髄腫

病態と治療選択肢のあらまし

Concise Review

of the Disease and Treatment Options



Multiple Myeloma

Cancer of the Bone Marrow



国際骨髄腫財団

(International Myeloma Foundation)

2007 年版

著者：ブライアン・G・M・デューリー医師

目次

1. [はじめに](#)
2. [多発性骨髄腫とは](#)
3. [骨髄腫細胞による単クローン性タンパクの産生](#)
4. [骨髄腫の歴史](#)
5. [骨髄腫の疫学](#)
6. [病態生理学](#)
7. [骨症状](#)
8. [貧血](#)
9. [腎障害](#)
10. [その他臓器障害](#)
11. [骨髄腫の種類](#)
12. [臨床症状](#)
13. [病期、予後因子](#)
14. [臨床効果の定義](#)
15. [治療](#)
 - (1) [通常用量による化学療法：](#)
 - (2) [移植療法：](#)
 - (3) [放射線療法：](#)
 - (4) [維持療法：](#)
 - (5) [支持療法：](#)
 - (6) [再発/治療抵抗性骨髄腫の治療：](#)
 - (7) [新たに登場した治療法：](#)
16. [参考文献](#)

1 . はじめに

本冊子<骨髄腫の病態と治療のあらまし 2007 年版>は、骨髄腫の病態生理学・臨床像・治療選択肢等の情報をまとめたものです。この冊子が医療者のみならず骨髄腫の患者にとっても共に有用であることを願っています。

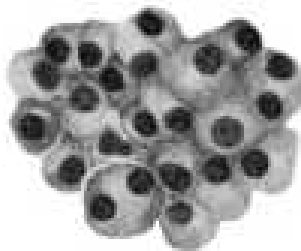
2 . 骨髄腫とは

多発性骨髄腫（骨髄腫、形質細胞性骨髄腫と同義）は骨髄の形質細胞ががん化する病気です。がん化した形質細胞（図 1 参照）（骨髄腫細胞ともいう）は骨髄に蓄積します。以下に示す骨髄腫の特徴は、骨髄に骨髄腫細胞が蓄積し、影響を及ぼすことに起因しています。

- 正常な骨髄機能が障害され貧血症状を引き起こす。更に白血球数、血小板数の減少が見られる。
- 骨に浸潤し破壊する。
- 血液中あるいは尿中に骨髄腫細胞から生じた単クローン性タンパクを放出する。
- 正常な免疫機能が抑制され正常な免疫グロブリンが減少し易感染状態になる。感染は白血球数が低下したときにも起こりやすい。

骨髄腫細胞は局所的な腫瘤つまり形質細胞腫の形をとり増殖することがあります。このような形質細胞腫は骨の内部（髄内）で増大することもあれば、骨の外側（髄外）の軟部組織へ進展することもあります。骨の内外で多発性の形質細胞腫が存在する場合は多発性骨髄腫と呼ばれます。

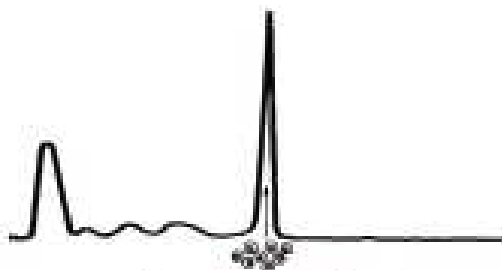
図 1 : 形質細胞（骨髄腫細胞）



3 . 骨髄腫細胞による単クローン性タンパクの産生

骨髄腫細胞の特徴は、単クローン性タンパクを産生し血中または尿中に放出または分泌することです。骨髄腫細胞により産生された単クローン性タンパクの量は、個々の患者によってさまざまです。骨髄腫の状態を評価するときには、その患者が単クローン性タンパクを多く産生するタイプか否か、あるいは非分泌性と呼ばれる血液中や尿中にタンパクを全く放出しないタイプなのかを知ることが重要です。タンパクと骨髄中の骨髄腫細胞の関係性が知られるようになると、特定のタンパクの量が全身の骨髄腫の量と関連していることが明らかになります。単クローン性タンパクは、Mタンパク、骨髄腫タンパク、パラプロテインあるいはスパイクタンパクとも呼ばれます。単クローン性タンパクが「スパイク」と呼ばれるのは、タンパク電気泳動法（タンパクを分離し同定するための検査法）によるタンパク分画において鋭角の峰（スパイク波形）として現れることに由来します。（図2参照）

図2：単クローン性「スパイク」



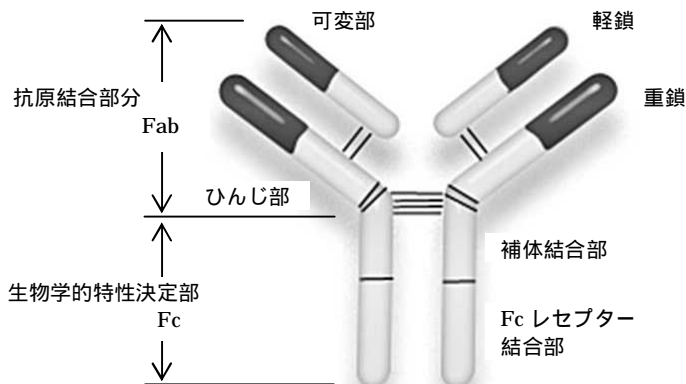
Mタンパクを作っている骨髄腫細胞

単クローン性タンパクとは免疫グロブリンあるいはその構成成分を指します。図3は正常な免疫グロブリンの分子構造を表わしたものです。骨髄腫細胞においては免疫グロブリンの産生を担う遺伝子に一つ以上の変異が見られます。そのため骨髄腫タンパクは異常なアミノ酸配列とタンパク構造を有します。一般に正常な免疫グロブリンの抗体機能は損なわれ、分子の三次元構造も変化します。

分子構造と機能の異常は身体に多大な影響を及ぼします。

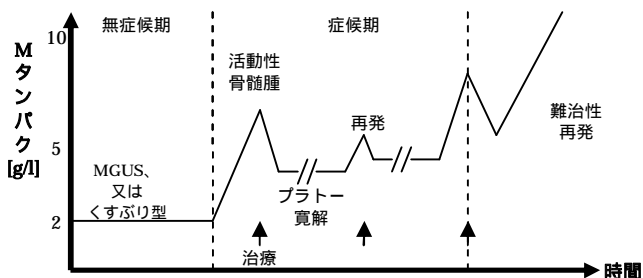
- Mタンパクは過剰に蓄積し、単クローン性タンパクとして血液中または尿中に移行します。

図3：免疫グロブリン分子構造



- 異常な単クローン性タンパク分子は、分子同士あるいは血液細胞や血管壁、血液成分等と結合することがあります。これにより血流や血液循環が妨げられ、後に述べる過粘稠度症候群を引き起こします。
- 免疫グロブリンは重鎖と軽鎖が結合して形成されますが、約 30%の確率で軽鎖が過剰に産生されます。これらの軽鎖はベンス・ジョーンズタンパクと呼ばれています（歴史の章参照）。未結合のベンス・ジョーンズタンパクの分子量は 22,000 ダルトンと小さく、容易に尿中へ移行します。
- 異常な単クローン性タンパクは他にも以下のような多岐に亘る特性を有します。
 - 正常な血液凝固因子と結合することによって出血傾向になる、あるいは血液の凝固や静脈炎が起りやすくなる。
 - ホルモンや生体内物質と結合し、内分泌または代謝機能を阻害する。

図4：病態の経過



- 未結合のベンス・ジョーンズタンパクもまた、タンパク同士あるいは他の組織（完全な免疫グロブリンがそうであるように）と結合することがあります。この結果、以下のような合併症が起こります。
 1. アミロイドーシス - ベンス・ジョーンズタンパクが互いに架橋結合しシート構造を形成したもの（アミロイド）が、腎、神経、心臓等、全身の組織に沈着する病態。
 2. L鎖病 - より無秩序に臓器への沈着が起こるが、眼の微小血管や腎によく見られる。

定期的な血液検査では血液サンプルの粘稠性が高いことや検査に必要な化学反応を阻害することにより異常値が示されることがあります。

4．骨髄腫の歴史

Dr. Henry Bence Jones が、世界で始めて、ある患者の尿中に異常なタンパクを発見しました。彼は、煮沸により分解されても冷却すると再凝固する尿タンパクの存在に注目し、後にそれはベンス・ジョーンズ軽鎖として呼ばれるようになりました。さらにその患者は奇妙な骨病変を有していることが判明しました。今日ではこの疾患は骨髄腫と呼ばれています。骨髄腫および関連疾患における研究と治療がどのように発展してきたか簡単に振り返ってみましょう。

- 1844年～** 骨髄腫の最初の症例は「軟性で脆弱な骨の状態」と記録されている。
- 1850年:** 最初の患者とされる Thomas Alexander McBean は1845年ロンドンのハーレー街の医師 William Macintyre により診断される。Dr. Henry Bence Jones によって尿の異常が精査され、その結果は1848年に発表される。1846年、外科医である John Dalrymple は骨の病変部に特異的な細胞（後に形質細胞と示される）の存在を認めたと発表する。1850年、Macintyre がベンス・ジョーンズ型骨髄腫の詳細なデータを発表する。1844年 Samuel Solly は骨髄腫の症例(Sarah Newbury)を報告するも、尿の状態の詳細は明らかではない。
- 1873年:** Rustizky が骨の多発性形質細胞腫を「多発性骨髄腫」と表す。
- 1889年:** Otto Kahler が"Kahler 病"(多発性骨髄腫)の詳細な臨床データを発表する。
- 1890年:** Ramon Y Cajal が、最初の形質細胞の顕微鏡像を発表する。
- 1900年:** Wright が骨髄腫細胞は形質細胞であることを発見する。
- 1903年:** Weber が骨髄腫による骨疾患（溶解性骨病変）をX線像で示す。
- 1909年:** Weber により骨髄の形質細胞が骨破壊を引き起こすことが示唆される。

- 1930年代:** 30年代に骨髓穿刺による検査法が一般に広まるまでは骨髓腫の診断は困難であった。超遠心分離器と血清/尿中タンパクの電気泳動によりスクリーニングおよび診断技術の向上がもたらされた。
- 1953年:** 単クローン性骨髓腫タンパクの同定を可能にする免疫電気泳動法が導入される。免疫固定法がより精度の高い解析法として導入される。
- 1956年:** Korngold と Lipari は、ベンス・ジョーンズタンパクは、血清タンパクの異常と同様に、正常な血清ガンマグロブリンと関係があることに着目する。彼らにちなんで軽鎖の分類はカップパ(k)型、ラムダ(l)型と呼ばれるようになる。
- 1958年:** ソ連においてサルコリシンが発見される。この発見によりメルファラン(アルケラン®)が開発され、初めて治療が可能になる。
- 1961年:** Waldenstrom は単クローン性と多クローン性免疫グロブリン血症の違いを重視し、IgM単クローン性タンパクをマクログロブリン血症に関連付け、骨髓腫の分類から識別した。
- 1962年:** Bergsagel によりメルファラン(アルケラン®)による治療成功例が初めて報告される。
- 1964年:** Korst によりシクロホスファミド(エンドキサン®)による治療成功例が初めて報告される。シクロホスファミドの治療効果はメルファランと同等であることが示される。
- 1969年:** Alexanian によりメルファランとプレドニゾンの併用はメルファラン単剤より有効であることが示される。
- 1975年:** Durie/Salmon 病期分類が発表される。病期により化学療法のベネフィットが評価されるようになる(I, II, III, AまたはB)。
- 1976年~** M2プロトコル(VBMCP)、VMCP-VBAP、ABCMなどの併用療法
1992年: が検討される。MPと比較して優位性が認められたものもあったが、1992年Gregoryによるメタアナリシスによって同等であることが示される。
- 1979年~** ラベリングインデックス(増殖分画分析)が骨髓腫および関連疾患
1980年: の検査に導入される。寛解期(あるいはプラトーフーズ)が確認される。これは骨髓に残存する骨髓腫細胞の増殖分画(LI%)が0%であることを指す。
- 1982年:** Fefer, Osserman により双生児間における移植が行われる。
- 1983年:** Battaille, Child, Durie により血清 2ミクログロブリン値が予後因子として初めて用いられる。
- 1984年:** Barlogie, Alexanian がVAD療法について発表する。
- 1984年~** 様々な研究者によって同種移植に関する研究発表が初めて行われ
1986年: る。

- 1986年～** 多くの臨床試験において自家の骨髄または幹細胞移植を伴う大量療法が検討される。一回移植と二回移植がそれぞれ McElwain と Barlogie によって導入される。
- 1996年:**
- Attalにより骨髄移植を伴う大量療法と通常の化学療法を比較した初めての無作為化比較試験が行われ、大量療法の利点が示される。
 - パミドロネート(アレディア®)対プラセボの無作為化比較試験においてアレディア®の投与は骨関連事象の減少に寄与したことが示される。
- 1997年:** 骨髄腫の発症に関与すると考えられるウィルスの存在が示される。骨髄腫は HIV および C 型肝炎の患者において発症率が高い。骨髄の樹状細胞においてヘルペスウイルス HHV-8 が検出される。サルのウィルスに起因する SV40 (癌) に特異的な RNA が血中で検出される。
- 1998年:**
- 自己及び同種移植を伴う大量療法の役割について更なる検討が行われる。大量療法における恩恵とそれが得られる患者群については未だ明確ではない。初回治療(寛解導入治療)における移植は、再発後の移植と同等の結果を示した。
 - 13 位染色体の欠損が認められる場合は他の治療法と同様、移植療法においても予後は不良であることが示される。
 - 新たな試験によってプレドニゾンが寛解期間を延長する維持療法として有効であることが再確認される。アルファインターフェロンも同様にある程度寛解期間を延長させることが再度示される。
- 1999年:**
- サリドマイドが再発/治療抵抗性の骨髄腫に対し有効であることが示される。
 - ミニ移植は移植片対骨髄腫効果を有し、毒性の比較的軽度な治療法として導入される。
 - 仏の無作為化試験において一回と二回(自家)移植の検討が行われたが、二回移植の利点は示されなかった。
 - 長期の追跡調査により、2年間のアレディア®の投与は有用であることが示される。
- 2000年:** 有望な治療アプローチが新たに登場する。臨床試験で検討されている新しい治療薬は、サリドマイド類似体(商品名:レプリミド®)、長時間作用型のアドリアマイシン類似体(ドキシル®)、三酸化砒素(トリセノックス®)、血管新生阻害薬(VEGF チロシンキナーゼ阻害薬)、細胞接着阻害薬、プロテアソーム阻害薬(ベルケイド®)である。
- 2001年:**
- 骨髄腫および関連疾患の新たな分類体系が提示される(表1参照)。更に新たな予後因子、病期分類が発表される。
 - 更に新たな予後因子、病期分類が発表される
- ◇ SWOG (Southwest Oncology Group) は血清 2ミクログ

ロブリンと血清アルブミン値を基に4群に分類した。

- ◇ IFM (仏の研究グループ)は血清 2ミクログロブリンと FISH 法による 13 位染色体の欠損の有無を基に3群に分類した。

- 2002 年:**
- ベルケイド® (第 III 相試験/Millennium 社) レプリミド® (第 III 相試験/Celgene 社) 等の新規薬剤の有効性が認められる。
 - サリドマイドとデキサメタゾンの併用において約 70%の奏効率が得られる。
 - MRC (英国医学研究審議会)は ASH (米国血液学会)にて自己移植に関する発表を行う。自家移植の利点は、特に 2ミクログロブリンが高値(>7.5mg/dL)である場合に得られたと言及した。

- 2003 年:**
- ベルケイド® (ボルテゾミブ: 開発コード PS-341)が2回以上の前治療歴を有する骨髄腫患者の治療薬として FDA に承認される。
 - MRC (英国医学研究審議会)による自家移植の結果は、無作為化されたデータセットとしては2番目となるが、通常の化学療法と比べ、自家移植の優位性が示された。
 - 一回移植と二回移植を比較する IFM 試験の結果が発表され、二回移植の総合的な効果が示された。しかしながら一回目の移植において CR が得られた患者における二度目の移植の上乗せ効果は明確には示されなかった。二回移植の役割における課題は未だ残されたままである。
 - Little Rock グループ (Shaugnessy/Barlogie) は、骨髄腫による骨疾患が DKK-1 と呼ばれるタンパクの産生と関連することを示した。

- 2004 年**
- ECOG による未治療例を対象としたサリドマイド/デキサメタゾンの併用とデキサメタゾン単独療法を比較する無作為化試験において、併用群で 59%、単独群で 41%の奏効率が得られた (ECOG 効果判定基準による)。
 - ベルケイド®とデキサメタゾンを比較した多施設共同無作為化試験においてベルケイド®の優位性が示された (詳細は本文参照)。
 - 一次治療におけるベルケイド®の有用性を検討した試験の中間報告では、ベルケイド®/デキサメタゾン併用にて奏効率 83%、ベルケイド®/アドリマイシン/デキサメタゾン併用にて 94%と優れた治療成果が得られ、移植を成功に導く幹細胞の採取が可能であることが示されたが、その後の追跡調査が必要である。
 - 新たな病期分類である I.S.S.(International Staging System)分類が導入される (16 ページ参照)

- 2005 年**
- 2つの大規模第 III 相試験により、再燃した骨髄腫に対する治療としてレプリミド®(一般名レナリドミド)/デキサメタゾン併用療法がデキサメタゾン単独に比べ優れていたことが示される(増悪までの期間>15 ヶ月 vs 5 ヶ月)。2006 年に FDA に承認され

ることが期待される。

- ベルケイド®が1レジメン以上の前治療のある骨髄腫を対象としてFDAに承認される。
- 国際骨髄腫財団(International Myeloma Foundation)のワーキンググループにより開発されたI.S.S.病期分類が発表される(16ページ参照)。治療成果を評価するための新たな効果判定基準も開発され、2006年初めに発表される。
- 多くの新規薬剤が開発の早期段階にある。熱ショックタンパク90阻害薬が第I/II相試験にて検討される。
- 標準治療であるMP療法にサリドマイドを追加することによって顕著な上乗せ効果が示された。いくつかの重要な臨床試験が進行中である。

2006年

- レプリミド®/デキサメタゾン併用療法が少なくとも1レジメン以上の前治療を有する患者を対象にFDAに承認される。
- 多くの新規薬剤が引き続き開発される。

2007年

- FDAは少なくとも1レジメン以上の前治療のある再発・難治性骨髄腫を対象としてベルケイド®/ドキシル®併用療法を追加承認する。サリドマイド/デキサメタゾン/ドキシル®3剤併用とサリドマイド/デキサメタゾン2剤併用を比較する第III相試験が未治療例を対象に実施される。
- 熱ショックタンパク90阻害薬、新たなプロテアソーム阻害薬および新しいヒ素製剤などが開発される。新規治療法が高リスク因子を克服することが期待される新しいエビデンスが登場している。

5. 骨髄腫の疫学

米国では10万人につき3-4人が骨髄腫を発症し、その発症率は全がんの約1%に相当します。米国がん協会の予測では、2007年には米国にて約20,000人が新たに骨髄腫と診断され、死亡者数は10,790名に到達するとのことです。アフリカ系アメリカ人は白人より発症率が高いとされ、ロサンゼルスにおける発症率を例に挙げると、アフリカ系アメリカ人男性の場合は10万人中9.8人ですが、白人男性では10万人中4.3人が骨髄腫を発症しています。発症率は国によって異なり、中国における発症率は10万人当たり1人未満、西側先進諸国では約4人です。男女比は3:2です。年齢にしたがって発症率は上昇します。数十年前に比べ発症率が上昇しているのは、診断技術の向上と高齢化が幾分関係しているかもしれませんが、55歳未満の患者が増加傾向にあることは、過去60年の環境の変化が重要な因子であることを示唆しています。さまざまな種類の化学物質への曝露が発症原因であることを支持する根拠も集積されつつあります。最近発表されたメタアナリシスの結果では、消防士がある特有のリスクに晒されていることが示されました。

6 . 病態生理学

骨髄腫細胞の増殖をコントロールしなければ、骨破壊、骨髄機能不全、形質細胞の増殖、血液粘稠度の増大、正常免疫グロブリンの産生抑制、腎機能低下等の多くの合併症を引き起こします。しかしながら MGUS の項に記載した通り、長期にわたり無症候であることがあります。症状が現れるようになると骨痛が最も一般的に発現します。

診断時には血清または尿中に M タンパクが認められ、増加傾向であることが一般的です。注：M とは Monoclonal (モノクローナル)、Myeloma (骨髄腫)、Monoclonal Immunoglobulin (単クローン性免疫グロブリン)、M-Component (M 成分)を指します。(これらは同一ではありませんが、ほぼ同義として用いられます。)

骨髄腫の経過の全体像は図 4 に示した通りです。特筆すべきは、寛解と再発(または再燃)を度々繰り返すということです。病態生理学については表 2 に概要をまとめています。

7 . 骨症状

1844 年に骨髄腫の存在が確認されて以来、異常なタンパクの増加と骨破壊は密接に関係しているとされています。骨破壊の起こるメカニズムが解明されたのはつい最近のことです。

表 1 骨髄腫および単クローン性ガンマグロブリン血症の定義

従来の分類	修正後の分類	定義
MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)	MGUS (修正無し)	<ul style="list-style-type: none">単クローン性タンパクが認められる、潜在する疾患は認めない。原病に関連する症状は伴わない。
くすぶり型、またはインドレント骨髄腫	無症候性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none">MGUS より進展した状態であるが、無症候性である、あるいは臓器障害は認められない。
骨髄腫	有症状の骨髄腫	<ul style="list-style-type: none">単クローン性タンパクが存在し、一つ以上の臓器の障害*が認められる。

*CRAB 分類による機能障害

C: カルシウム値の上昇 (>10mg/L)

R: 腎障害 (クレアチニン値>2mg/dL)

A: 貧血 (ヘモグロビン値<10g/dL)

B: 骨症状 (溶解性骨症状または骨粗鬆症)

有症状の骨髄腫の診断には上記の内、一つ以上が認められなければならない

骨が破壊された箇所において骨髄腫細胞と破骨細胞の増加が認められたことが最初の手掛かりとなりました。骨症状発現のメカニズムは、骨髄腫細胞が IL-1、IL-6、TNF- α 等のサイトカインや MIP-1 などのケモカインなどの破骨細胞活性化因子 (OAFs) の産生； V α 3 インテグリン等の細胞間接着などすべてが破骨細胞の増加や活性化に関与しています。ごく最近 RANK リガンド (RANKL) の存在が破骨細胞の活性化において重要な役割を果たすことがわかってきました。既にこの RANKL を特異的に阻害する RANK.Fc 及びオステオプロテグリン (OPG) の臨床効果を検討する研究が実施されています。これらについては前臨床および予備的臨床試験において期待できる結果が得られています。また DKK-1 と呼ばれるタンパクの局所的な産生が溶解性骨症状に関連するという新たな知見がリトルロックグループより報告されており、新しい治療戦略の可能性が示唆されます。

破骨細胞の活性化の他、骨髄腫特有の骨症状としては骨芽細胞の抑制があります。骨芽細胞は骨の形成および骨に損傷が生じた際の治癒過程に関与します。正常な骨の代謝には破骨細胞と骨芽細胞が互いにカップリングすることが必要です。何故骨髄腫においてこれらが uncoupling される (骨の代謝機能が阻害される) のか、そのメカニズムが研究されています。新たな知見として、高脂血症治療薬のスタチン (Lipitor[®], Mevacor[®]等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤) には骨芽細胞を活性化し、骨の治癒を促進させる可能性があることがわかりました。またベルケイド[®] (再発治療の章を参照) は骨髄腫治療薬として有効であるばかりか、骨の治癒を促進することが示されました。これらの薬剤の骨髄腫における有効性を検討する試験が実施されています。

8 . 貧血

貧血は骨髄腫特有の症状です。骨髄中の赤血球前駆細胞が単純に腫瘍に置き換わることは明らかに貧血を引き起こす因子の一つですが、機能的な面から説明すると、微小環境のサイトカインおよび接着分子の影響によって特異的に赤血球形成が抑制されるといえます。TNF- α は赤血球形成を阻害する重要なサイトカインですが、進行性の骨髄腫においては様々な因子が相互作用し、貧血のみならず好中球数の減少を引き起こします。不思議なことに、ときに血小板数が増加あるいは減少することもあります。インターロイキン (IL)-6 は血小板数の増加に関与します。同様に、好塩基球、好酸球、単球の増加も起こります。骨髄腫に対する治療が有効であれば貧血状態は改善しますが、遺伝子組み換え型エリスロポエチン (Epogen[®]、 Procrit[®]) の投与も貧血の改善に効果があります。

9 . 腎障害

骨髄腫の患者において腎障害は一般的な合併症です。しかしながら、すべての患者が腎障害を経験するというわけではありません。M タンパク、特にベンスジヨーンズ軽鎖は、タンパク貯留による尿細管異常からアミロイドの沈着・骨代謝障害を引き起こすファンコーニ症候群に至るまで様々な腎障害を引き起こしま

す。ファンコーニ症候群とは、腎尿細管機能の特徴的な障害を伴う一連の症状を指し、尿中にアミノ酸やリン酸塩を排泄し、骨代謝障害を引き起こします。

表2 骨髄腫の病態生理学 - 概要

骨の状態

- 1つあるいは複数の溶解性骨病変が認められる。
- 広範な骨粗鬆症（骨量の減少）が認められる。

骨破壊による随伴症状

- 血清カルシウム値の上昇。
- 高カルシウム尿症（尿中カルシウム値の上昇）。
- 骨折。
- 身長の低下（椎骨の圧迫骨折による）。

髄外性形質細胞腫（まれ）

- 軟部組織への浸潤、一般には頭頸部（上咽頭）が多く、肝、腎、その他の軟部組織にも出現する。

末梢血

- 貧血。
- 凝固異常。
- 白血球減少。
- 血小板減少。
- 形質細胞性白血病。
- 単クローン性 B 細胞リンパ球の増加（骨髄腫細胞の前駆体）。

血漿タンパクの異常

- 高タンパク血症（タンパクの上昇）。
- 血漿成分の増加（血液量の増加）。
- 単クローン性タンパクの増加。
(IgG、IgD、IgA、IgM、IgE、軽鎖)
- アニオン差の低下（血清ナトリウムの低下）。
- 血清 2 ミクログロブリン値の上昇。
- 血清アルブミン値の低下。
- 血清 IL6 および C 反応性タンパク(CRP)の上昇。

腎障害

- タンパク尿、白血球及び赤血球のない円柱。
- アシドーシスを伴う尿細管異常。
- 尿毒症（腎不全）。
- アミロイドーシス、腎機能不全。

カルシウムや尿酸の増加、感染、腎毒性のある抗生物質、非ステロイド性抗炎症剤、診断検査に用いられる造影剤や色素も、腎障害をもたらす可能性があります。これらの危険因子から腎臓を守るためには、腎障害に注意し、水分補給を継続して行うことがとても大切です。

10. その他臓器障害

骨髄腫細胞は、骨髄あるいは他の組織に蓄積し、様々な合併症を引き起こします。

● 神経障害

骨髄腫タンパクの神経に対する直接的な抗体による影響(たとえばミエリン鞘に対する抗体等)や神経へのアミロイドの沈着により、神経機能が損傷されます。これらの影響により末梢神経障害を引き起こしますが、糖尿病等の他の原因によるニューロパシーと区別しなければなりません。易感染状態であるため、神経組織のウィルス感染がしばしば起こりますが、なかでも帯状疱疹やベル麻痺(ウィルス感染が原因と考えられる顔面筋の麻痺)は最も一般的に見られます。

● 形質細胞腫

骨および軟部組織に発生し、神経や脊椎、脳において圧迫または変位を引き起こします。神経圧迫は緊急症状の一つであり、高用量コルチコステロイドの投与や放射線療法、神経外科的処置を直ちに施行する必要があります。

● 感染

感染傾向は骨症状をきたしやすいこと以外では最も特徴的な骨髄腫の症状です。その発症メカニズムは完全には解明されていません。活動性の骨髄腫の場合、正常な抗体の産生が妨げられ(低ガンマグロブリン血症)、T-リンパ球の機能障害、単球/マクロファージの異常が起こり、免疫機能を阻害します。いくつかの研究結果では活性化されたマクロファージが骨髄腫の活動性を亢進し、正常な免疫グロブリンの産生抑制およびT-リンパ球の機能が阻害されると示唆しています。

骨髄腫の患者は元来ウィルス感染や肺炎球菌等の被包性の細菌感染を起こしやすいのですが、特に治療中の患者においては、好中球減少や大量化学療法の影響に加え、カテーテル(ヒックマンカテーテル等)挿入部の局所感染も起こりやすく、様々な細菌や真菌の感染症および日和見感染症を引き起こす可能性があります。

11．骨髄腫の種類

過剰に産生される単クローン性タンパクの種類は患者ごとに異なります。IgG型が最も一般的にみられ、IgE型は非常に稀な種類です。表3は骨髄腫のMタンパクの種類別割合を示したものです。それぞれの種類によって多少病態が異なります。例えば、IgA型では髄外腫瘤の形成がよく起こりますが、IgD型では形質細胞性白血病と腎障害が比較的多く見られます。

12．臨床症状

骨髄腫患者の約70%において疼痛が発現し、その程度は様々ですが、しばしば腰部や肋骨に痛みが生じます。突然起こる重度の疼痛は脊椎の骨折や圧迫の徴候であることが考えられます。体調不良や不定愁訴はしばしば見られますが、著しい体重減少は稀です。

さらに好中球減少と低ガンマグロブリン血症により感染を起こしやすくなります。肺炎球菌性肺炎は骨髄腫に関連する感染症の中では典型的なものです。連鎖球菌やブドウ球菌等の細菌感染もしばしば見られます。ヘモウィルス属の感染症や帯状疱疹が発現することもあります。

高カルシウム血症は従来、診断時には骨髄腫患者の約30%にみられました。高カルシウム血症は倦怠感、口渇、悪心等の症状を伴いますが、カルシウム塩の貯留は腎機能も低下させます。

表3 単クローン性タンパクの種類(%)

種類	%	合計
1. 血清タンパク		
IgG型	52	75%
IgA型	21	
IgD型	2	
IgE型	<0.01	
2. 尿中タンパク(ベンス・ジョーンズ または軽鎖のみ) または 型。		11%
3. 2つ以上の単クローン性タンパクを産生する。 重鎖(または 鎖)型。 単クローン性タンパクは認められない。	<1 <1 1	2%
4. IgM(稀、典型的には原発性マクログロブリン 血症に関連する)		12%
合計		100%

出典：Pruzanski, Ogryzio による 1,827 症例の分析結果に基づく。

注目すべきことですが、近年、新規患者における高カルシウム血症の発生頻度は 10-15%に低下しています。その理由には早期に診断される患者が増えてきたことが考えられます。骨髄腫タンパクの増加が引き起こす過粘稠は、紫斑、鼻出血、視覚異常（かすみ目）、頭痛、消化管出血、眠気、神経組織への血液供給の減少による虚血性の神経症状等、様々な症状をもたらします。過粘稠がみられるのは骨髄腫患者の 10%未満ですが、原発性マクログロブリン血症（IgM 型タンパクの M-成分を産生する）の患者においては約半数が過粘稠の影響を受けます。出血傾向は凝固因子や血小板と単クローン性タンパクが結合することに加え、血小板数の減少によっても亢進されます。

神経障害は部位によって特有の症状を示します。脊髄圧迫、髄膜炎、手根管症候群が特によく見られるものです。脊髄圧迫、髄膜炎は形質細胞の腫瘤形成あるいは浸潤によるものですが、手根管症候群は通常アミロイドの沈着によって起こります（ベンス・ジョーンズタンパクがベータ構造の形をとり組織に沈着する）

13. 病期、予後因子

骨髄腫の予後は骨髄腫細胞の量と特性によって決定されます。特性としては、増殖速度（分画）、単クローン性タンパクの産生速度、サイトカインや生体内物質の産生/非産生等があり、これらの影響を受けて他の組織、臓器、生体機能が傷害されたり、著しく損なわれます。1975 年に Durie/Salmon 病期分類が導入されましたが（表 4 参照）、この分類は骨髄腫細胞量（体内の骨髄腫細胞の総数）と関連する主な臨床学的パラメータを組み合わせたものです。

Durie/Salmon 病期分類は世界中で使用されています。多くの研究グループによって、より正確で簡便な分析を目指した病期・予後に関する新たな分類方法が提示されましたが、これまでのところ世界的にコンセンサスが得られている新たな分類方法はありませんでした。

2005 年、国際骨髄腫財団が支援する International Myeloma Working Group により新しい病期分類が開発されました。北米、欧州、アジアの 17 施設から有症状の未治療患者 10,750 例の臨床データおよび検査値が集積され、さまざまな統計学的手法を用いて予後に影響を及ぼすと考えられる因子を評価しました。血清 2 ミクログロブリン（S 2M）、血清アルブミン、血小板数、血清クレアチニン、年齢が生存に関する有力な予測因子であることが明らかになり、更なる分析が行われました。

血清 2 ミクログロブリンと血清アルブミンを組み合わせることによって、簡便かつ有効で再現性が高いとされる 3 段階の分類基準が構築されました。この新しい国際病期分類(ISS)は表 5 に示した通りです。さらに北米、欧州、アジアにおいて、65 歳未満/以上の患者、標準治療または自家移植を受けた患者においてその有効性が検証され、Durie/Salmon 病期分類との比較も行われ、その妥当性は十分に検証されています。ISS 分類は、血清 2M と血清アルブミンという容易に利用できる変数を基本とした単純な分類方法であり、汎用されつつあります。

表4 Durie/Salmon 病期分類

判定基準	骨髄腫細胞数 (10億/m ²)*
<p>病期 I (腫瘍量：少ない) 下記の全てに該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ヘモグロビン値 < 10g/dL。 ● 血中カルシウム濃度が正常または < 10.5mg/dL。 ● 骨 X 線像が正常(scale 0)、 または孤立性形質細胞腫のみ。 ● M 成分の産生が低い。 IgG < 5.0g/dL。 IgA < 3.0g/dL。 タンパク電気泳動による 尿中の軽鎖 M 成分 < 4g/24h。 	600*
<p>病期 II (腫瘍量：中程度) 病期 I、III 以外。</p>	600 ~ 1,200*
<p>病期 III (腫瘍量：多い) 下記の一つ以上に該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ヘモグロビン値 < 8.5g/dL。 ● 血中カルシウム濃度 > 12mg/dL。 ● 進行した溶解性骨病変を認める (scale 3)。 ● M 成分の産生が高い。 IgG > 7.0g/dL。 IgA > 5.0g/dL。 タンパク電気泳動による 尿中の M 成分軽鎖 > 12g/24h。 	> 1,200*
<p>細分類 (A または B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A: 腎機能は正常である。 血清クレアチニン値 < 2.0mg/dL。 ● B: 腎機能の低下を認める。 血清クレアチニン値 > 2.0mg/dL。 	
<p>表記例： 病期ステージ A (腫瘍量が少なく、腎機能が正常な場合) 病期ステージ B (腫瘍量が多く、腎機能が低下している場合)</p> <p>* 体内の骨髄腫細胞</p>	

表 5 国際病期分類 (ISS)

病期	判定基準
期	血清 ミクログロブリン < 3.5mg/dl。 血清アルブミン 3.5g/dl。
期	I 期、III 期以外*。
期	血清 ミクログロブリン > 5.5mg/dl。

* II 期には下記の通り 2 種類の組み合わせが存在する：

- 血清 2 ミクログロブリン < 3.5mg/dL かつ血清アルブミン < 3.5g/dL。
- 血清アルブミン値に関わらず、血清 2 ミクログロブリン 3.5 ~ 5.5mg/dL。

その他にも信頼性の高い予後因子を特定するための研究が行われています。例を挙げれば、13 番染色体の異常は細胞遺伝学のおよび/または FISH 法 (染色体検査の一つ) による分析により検出されますが、予後に影響することが知られています。しかしながら ISS 分類の予測力を高めるものではありません。分子標的治療における戦略の基盤となるような、分子レベルによる新たな病期分類の開発が望まれます。

14 . 臨床効果の定義

治療の効果判定にはいくつかの方法があります。(表 7 参照)この分類には様々な変法が存在し用いられています。M 成分の減少は臨床症状の改善(骨痛の軽減、赤血球数の改善等)と関係します。真の完全寛解が起こりうる可能性を除けば、M タンパクが相当量減少しても必ずしも良い生存は得られないということに留意しておかなければなりません。薬物耐性のある残存する骨髄腫細胞の特性が治療成果に影響します。耐性をもつ骨髄腫細胞の一部は主に治療前の腫瘍量や病期に関係しています。治療に奏効しリスクが低下することや、骨髄腫の全ての症状が消失すること、安定したプラトーに到達することは望ましいことではありますが、依然として残存病変は存在します。プラトー到達までの期間は 3~6 ヶ月(治療に速やかに反応した場合)から 12~18 ヶ月(緩徐に反応した場合)とさまざまです。図 4 の骨髄腫の経過を参照して下さい。

15 . 治療

概要

骨髄腫の歴史の章には、現在使用されている治療法の開発の経緯がまとめられていますので参照してください。1962年メルファランによる治療が導入されて以来、様々な併用療法が試行され、さらには骨髄移植（BMT）あるいは末梢血幹細胞移植（PSCT）を伴う大量療法の実行によって治療成果を向上させる試みが行われました。標準的なBMTやPSCTにおける移植とは、大量療法により幹細胞が破壊された後、正常な骨髄の幹細胞を輸注することでレスキュー（救済）することを意味します。現時点では骨髄腫の最善の治療としてコンセンサスが得られているものはありませんが、以下にいくつかの指針を示します。

MGUS または無症候性骨髄腫を除外する

最初に行わなければならない最も重要なことは、治療が必要であるかどうかの決定です。MGUS あるいは無症候性骨髄腫の場合は、治療を開始するより綿密な観察を行うべきでしょう。現時点では、早期の骨髄腫において免疫能を正常化する、あるいは進行を抑制するような治療法は存在しません。しかしながら、抗イディオタイプワクチン等の臨床試験への参加という選択肢は存在します。ビスホスフォネートは早期の骨病変の治療に使用されています。他の血球減少を伴わない貧血の場合はエリスロポエチンの投与が検討されます。

M成分が増加している、あるいは何らかの臨床症状（表1）が発現し、切迫している場合、すなわち症候性骨髄腫の場合には治療が必要となります。治療を必要とする症状には、骨破壊（溶骨性病変および/または骨粗鬆症）、腎機能の低下、血算値の低下（貧血、好中球減少など）、血中カルシウム濃度の上昇、骨髄腫や骨髄腫タンパクによる神経や組織・臓器の障害等があります。治療の目的は、特異的な症状に対処すること、および骨髄腫を全身的にコントロールすることにあります。骨髄腫の治療の概要は表6を、よく使用される化学療法剤に関しては表8をご参照下さい。

1) 通常用量による化学療法：

はじめに

骨髄腫の最初の治療はメルファランが開発された1962年にさかのぼります。経口投与であるメルファランとプレドニゾンの併用療法は簡便であり、今も尚、有効な治療法の一つです。しかしながら、この種の治療の選択にはいくつかの問題が影響を及ぼします。

- メルファランを投与すると正常な骨髄幹細胞が傷害されることから、移植のために幹細胞の採取を予定している患者の場合はメルファランの投与は避ける。
- 高齢（>70歳）であることは幹細胞の採取および移植を無条件に妨げる要素ではなく、幹細胞移植の可否は患者個々に評価すべきである。

- メルファラン/プレドニゾン併用療法に替わる経口の治療法にはサリドマイド/デキサメタゾン併用療法があり、幹細胞を傷害することもない。また、メルファランの替りにシクロホスファミドを使用することも選択肢となる。したがって幹細胞移植の実施が明確ではない場合でも、簡便な経口剤による治療法を選択することは可能である。

幹細胞の採取が予定されていない場合の通常用量による化学療法

この治療法の選択には、年齢、病状、個人の選択、あるいは他の要素が影響します。

メルファラン/プレドニゾン (MP) 療法 - MP 療法は今も高齢者の治療において広く使用されています。しかしながらこの層においても新たな治療選択肢が検討され、サリドマイド/デキサメタゾン併用療法はしばしば用いられています。更なる効果を期待して MP 療法にサリドマイドを追加することも行われています。MP 療法では患者の 60%が奏効し、骨髄腫タンパクの 50%以上の減少に加え、血算値、その他検査値の改善、骨痛や疲労感などのさまざまな症状の軽減が得られます。シクロホスファミドは、同様に抗骨髄腫効果があるため、メルファランの代替 (CP 療法) として使用されます。

表 6 骨髄腫の治療オプション

1. 化学療法
2. 移植を伴う大量化学療法
3. 放射線療法
4. 維持療法 (例: アルファインターフェロン、プレドニゾン)
5. 支持療法
 - エリスロポエチン
 - ビスホスフォネート
 - 抗生物質
 - 運動
 - 緊急症状の管理 (例: 透析、血漿交換、手術)
 - 疼痛管理
 - 増血因子
 - 固定装置 / コルセット
6. 治療抵抗性骨髄腫の治療
7. 新規薬剤による治療
 - サリドマイド、レプリミド® (IMiDs)
 - ベルケイド® (プロテアソーム阻害薬) 臨床試験実施中の次世代プロテアソーム阻害薬。
 - アドリアマイシンの代替であるドキシル® (長期作用型リポソーム化アドリアマイシン)。
 - トリセノックス® (三酸化砒素)・ZIO-101 (有機砒素化合物) - 臨床試験中。
 - ミニ同種 (骨髄非破壊的) 移植。
 - 熱ショックタンパク 90 阻害薬 - 臨床試験中。
 - IL-6、血管内皮細胞増殖因子を標的とする分子標的治療薬 - 臨床試験中。

シクロホスファミドは骨髄の幹細胞への影響がより軽度であり、幹細胞移植を検討している患者においては治療選択肢となります。メルファランと比較すると消化器毒性（悪心等）を含む即時型の副作用がより高頻度に見られます。

より複雑な併用療法 - 1960年代の中頃から一般に使用される薬剤の組み合わせによる併用療法が試行されています(表8、9参照)。MPまたはCPと比較して、更なるベネフィットを示す可能性のある併用療法が確認されています。

**表7 International Myeloma Working Group による
効果判定統一基準：CR、その他の効果分類**

効果分類	判定基準 a)
sCR: stringent Complete Response 厳密な完全寛解	CRの基準に加え下記基準を満たすこと。 <ul style="list-style-type: none"> フリーライトチェーン（遊離した軽鎖:FLC）の比率が正常範囲内にある。 免疫組織化学検査または免疫蛍光検査 c)にて骨髄中 b)のクローン細胞が認められない。
CR: Complete Response 完全寛解	<ul style="list-style-type: none"> 免疫固定法で血清および尿中の M タンパクの消失が認められる。 軟部組織内形質細胞腫の消失。 骨髄中の形質細胞 5%以下。
VGPR: Very Good Partial Response 非常に良い部分寛解	<ul style="list-style-type: none"> 免疫固定法では血清および尿中の M タンパクが認められるが、電気泳動法では認められない。または、 血清 M タンパクの 90%以上の減少、および尿中 M タンパクが 100mg/24hr 未満であること。
PR: Partial Response 部分寛解	<ul style="list-style-type: none"> 血清 M タンパクの 50%以上の減少および 24 時間尿中 M タンパク 90%以上の減少または 200mg/24hr 未満であること。 血清および尿中の M タンパクが測定不能な場合、M タンパクに代わる指標として、型・型の FLC 値の治療前後の差に 50%以上の減少が認められることが必要となる。 血清・尿中の M タンパクおよび血清 FLC 検査が測定不能である場合、治療開始時の形質細胞の割合が 30%以上であれば、形質細胞の 50%以上の減少が認められること。 <p>上記基準に加え、治療開始時、軟部組織に形質細胞腫が存在する場合、腫留の 50%以上の縮小が必要となる。</p>
SD: Stable Disease 安定	CR、VGPR、PR のいずれでもなく増悪も認められない（効果の指標としては推奨されない。病勢の安定は"増悪までの期間"により最も適切に示される）。
<p>a) 効果判定には、治療開始前の評価を連続して 2 回行わなければならない。X 線検査が行われている場合は進行性あるいは新たな骨病変が認められないことが必要である。これら効果判定の必要条件を満たすために X 線画像による評価を行うことは不要である。</p> <p>b) 骨髄穿刺を繰り返し行うことは不要である。</p> <p>c) クローン細胞の有無は / 比に基づく。免疫組織化学検査および/または免疫蛍光検査による / 比の異常値の検出には最低 100 個の形質細胞を要する。異常クローンの存在を示す / 比は >4 : 1 あるいは <1 : 2。</p>	

M2 プロトコルはニューヨークのメモリアルスローンケタリングがんセンターで開発されました。いくつかの試験では、MP との比較において M2 プロトコル治療群がより高い奏効率と治療成果を示しました。最近行われた Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による分析結果では、M2 プロトコルを施行した患者の全生存率は MP のそれと同等でしたが、5 年生存においては M2 治療群が優れることが示されました。ただし毒性とコスト面においては M2 プロトコルが有意に劣っていました。VMCP/VBAP 療法と ABCM 療法においても同様の情報が得られました。これら 2 つの治療法は MP との比較において優位性を示しましたが、毒性とコストの面では MP を超えることはできません。長年これらの多剤併用療法を施行し提唱している研究者たちは、治療成果は少なくとも MP と同等であり、わずかながらも優れている可能性があることから、これらの併用療法の使用を推奨し続けています。現在の傾向では、MP と新規薬剤を組み合わせることで投与することが（下記参照）行われています。

新たな選択肢 - 新しい治療選択肢として特筆すべきは、初回治療における MP とサリドマイドの併用療法です。基本的にサリドマイドは連日 100mg を経口投与します。トリノ（伊）とリール（仏）の研究グループは、全奏効率が 81%～94% と素晴らしい結果を発表しており、そのうち約半数は完全寛解あるいは完全に近い寛解を得たとのことです。感染や血栓（DVT:深部静脈血栓症）、末梢神経障害などのリスクの増大は懸念されますが、抗生剤、抗凝固剤の投与、末梢神経障害の対策を講じることによってこれらの問題に対処することは可能です。ある臨床試験では MP 療法と MP+サリドマイドの 3 剤併用療法を比較しましたが、3 剤併用療法が MP を上回るベネフィットを示しました。トリノのグループは一次治療において MP にレプリミド®を併用することを試みました。登録患者には深部静脈血栓症の予防としてアスピリン 100mg が連日投与されました。MP + レプリミド®療法は、最高で 100%に到達するような高い奏効率を早期に達成しました。MP+サリドマイド療法とのヒストリカルな比較では、特に高用量を投与した場合、無イベント生存の延長をもたらしました。さらなる比較試験が現在実施されています。幹細胞移植を行わない患者においてはベルケイド®と MP の併用療法も選択肢の一つとなります。

幹細胞の採取を予定している場合

過去二十年に亘り、一次治療または寛解導入治療に関する研究が試みられ、大きな成果がもたらされました。

VAD 療法 - VAD 療法は 1984 年に導入され、MP または CP に取って替わる寛解導入治療として広く用いられるようになりました。その理由は、骨髄幹細胞を損なうことなく効果をもたらすことにあります。しかしながら、感染や血栓を引き起こすという不利な点も明らかになっています。VAD 療法の一部である大量デキサメタゾン療法は、進行が早く腎不全を伴う患者等、早急に病勢をコントロールする必要がある場合には非常に効果的な治療法です。

表8 骨髄腫の治療に使用される化学療法剤

一般名	商品名、他	備考
従来薬剤		
メルファラン* (M)**	アルケラン® (経口または静注)	単剤での治療薬として最も有効。
シクロホスファミド* (CまたはCY)**	エンドキサン® (経口または静注)	Mと同等の効果を示すが、消化器、泌尿器毒性はより強い。骨髄の幹細胞への影響はより軽度である。
BCNU (B)**	Bis-chloro-Nitrosourea® (静注のみ)	M、Cと類似するが、効果はより低く、特に骨髄、肺毒性は強く発現する。
プレドニゾン (P)**	プレドニゾン® (通常経口投与)	直接作用するが M,C,B との併用により効果が増強する。骨髄抑制を引き起こさない。
デキサメタゾン (D)**	デカドロン® (経口または静注)	プレドニゾンと類似するが、より効果が高く、副作用も強く発現する。
ビンクリスチン (VまたはO)**	オンコビン® (静注のみ)	中等度の効果を示すが、併用療法でよく使用される(VAD等)。
ドキシソルピシン (A)**	アドリアシン® (静注のみ)	中等度の効果を示すが、併用療法で使用される(VAD, ABCM, VMCP-VBAP)。
ブスルファン* (BまたはBU)**	マブリン® (経口または静注)	M,Cと同等の効果を示す。通常は大量療法に使用される(BU/CY)。
VP-16	ベプシド® (静注)	中等度の効果を示す。単剤または併用療法で使用される。
シスプラチン (CPまたはP)**	ブリプラチン® (静注)	単剤では効果は低いが、併用療法で使用される(EDAP, DT-PACE)。
新規薬剤		
ベグ化リボソーマル ドキシソルピシン*	ドキシル® (静注)	併用療法においては A より毒性が低く、高い効果が期待される。
ボルテゾミブ (B,V,P)**	ベルケイド® (静注)	直接作用する、単剤または併用で使用される。
サリドマイド (T)	サロミド® (経口)	直接作用する、デキサメタゾンとの併用で承認されたが、他剤との併用でも使用される。
レナリドミド (R, L)	レプリミド® (経口)	直接作用する、デキサメタゾンとの併用で承認されたが、他剤との併用でも使用される。
*アルキル化剤	**一般的な略号	日本では未承認

表9 骨髄腫の治療に一般的に使用される併用療法

MP 療法	一次治療の標準療法。
C P 療法	MP の代替として使用される。
VBMCP (M2) 療法	米国東部でよく使用される併用療法。MP より奏効率と生存に優れると示唆される。
VMCP/VBAP 療法	SWOG によって開発された併用療法、米国西部でよく使用される。M2 と同様、毒性が強く付加的なベネフィットは乏しい。
ABCM 療法	欧州、特に英国でよく使用される併用療法。MP との比較では優位性は殆ど認められない。
VAD 療法	MP の代替として最もよく使用される。特に以下の場合： <ul style="list-style-type: none"> • 進行性の骨髄腫。 • 腎不全を伴う。 • 移植を伴う大量療法が予定されている。
D、M D、CD 療法	D 単独あるいは M または C との併用は VAD の代替として使用される。4 日間の持続点滴は不要。
TD 療法	(サリドマイド/デキサメタゾン) 幹細胞移植の予定がある場合は一次治療として一般的になりつつある。
MPT 療法	(MP/サリドマイド) MP の効果を増強する。
RD 療法	(レプリミド®/デキサメタゾン) 幹細胞移植の予定がある場合は一次治療として一般的になりつつある。
RMP 療法	(MP/レプリミド®) MP の効果を増強する。
BD 療法	(ベルケイド®/デキサメタゾン) 既治療の再発骨髄腫を対象として承認された。

これらの問題に直面した場合、VAD 療法に替わる簡便な治療法として、大量デキサメタゾン療法が考えられます。この治療は血球数の低下を招くことなく劇的に臨床症状を改善します。また、4 日間の持続点滴を行う VAD には静脈カテーテルの留置が必要ですが、大量デキサメタゾン療法は不要であり、投与が容易であることもこの治療法の長所です。2006 年の米国血液学会年次総会において IMF が開催したサテライトシンポジウムでは、VAD 療法の標準治療における役割が討議されました。サリドマイド/デキサメタゾン療法、レプリミド®/デキサメタゾン療法、ボルテゾミブ®デキサメタゾン療法はいずれも奏効率において VAD 療法を上回る結果を示しました。いくつかの VAD に替わる治療法は確かに存在しますが、もっとも優れた治療法は何かという問題は未解決のまま残されています。

サリドマイド/デキサメタゾン (Thal/Dex) 療法 - 再発症例において示された Thal/Dex 療法の有用性を踏まえ、いくつかの研究グループがサリドマイドを初回治療に導入しています。メイヨークリニックにて実施されたデキサメタゾン・パルス療法とサリドマイドを併用する試験では 64%の奏効率 が得られました。続いて実施された ECOG によるサリドマイド/デキサメタゾン併用療法とデキサメ

タゾン単独療法を比較した第 III 相無作為化試験では、併用群において 68%、単独群では 46%の奏効率が得られました。奏効率が 68%という結果は VAD に比肩します。前述の通り VAD には不利な点もあることから、サリドマイド/デキサメタゾン併用療法が一次治療の選択肢として急速に浮上する結果となりました。多くの臨床試験が進行中ですが、MM003 試験においては 470 の新規症例を対象に Thal/Dex 併用療法とデキサメタゾン単独療法を比較検討しました。その結果、併用群が TTP（訳注：治療成功期間：治療開始から増悪を認めるまでの期間）および奏効率において有意に優れることが示されました。DVT（深部静脈血栓症）の発現率は、併用群において 18%、単独群では 4%でした。サリドマイド/デキサメタゾン併用療法には、それぞれの薬剤の投与量やそのスケジュール、予防的に行う抗凝固療法などの支持療法に関してもいくつかの課題が残されています。現時点ではサリドマイド 200mg 連日投与法が推奨されていますが、50~100mg の低用量においても効果が同等であり毒性が軽度である可能性があります。したがってサリドマイド/デキサメタゾン併用療法は一次治療として検討すべき選択肢となります。前述のメイヨークリニックおよび ECOG における試験では幹細胞の採取と大量療法が実施されていることから、これら治療の前の寛解導入治療としてサリドマイド/デキサメタゾン併用療法を行うことは理にかなった治療選択と云えます。臨床試験以外でサリドマイドを使用する場合は、国や薬剤の供給元（英国・欧州では Pharmion 社）によって異なるものの、米国では Celgene 社による STEPS と呼ばれるプログラムを介してのみ提供されます。

ベルケイド® - ベルケイド®は一次治療の選択肢として引き続き検討が行われています。2006 年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会では、ダナ・ファーマーがん研究所（米国ボストン）の Paul Richardson によって、前治療を有する患者を対象にしたベルケイド®単剤の治療成果が発表されました。その結果、併用療法における効果が期待されていたにも関わらず、単剤投与においても 40%という高い全奏効率が得られたことから、ベルケイド®は骨髄腫に対するもっとも強力な単剤治療として認知されるに至りました。MP、R-MP、MPT との併用においては、一次治療で 80~90%の奏効率が得られています。ベルケイド®の早期臨床試験に関しては 2004 年 6 月 ASCO で発表されていますが、ロンドンの聖バースロミュー病院の Dr. Jamie Cavanagh によってアドリアマイシン/デキサメタゾン/ベルケイド®の 3 剤併用療法（PAD 療法：P は PS-341 <ベルケイド®の開発コード>を指す）について報告されました。この試験では、PAD 4 サイクル投与後、94%の患者において CR または PR が得られました。これらの試験における幹細胞の採取とその後の移植に関しては、前述のサリドマイド/デキサメタゾンと同様、通常の方法にて実行可能でした。最近では、ASH2006 にて Robert Orlowski が発表しましたが、ベルケイド®トリポソーム化ドキシソルピシン（PLD またはドキシル®）の併用療法において全奏効率 79%が得られたとのことです。もう一つの予備的臨床試験ではベルケイド®/ドキシル®/デキサメタゾンの 3 剤併用が検討されましたが、さらに高い奏効率が得られ、幹細胞の採取を妨げることもなかったと報告されています。

レブリミド® - レブリミド®は、ECOG E4A03 試験にて高用量または低用量のデキサメタゾンとの併用で検討され、ASH2006 では Vincent Rajkumar によりその結果が発表されました。この試験では深部静脈血栓症が 18%において発現した為、試験開始から 4 ヶ月以降、アスピリンの予防的投与や抗凝固剤（ワーファリ

ンまたは低分子ヘパリン)の使用が推奨されるに至りました。445症例を解析した中間報告では、低用量のデキサメタゾン投与が毒性の軽減に關与することが示唆されました。効果に関する中間結果では、デキサメタゾン低用量(初回投与量:40mg/1回/週)と通常のデキサメタゾン・パルス(4日連続投与×3サイクル/月)の比較において、低用量群でより高い1年生存率が示されました。この試験では深部静脈血栓症の発現率について、アスピリンのみの投与方法とワーファリン使用後にアスピリンを投与方法の比較が行われました。前述の通り、レプリミド®はMPとの3剤併用でも使用されています。Ruben NiesvizkyがASCO2006で行った発表によれば、レプリミド®/デキサメタゾンにクラリスロマイシンを加え、新規症例を対象に投与した試験では、この3剤を投与する治療法は忍容性が高く、レプリミド®/デキサメタゾンの2剤併用よりも高い奏効率が得られたとのことです。登録症例の内、何人かの患者は幹細胞移植を実施しました。

新規薬剤および新たな併用療法による最近の臨床試験の結果を受けて、一次治療においてこれらの新しい治療法がより高い奏効率を示すことが期待されています。可能性のある併用あるいは逐次投与、または他の治療戦略を検討することによって、幹細胞の採取と移植を基本の治療戦略とする全ての患者に効果をもたらすことが新たな目標の一つになりました。近い将来にこの目標が達成されるという考えは急速に妥当性を帯びてきました。

高い奏効率をもたらす治療法における課題および優先的に考えるべき事項は下記の通りです。

- どんな副作用がおこるか。
- 幹細胞移植は予定されているか。
- どの程度すみやかに効果が得られるか。
- 幹細胞採取に影響を及ぼすか。
- どのようなアプローチがもっとも長い効果の持続(寛解)と長期生存をもたらすか。

私たちは、これらあるいは他の問題を解決するために、さまざまな見解を整理し再構築することに取り組み始めました。興味深いことに、サリドマイド/デキサメタゾン療法の問題点である深部静脈血栓症(およそ18%に発現する)は、レナリドミド/デキサメタゾン療法においても同様にみられますが、ベルケイド®単剤(発現率0%)あるいはレプリミド®との併用を一次治療に用いた試験では認められませんでした。サリドマイド/メルファラン/ブレドニゾン併用の試験においては深部静脈血栓症の発現率は19%でした。さまざまな種類の神経障害はこれらの新たな治療法に共通する課題です。注目すべきことに、ベルケイド®を一次治療に用いた試験でみられた神経障害に関しては、部分的または完全に可逆的でした。この件については、さらなる研究と追跡調査が必要です。サリドマイド/メルファラン/ブレドニゾンによる治療の後でなければ幹細胞移植の実施は可能です。サリドマイドとベルケイド®の併用においてはより速やかに効果が現れますが、殆どの場合、2または3サイクル実施後、十分な効果を得ることができます。したがって、例えばVADと比較した場合、寛解導入に要する期間はより短縮されることとなります。未だ解決されていない大きな問題は、幹細胞移植の有無における寛解の持続および生存に關連するものです。これらの問題を解決するために、いくつかの試験が計画されています。

2006年のASH(米国臨床血液学会)およびASCO(米国臨床腫瘍学会)2005年シドニーで開催された国際骨髄腫ワークショップでは、アムステルダムで開催されたEHA2006と同様に数多くの発表が行われました。(IMFおよびIMFサイトwww.myeloma.orgによるASH、ASCO、Sydney Guideのレポートをご参照下さい)これらの学会発表では、一次治療および再発・治療抵抗例を対象にした新規治療の導入が注目を集めました。ベルケイド®、レプリミド®、サリドマイドなどの新規薬剤を適用することも考えられますので、骨髄腫の患者がこれら薬剤に関する最新情報を得ておくことは重要です。一次治療においてこれら新規薬剤を検討するいくつかの臨床試験が進行中です。

治療効果のモニタリング - 治療効果を判断する上で最も重要なことは、治療開始時の症状が改善されたかどうかを確認することです。そのためには血液検査、生化学検査におけるデータ、とりわけ血清あるいは尿中の骨髄腫タンパクの量を評価することが重要です。骨髄腫の病勢を測る重要なマーカー(指標)には、血清2ミクログロブリン、C反応性タンパク、末梢血または骨髄のラベリングインデックスが挙げられます。ベンス・ジョーンズエスケープの有無を確認するため、定期的に24時間の蓄尿検査を行うことも大切です。血清タンパクが改善しても、尿中タンパクが増加することがあるからです。定期的に骨のX線検査を行い、新たな病変を見逃すことのないように留意します。さらにMRIやCTによる検査を行い、骨の状態をより詳細に評価することも必要かもしれません。DEXAスキャンは骨密度のベースラインを数量化し、経過観察に用いられます。

FDG-PETスキャンは核医学の新技术を利用した画像診断法で、全身の病勢を評価するために用いることができます。とりわけMタンパクの分泌量が少ない患者、あるいは認められない患者(非分泌型)の場合、FDG-PETスキャンは有用です。FDGとはフルオロデオキシグルコースの略ですが、核医学検査に用いられるブドウ糖です。FDGを注入してPETスキャナで全身を撮影すると、腫瘍細胞は糖代謝が盛んであるため、活動性の骨髄腫が存在する部位にFDGの集積が検出されます。

2) 移植療法

移植を伴う大量化学療法

- 自家移植の役割については大規模な検討が行われています。
- 自家幹細胞移植を伴う大量療法は奏効率及び生存を改善することが認められています。しかしながら治癒は得られず90%以上が再発します。
- 一次治療として大量療法を行った場合の完全寛解率(CR)は24~75%です。
- 一次治療として大量療法を行った場合の部分寛解率(PR)は75~90%です。
- 一次治療として大量療法を行った場合の再発までの期間(移植後、最初に進行または再発を認める迄)は18~24ヶ月です。
- 大量療法を行った場合の生存期間中央値は4~5年です。このデータは統計学的有意差が認められたAttalらによる無作為化試験(1996)、MRC試験(2003)の結果を反映したものですが、ヒストリカルな症例対照研究である北欧骨髄腫スタディ(2000)においても同様の結果が得られています。

- 治療関連死亡率 - 増殖因子や抗生物質の投与、支持療法の進歩によって、大量療法による治療関連死亡率は非常に低く 5%未満です。多くの病院では移植の前処置としてメルファラン単剤の大量投与 (200mg/m²) を行います。全身放射線照射の前処置は毒性が強く、生存におけるベネフィットも明確ではない為、殆どの病院ではその施行は推奨していません。
- 大量療法と通常の化学療法を QOL 及び費用便益分析によって比較する試験が実施されています。北欧骨髄腫スタディでは、大量療法においては医療費の増大が生じるが、生存の質と期間 (中央値 62 ヶ月対 44 ヶ月) を改善したことを示されました。

推奨されること

自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は、症候性骨髄腫の新規患者にとっては一次治療の一環として検討されるべき治療法です。

表 10 治療効果のモニタリングに必要な検査

血液検査

- 血算値 (定期的に行う)
- 生化学検査。
- 肝機能。
- Mタンパク (血清タンパク電気泳動 + 免疫グロブリン)
- 血清フリーライト検査 (Fleelite®)
- 血清 2 ミクログロブリン。
- CRP (C 反応性タンパク)
- 末梢血ラベリングインデックス。
- 血清エリスロポエチン。

尿

- 尿検査 (定期的に行う)
- 24 時間蓄尿検査 (総タンパク、タンパク電気泳動、免疫電気泳動)
- 24 時間 Ccr (クレアチンクリアランス) (血清 Cr 値が上昇した場合)

骨

- 骨 X 線像。
- MRI/CT スキャン (有症状の場合)
- FDG/PET による全身の検査 (病状が不明な場合)
- 骨密度 (DEXA スキャン) (ベースライン及びビスホスフォネートの治療効果の評価)

骨髄

- 骨髄穿刺及び骨髄生検 (診断及び定期的なモニタリング)
- 核形異常、FISH 法による染色体異常の評価 (染色体数、転座、欠損 -例: FISH 13q-, t[4:14], 1q21 など)

その他

(特別な場合)

- アミロイドーシス。
- ニューロパシー。
- 腎または感染の合併症。

- a. 前処置の標準的なレジメンはメルファラン 200mg/m² です。全身放射線照射は推奨されません。
- b. 幹細胞のパージングは臨床的なベネフィットが得られない上、費用も増大することから推奨されません。
- c. 末梢血幹細胞はその採取の容易さと生着の速さから骨髄よりも推奨されます。
- d. VAD、デキサメタゾン、サリドマイド/デキサメタゾン併用療法等の前治療のレジメンについては前述の通りです。
- e. いくつかの新しい併用療法が移植の前治療として導入されています。

初回再発時の自家移植の役割について

自家移植の実施の決定プロセスには、移植を再発時まで延期することがどのような影響を及ぼすのか検討することも含まれます。仏の2つの無作為化試験では再発時まで移植を延期しても全生存において差が見られないことが示されました。QOL (Quality of Life: 生活の質) は重要な検討課題です。移植が一次治療として行われなかった場合、維持療法を含む標準的な治療を受けることとなりますが、これらの治療も相応の毒性あるいは副作用を伴います。従って移植を延期するかどうかは患者個人の選択によると云えるでしょう。

幹細胞の採取と保存について

幹細胞移植の時期が決定していない場合、特に直ちに施行されないときは、多くの施設では幹細胞の採取に消極的です。その理由として治療計画の優先度及び採取と保管の費用の問題が存在しますが、その他にも多くの問題が影響しています。しかしながら、大量療法を直ちに施行することに同意していない場合でも、多くの患者は幹細胞を採取することを希望します。

推奨されること

- a. 将来使用するために採取、保存することはケースバイケースで検討することが推奨されます。
- b. 将来使用するために幹細胞を保存することには医学的及び科学的な論拠があります。
- c. 移植を延期することは可能です。二度目の移植は、特に2年以上の寛解期間が得られた場合、実行可能な選択肢です。(下記の二回移植の役割に関する章を参照して下さい)。

二回移植の役割について

- 二回移植が一回移植より利点を得られるかどうかは現時点では明確ではありません。
- 初期治療として計画的に行われた二回移植 (アーカンソー大学による Total Therapy I/II/III) では良好な結果が得られています。全生存の中央値は68ヶ月で、いくつかのグループではそれ以上の長期生存が得られています。ベルケイド®を導入した Total Therapy III ではより早い効果と高い奏効率が得られましたが、高齢、LDH 高値、細胞遺伝学的異常あるいは病状が進行している等の危険因子を有する患者においては奏効し難いようです。

表 11 大量化学療法

種類	有利な点	不利な点
自家移植 (一回)	<ul style="list-style-type: none"> 50%において良好な寛解が得られる。 少なくとも全生存においては標準治療と同等であり、S 2M 高値の患者に対してはより適切な治療法と思われる。 完全寛解、長期の寛解を得る治療戦略の基盤である。 治癒を得るためには新たな前処置レジメンの開発が期待される。 	<ul style="list-style-type: none"> 再発パターンは標準化学療法と類似している。 毒性が強くコストがかかる。 移植により利益を得る患者層が明確になっていない。 維持療法を必要とする(インターフェロン、プレドニゾン、ワクチン等)。
自家移植 (二回)	<ul style="list-style-type: none"> 一回移植と同様。 2002 年の仏のデータでは一部の患者において生存の優位性を示した。 	<ul style="list-style-type: none"> 一回移植との比較において明確な利点は示されていない。 一回移植より毒性が強く、更に費用を要する。
従来の同種移植	<ul style="list-style-type: none"> 移植片に骨髄腫細胞の混入がない。 移植片対抗骨髄腫効果により寛解が延長する可能性がある。 	<ul style="list-style-type: none"> HLA 完全一致であっても早期の合併症の発現や治療関連死などの重大なリスクがある(25~30%)。 未知の合併症が発現するリスクがある。 55 歳未満に限定される。 自家移植より毒性が強く、費用を要する。
ミニ同種移植	<ul style="list-style-type: none"> 同種移植より毒性が軽度である。 前処置の忍容性が高い。 移植片対抗骨髄腫効果が期待できる。 早期の治療関連死のリスクが低い(1~3%)。 	<ul style="list-style-type: none"> 前処置の化学療法では骨髄腫細胞は根絶されない。 移植片対宿主病が発現する。 ベネフィットが未だ明確になっていない。 早期の治療関連死リスク: 17%。
同系移植 (一卵性双生児のドナーによる)	<ul style="list-style-type: none"> 移植片に骨髄腫細胞の混入がない。 同種移植よりリスクが低い。 	<ul style="list-style-type: none"> 移植片対抗骨髄腫効果は得られない。 55 歳以下で一卵性双生児ドナーが存在する患者に限定される。

- 仏の無作為化試験等、最近実施された比較試験では、主に1回の移植でCRを得られなかった患者群において2回目の移植で利点がありました。長期の追跡調査により二回移植の有用性がより明確になる可能性があります。

推奨されること

- a. 現時点では計画的な二回移植は臨床試験において施行され、移植経験の豊富な施設において実施されるべきです。
- b. 初回の移植によく反応した場合や2年以上の寛解期間が得られた患者に対して二回目の移植を施行することは有用かつ実行可能です（Sirohi 2001）。
- c. 適切に行われるならば二度目あるいはさらなる移植を目的とした幹細胞の保存は、非常に推奨されます。

同種移植の役割について

- 同種移植の結果については大規模な検討が行われています。
- 過去20年間の医学の進歩にも関わらず、同種移植はHLA完全一致の血縁者ドナーをもってしても、依然としてリスクの高い治療法であり、合併症と治療関連死は高頻度で見られます。移植経験の豊富な施設において徹底的な管理が行われていても、早期の治療関連死亡率は15~20%です。その他の施設では20~30%あるいはそれ以上の死亡率が報告されています。通常、呼吸器関連がもっとも重大な合併症となります。
- 同種移植の利点は幹細胞に骨髄腫細胞が混入していないこと、移植片対骨髄腫効果が得られることです。しかしながらこれらの要素にも関わらず、長期の寛解が得られることは稀です。長期の追跡調査によれば1年に約7%の割合で再発が見られます。移植片対宿主病（GVHD）も継続的な問題となります。これにより治療が必要になり患者のQOLを低下させます。
- 移植片対骨髄腫効果はドナーリンパ球輸注によって強化され、いくつかの試験ではその臨床効果が認められています。
- 最近、骨髄腫の治療における非骨髄破壊的同種移植（ミニ移植）への関心が高まっています。ミニ移植の主たる目的は移植片対抗骨髄腫効果を得ることであり、通常同種移植と比較するとその毒性は軽度です。ミニ移植を行った最初の32症例では84%の奏効率が得られ、抗骨髄腫効果は期待できるものでしたが、急性（発現率45%）及び慢性（55%）のGVHDが発現し、そのリスクの高さが懸念されます。

推奨されること

- a. 通常同種移植はリスクが高く初回治療としては推奨されません。
- b. ミニ移植は新たな治療戦略として期待されますが、よくデザインされた臨床試験において更なる検討が必要です。
- c. 一卵性双生児間移植（同系移植）が行われることは稀ですが、治療効果に優れた安全な方法であり、一卵性双生児のドナーが存在する場合は推奨されます。

3) 放射線療法：

放射線療法は骨髄腫における重要な治療法の一つです。

骨折、重度の疼痛、神経や脊髄の圧迫等、局所に重篤な病変が存在する場合は、放射線治療は劇的な効果を発揮します。放射線療法の欠点は照射部位の骨髄の幹細胞を傷害することです。特に照射野が広く骨髄への広範な影響は避けるべきです。全身コントロールには化学療法を用い、局所コントロールには放射線治療を用いることが一般的な治療戦略と考えられています。

全身放射線照射 (TBI) - 全身照射あるいは半身照射は、移植を伴う大量化学療法および・または、再発/治療抵抗性の骨髄腫における全身的な治療アプローチの一部として施行されています。移植の前処置としてしばしば用いられますが、最近の試験によれば、全身照射による上乗せ効果はなく、却って毒性が増大することが確認されています。従って全身放射線照射はもはや前処置のレジメンとして推奨されるものではありません。化学療法抵抗例において連続半身照射は一時的な病勢のコントロールを目的として用いられますが、進行性で悪性度が高い場合は長期のコントロールが可能なのは極めてまれです。放射線の広範な照射は正常な骨髄を破壊し、このため放射線治療後に他の治療を行うことが困難になります。

4) 維持療法：

アルファインターフェロン - アルファインターフェロンは、標準的化学療法や大量療法により得られた寛解期間を延長させることが認められている薬剤です。過去 15 年間、多くの研究者がインターフェロンの有効性を検討してきました。相反する結果が得られたこともあります。寛解期間の延長においてごく少ない利点が見られることは認められています。生存と寛解の延長という点においてその利点は僅か 10~15%と考えられていますが、この 10~15% (すなわち 6~9 ヶ月間) の有意差を臨床試験において証明することは困難です。現在進行中の試験では、初回化学療法への導入や維持療法におけるデキサメタゾン、IL-2 等の様々な薬剤との併用が検討されています。インターフェロンの使用は、期待される利益と予想される副作用、コスト、不便さを考えた上で、患者個々に検討しなければなりません。多くの研究者は、骨髄腫治療におけるインターフェロンの役割はごくわずかであるものの明確であると考えています。

プレドニゾン - アルファインターフェロンにおいてわかるように、QOL を損なわずに寛解と生存を延長させる治療法を見つけることは困難です。しかし 1980 年代からプレドニゾンが維持療法として有効であり、おそらくアルファインターフェロンより優れる可能性があるとの結果が最近の試験によって新しく支持されました。週 3 回のプレドニゾン投与 (初回投与量 50mg) は毒性の面でも忍容可能であり、寛解と生存を延長します。数年間耐性を獲得することなく服用続けられることが、この維持療法の際立った利点と言えるでしょう。ただし、長期投与による副作用発現には注意しなければならず、通常、投与量の減量が必要となります。

免疫調整剤 (IMiDs) - サリドマイドの維持療法における役割を評価するためにデータが集積されつつあります。初期結果によればサリドマイドによる維持療法は有望視されています。サリドマイド単剤と何らかのステロイド剤との併用が有用と思われます。サリドマイドの長期投与においては末梢神経障害の発現が懸念されます。レプリミド® - R-MP (レプリミド®-メルファラン-プレドニゾン) 療法の後に維持療法としてレプリミド®を投与する臨床試験が進行中です。

5) 支持療法

エリスロポエチン - エリスロポエチン (Procrit®など) は体内で生成されるホルモンの一つですが、現在では遺伝子工学技術によって合成され広く利用されるようになりました。エリスロポエチンは持続性の貧血を対象にヘモグロビン値の改善を目的として使用されています。エリスロポエチンの投与 (例: 4万単位/週 皮下投与) により、ヘモグロビン値が上昇し、一般状態 (PS) が改善されます。持続性の貧血の患者においてはその使用を検討すべきです。明確な効果が得られた場合に限り継続的に使用します。最大限の効果を得るために鉄分の補給が必要になることがあります。

訳注: 日本では、エリスロポエチンは一般名エポエチンで、商品名エスポー / エポジンがあり、ダルベポエチンには商品名ネプスがあります。保険適用は「透析施行中の腎性貧血」。

図5: パミドロネートの作用



ビスホスフォネート - ビスホスフォネートは骨髄腫患者の損傷した骨の表面に結合する化学物質です。骨破壊を抑制すると同時に骨の回復を促し、骨密度および強度を改善します。パミドロネート (アレディア®) に関する無作為化試験では、パミドロネートの使用は化学療法に効果を示す患者において有用であることが認められました。現在ではパミドロネートの投与は骨症状を伴う骨髄腫 (図5 参照) に対する補助療法として推奨されています。(図4 参照) 他のビスホスフォネート剤には、欧州で骨髄腫の治療に使用されている経口剤のクロドロネートや、最近米国と欧州で高カルシウム血症及び骨病変の治療薬として承認されたゾレドロネート (ゾメタ®) があります。その他にもいくつかの新規ビスホスフォネート剤の臨床試験が行われています。その一つにイバンドロネートがありますが、欧州では使用可能です。

ビスホスフォネートの長期使用に伴い、二つの問題点が浮上しました。腎臓への影響と顎骨の壊死（ONJ: osteonecrosis of the jaw）です。これらの二つの問題は、国際骨髄腫財団（IMF）による教育資料（Myeloma Minute[®], Myeloma Today[®], Understanding Bisphosphonate Therapy[®]）において詳細に述べられています。両方とも幸いにして頻度の高い副作用ではありませんが、発現する可能性があることを理解しておくことは予防を考える上で重要です。特にゾメタ[®]を使用する際は、腎機能の継続的なモニタリング（投与前に毎回血清クレアチニン値を確認する）が必要です。血清クレアチニン値が0.5~1.0mg/dL上昇した場合、アレディア[®]またはゾメタ[®]の投与量・投与スケジュールの調整が必要になることがあります。ゾメタ[®]のもっとも簡単な調整法は、投与時間を15分から30-45分に延長することです。投与時間の延長によって腎障害のリスクを減らすことができます。

American Academy of Oral Medicine（米国口腔医学会）は、2005年 The Journal of the American Dental Association においてビスホスフォネートによる顎骨壊死の管理に関する意見書を発表しました。先ず勧められることは定期的な歯科検診を行って予防に努めることです。口腔内に問題が発生した場合は、口腔外科医などの専門家に相談することが強く推奨されます。専門家の意見を求めることなく抜歯は避けるべきです。感染時には抗生物質の投与が必要になります。メイヨークリニックは2006年8月に多発性骨髄腫におけるビスホスフォネート製剤の使用に関する合意書を発表しました。その合意書には、「顎骨壊死の合併症発現リスクに関する十分なデータが揃わない限り、パミドロネートの使用はゾレドロン酸に比べると安全面において有利である」と記載されています。これらガイドラインのいくつかの修正点は国際骨髄腫財団による国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）により提議され、2007年3月に"Mayo Clinic Proceedings"に発表されました。国際骨髄腫ワーキンググループは、CRあるいはプラトーに到達し投与2年を経過した患者はビスホスフォネートの投与を中断することを推奨しています。病勢が活発で治療効果が得られず骨病変の進行が懸念され、投与期間が2年を超えた場合は、3ヵ月毎の投与に変更することが可能です。

抗生物質 - 感染症は骨髄腫の患者によくみられる繰り返される合併症です。注意深い感染管理が必要になります。感染が疑われると速やかに抗生物質による治療を行います。頻発する感染に対する抗生物質の予防的投与は意見の分かれるところです。予防的投与を継続することによって耐性獲得のリスクはありますが、感染症の発現頻度は減少します。最近実施された比較試験では、寛解導入化学療法開始2ヶ月間の抗生物質の予防的投与は有用であることが示されました。急性の重篤な感染症が頻回に発現する場合、高用量のガンマグロブリン製剤の投与が必要になることがあります。GM-CSF製剤は白血球数を改善し感染症対策に効果があると考えられています。G-CSFまたはGM-CSF製剤の投与は骨髄や幹細胞移植後の回復期において有用です。この二剤は幹細胞採取の際にも使用されています。

訳注：抗生物質およびガンマグロブリン製剤の予防的投与は日本では未承認です

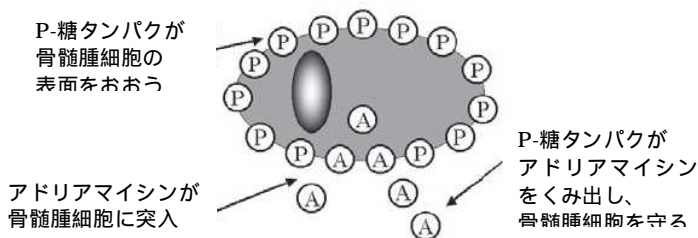
抗ウイルス剤 - 帯状疱疹の発現はベルケイド[®]の治療を受けている患者の一部でよく見られます。したがってベルケイド[®]を投与する場合には抗ウイルス剤の予防的投与を検討するほうがよいでしょう。

6) 再発/治療抵抗性骨髄腫の治療:

病態生理学の章で著した通り、骨髄腫における問題は、1~3年の寛解期は得られても再発/再燃は免れないことです。アルファインターフェロン、プレドニゾン、レプリミド®、サリドマイドなどによる維持療法は最初の寛解期間を延長しますが、再発は必然的におこります。その際には寛解導入治療を施行しなければなりません。以下に再発骨髄腫の治療戦略をまとめます。

6ヶ月から1年の寛解後に再発が認められた場合は前治療と同じ治療を再度施行します。約50%が奏効し2度目の寛解を得ることができます。初回の寛解導入治療から1年以上経過している場合は特に効果を期待することができます。例えば、MP療法後2年間の寛解期間が経過していれば、再びMP療法を行います。寛解期間が6ヶ月未満の場合は、他の治療法が必要となります。これは寛解導入治療を二度三度と繰り返した後の再発においても言えることです。再発にはVAD療法は重要な選択肢の一つとなります。

図6: 多剤耐性の骨髄腫細胞



再発例を対象としたベルケイド®(ボルテゾミブ)の投与 - 再発骨髄腫にベルケイド®を使用できるようになり、骨髄腫治療に大きな前進がもたらされました。2003年初め、FDA(米国食品医薬品局)は再発骨髄腫を対象にベルケイド®を承認しました。202例を集積した多施設共同第II相試験であるSUMMIT試験は、相当な前治療歴(前治療数中央値:6)を有する再発・治療抵抗性骨髄腫患者を対象に実施され、その最終結果が発表されました。この試験の奏効率はBlade'基準に基づき評価され、外部の評価委員会により検討されました。

SUMMIT試験の全奏効率(CR+PR+MR)は35%でした。特筆すべきは、その時点での効果持続期間中央値は12ヶ月、全生存期間中央値は16ヶ月であったということです。その後の追跡調査によれば奏効例における効果持続期間中央値は12.7ヶ月でした。これまでの研究により報告された治療抵抗性患者の成績をはるかに凌ぐ結果が得られています。CREST試験の結果も発表されており、この試験の登録患者の前治療数はそれほど多くはありませんでしたが(前治療数中央値:3)その内、48%が幹細胞移植を受けていました。CREST試験の全奏効率(CR+PR+MR)は33%で、1.0mg/m²および1.3mg/m²を投与した場合は50%が奏効しました。これらの試験ではBlade'評価基準が用いられました。SUMMIT第II相試験においては、効果発現と前治療の内容・治療数は無関係であり、QOL

の改善に関連していました。

これらの有望な結果に基づき、FDA は少なくとも 2 回の前治療歴を有し、最後の治療で病状の増悪を認めた骨髄腫患者を対象にベルケイド®を承認しました。

その後、ベルケイド®は、多施設共同第 III 相比較試験"APEX"において高用量デキサメタゾン療法との比較が行われました。80 施設から 1~3 回の前治療歴を有する 669 症例が集積されました。主要評価項目は無増悪期間でしたが、維持療法としてのベルケイドの役割についても評価が行われました。この再発骨髄腫を対象にベルケイド®とデキサメタゾンを比較する第 III 相無作為化比較試験の結果は既に発表されています。この試験は国を超えて実施され、骨髄腫を対象とした試験では最大のもです。定められていた初期の中間解析では、ボルテゾミブ（ベルケイド®）の効果はデキサメタゾンより有意に優れていました。ボルテゾミブ投与群 327 症例と高用量デキサメタゾン投与群 330 症例の比較では、増悪までの期間（中央値）において 58%の改善を示しました（ p 値 $<.0001$ ）。総合的には、ボルテゾミブ（ベルケイド®）投与群では 1 年生存においておよそ 30%の改善が得られました。この結果は、ベルケイド®の役割と標準治療への応用を考える上で、非常に有益な情報をもたらしました。再発・治療抵抗性骨髄腫の治療において期待できる治療オプションには、ベルケイド®とレプリミド®の併用療法があります。この治療法を使用しないアプローチに基づき、36 症例で 56%の奏効率を示しました。初回治療および再発・治療抵抗性を対象として第 II 相試験が実施されています。

その他の治療オプション - 現在ではさまざまな単剤あるいは併用による化学療法が再発・治療抵抗性骨髄腫の治療に用いられています。病状にもよりますが、治療にはさまざまな方法があります。例を挙げると、一箇所あるいは二箇所の骨病変が認められる再発の場合は、局所の放射線治療によって十分に管理可能な場合があります。全身的なコントロールが必要な場合、経口投与の可能なデキサメタゾンは脱毛や末梢血算値の低下等の副作用が発現しないことから、選択肢の一つとして考慮すべきでしょう。

もう一つの重要な問題は移植後の再発ですが、これは殆どの場合、標準的な化学療法後の再燃と類似しています。骨髄移植後の再発においても二度、時には三度目の寛解を得ることが可能です。通常量の化学療法の施行と異なり、再度大量療法を施行することの妥当性は現時点では明らかになっていません。ロンドンのロイヤルマーズデン病院では 1980 年代初頭から半ばにかけて高用量メルファランを 2~3 コース投与する治療を行いました。良好な結果が得られています。同病院は同じ患者群において大量療法後のアルファインターフェロンによる維持療法が寛解期の質を向上させ延長をもたらしたことを示しました。

骨髄腫の管理にはさまざまな側面から支持療法を検討することが重要になります。診断時には、透析や血漿交換、外科手術に加え、神経、脊髄、臓器への圧迫を軽減する放射線治療等の緊急処置が必要になることがあります。疼痛管理は骨髄腫の患者の初期治療において必須です。病状がコントロールされるまで疼痛管理は困難なことがあります。様々な新規薬剤や治療戦略があるので、現存する痛みを持ち続ける必要はないというものです。一部の患者や医師は鎮痛

剤の常用化を懸念し、徹底した疼痛管理を行うことに消極的になるかもしれませんが。しかしながら疼痛管理は常に最優先で行わなければなりません。コルセット等の支えとなる装具は脊椎やその他の部位の安定性を確保し疼痛を軽減します。また軽度な運動は骨の強度や可動性を改善し疼痛緩和にも有効です。

表 12 臨床試験について

第 相試験	忍容性および毒性の評価を行う早期臨床試験。
第 相試験	設定された投与量とスケジュールにより有効性の評価を行う。
第 相試験	新たな治療法を評価する為に標準的な治療法との比較を行う。
第 相試験	FDA 承認後、費用効果、QOL に対する影響、その他の比較研究を行う。

FDA: Food and Drug Association (米)食品医薬品局

7) 新たに登場した治療法

殆どの新しい治療は臨床試験において実施することができます。臨床試験の各段階(相)については表 12 を参考にして下さい。熱ショックタンパク阻害薬、遺伝子治療やワクチンに加え、従来型の化学療法剤(ドキシル®等)、生物学的製剤(CNTO328: 抗 IL-6 モノクローナル抗体、アバスタチン®: 抗 VEGF モノクローナル抗体)、三酸化砒素や有機砒素化合物(ZIO-101)、atiprimod 等の新規薬剤に至るまで、様々な領域の薬剤の有効性を検討する臨床試験が実施されています。臨床試験への参加に関しては、IMF へ電話(米およびカナダ: 800-452-CURE (2873))その他地域: +1-818-487-7455)またはネット上で(www.myeloma.org)相談を受け付けています。主治医に相談することもお勧めします。IMF による The Myeloma Matrix®は定期的に情報を更新し印刷物として提供していますが、ウェブ上では最新情報が反映され、現在、臨床試験を行っている全ての薬剤を掲載しています。参考文献に記載している The Mayo Clinic Proceedings (2005) の論文には、新規治療の概要がよく纏められています。ASH、ASCO、EHA、IMWG からの報告を纏めた IMF のレポートも同様です。これらレポートは、電話で IMF に問い合わせさせていただくか、またはウェブサイト(www.myeloma.org)で入手可能です。

GENERAL: 一般情報

- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple Myeloma and Related Disorders. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Berenson James R. Biology and Management of Multiple Myeloma. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Mehta J, Singhal S, eds. Myeloma, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Bataille R, Haraousseau JL. Multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664.

HISTORY: 骨髄腫の歴史

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991: 325-32.

EPIDEMIOLOGY: 骨髄腫の疫学

- American Cancer Society Facts & Figures 2007.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6: 49-56.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: Myeloma Biology and Management (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.

BONE DISEASE: 骨症状

- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. J AM Soc Nephrol 2001; 12: 1164-1172.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. Cancer J 2001; 7: 377-387.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 558-67.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. Br J Haematol 1998; 100: 317-25.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 593-602.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. New England Journal of Medicine 1998; 339: 398-400.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. New England Journal of Medicine 1996; 334: 488-493.
- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. Journal of Clinical Oncology 1989; 7: 1909.

- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47: 21-26.

CHROMOSOMES: 染色体

- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood*. 2005;106(10):3553-8.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 804-812.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991: 137-41.

MGUS AND ASYMPTOMATIC MYELOMA: MGUS および無症候性骨髄腫

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 564-569.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1997; 97: 810-4.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 1347-49.

STAGING AND PROGNOSTIC FACTORS: 病期分類および予後因子

- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
- Gahrton G, Durie BGM, et al. Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma. *Arnold* 2004. 10:155-63.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122: 441-450
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95: 1925-30.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β_2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75: 823-30.
- Greipp PR, et al. Value of β_2 -microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-23.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54.

CHEMOTHERAPY & RADIATION TREATMENT: 化学療法および放射線療法

- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4: 293-304.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 3832-42.
- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887-90.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339: 200-5.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *American Journal of Hematology* 1990; 33: 86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Journal of the American Medical Association* 1969; 208: 1680-5.

REFRACTORY DISEASE: 治療抵抗性骨髄腫

- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib(VELCADE? formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma -a review. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 889-905.

CYTOKINES AND SIGNAL TRANSDUCTION: サイトカインおよびシグナル伝達

- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Blad? J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1430.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1693-9.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *European Journal of Haematology* 1997; 58: 314-19.

AUTO LOGOUS TRANSPLANT: 自家移植

- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone

over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-9.

- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* 2004; 2: 371-378.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-4010.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2273-81.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102: 495-502.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: *Leukaemia and Associated Diseases*. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Fernaud JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-3136.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 91-97.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824.

SYNGENEIC AND ALLOGENEIC TRANSPLANT: 同系移植および同種移植

- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with highdose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88: 2787-2793.
- Bensinger WI, Demirer, T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 527-31.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma:
 - an IBMTR analysis. *Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts.* INSERM, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
 - Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple

SUPPORTIVE CARE: 支持療法

- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *American Journal of Medicine*. 1996; 100: 624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma-a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematology*. 1995; 32: 45-59.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet*. 1994; 343: 1059-1063.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Internal Medicine*. 1990; 150: 863-69.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1990; 233:1693-1699.

NEW THERAPIES: 新たな治療戦略

Blood articles

- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #56.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid? plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan,

prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood*. 2005;104(11):63a. Abstract 207.

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood*. 2005;106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2004;104:98a. Abstract 331.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32: 45-59.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 775a.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98: 727a.

British Journal of Haematology articles

- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;129:776-83.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;129:755-62.

Journal of Clinical Oncology articles

- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.

Lancet Oncology articles

- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.

Mayo Clinic Proceedings

- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2005;80(10):1371-1382.

New England Journal of Medicine articles

- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose

dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005;352:2487-2498.

Proceedings of the American Society of Clinical Oncology

- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.

治せるようになるまで、伴にいます。



国際骨髄腫財団（IMF）

International Myeloma Foundation

12650 Riverside Drive, Suite 206

North Hollywood, CA 91607-3421

Hotline (USA and Canada): (800) 452 CURE (2873)

Tel: (818) 487-7455

Fax: (818) 487-7454

Email: TheIMF@myeloma.org

Website: www.myeloma.org

骨髄腫の予防と治癒を目指して、
患者のQOL向上に全力で取り組みます。

*Dedicated to improving the quality of life
of myeloma patients while working
towards prevention and a cure.*

発行：国際骨髄腫財団（IMF）

Published by the International Myeloma Foundation

© 2007, International Myeloma Foundation