

## 科学と臨床

### 第 12 回多発性骨髄腫国際会議

(リンネ・レダーマン医師による記録からの抜粋)

#### はじめに

第 12 回多発性骨髄腫国際会議が、2009 年 2 月 26 日から 3 月 1 日までワシントン DC にて開催されました。約一千人が参加し、この間に行われた会議、シンポジウム、ポスター展示や、朝食・昼食を取りながらの議論、二回にわたる夕食などの場で、意見交換が行われました。この会議は、そもそもインドで行われる予定でしたが、ムンバイでの事件のため、急遽、米国に場所が移されました。会議の主催者であるニキル・ムンシ、ヴィンセント・ラクマー、サンダー・ジャグナット、ヴィンド・ライナの各医師は、同僚のマンメム・チャンディ医師やアトゥル・シャルマ医師とともに、会議がいずれ、インドで開催できることを希望すると述べました。

#### 概観

発表された議題には、骨髄腫の分子・情報伝達系、骨髄腫の免疫と抗体の標的、骨髄の微小環境、病因、臨床試験の結果、リスク層別化と予後、新しい治療薬、骨髄腫における移植などがありました。また、口頭臨床発表では、臨床試験、新規薬剤、臨床ケアなど、そして、基礎生物学セッションでは、革新的で可能性の高い治療標的などが取り上げられました。さらに、コンセンサス・パネルプレゼンテーションでは、骨髄腫における臨床試験の統一した報告方法や、リスク層別化の方法、標準的な精密検査のためのガイドラインなどについて話し合いが持たれました。いくつかのシンポジウムとポスター展示とともに、骨髄腫臨床試験の計画と分析のための統計手法についての発表がありました。会議の最終日は、意見の対立しているテーマについての議論、第 II 相試験とプレナリー演題の発表、今後の見通しなどについて話し合いが持たれました。本レポートには、この国際会議で議論された幾つかの要点がまとめてあります。また、IMF のウェブサイト [www.myeloma.org](http://www.myeloma.org) から、完全版レポートが入手できます。

#### 分子伝達経路

オープニングセッションでは、ラファエル・フォンセカ医師が、蛍光インサイトウ・ハイブリダイゼーション (FISH) における染色体解析や、その病理生理学との関連性、病気の初期診断における予後価値、**治療結果の予測的な価値**などについて発表されました。同医師は、新たに発見される遺伝子発現のプロファイルと、予後因子としての FISH の価値を比較されました。同セッションではまた、予後不良に関係する遺伝子マーカーの幾つかが報告された一方、新しい治療法が生み出されるにつれ、**予後因子としての価値に変化が起**

こる可能性のあることが指摘されました。こうしたアプローチは、臨床試験で有効性が確認されれば、適応の可能性が高まるだろうとの見通しが示されました。

### 第Ⅲ相試験

#### US/DFCI アプローチ再発した骨髄腫の治療のための、新規薬剤との新たな併用療法

ケン・アンダーソン医師が、ポール・リチャードソン医師に代わって発表を行いました。アンダーソン医師は、まず、ボルテゾミブ、レナミドマイド、サリドマイド、ペグ化ドキソルビシンといった薬剤は、すでに新規治療薬の範疇に入らないことを指摘しました。同医師は、これらの治療薬が導入されて以来、骨髄腫患者の生存期間は3年から7年間伸びたこと、さらに、これら治療薬の併用療法により、治療効果の改善、薬剤耐性の回避を期待できる上、副作用を抑えることができるようになることが発表されました。

#### 初期段階の薬剤併用療法ー多発性骨髄腫のための新しい組み合わせ

アントニオ・パルムボ医師は、ボルテゾミブとペグ化ドキソルビシンの第Ⅲ相試験において、第二の薬剤を併用することで、治療効果が改善されることが観察されたことを報告されました。また、試験の対象とした三種の薬剤併用は、奏効率を高める効果もあると発表されました。しかしながら、いずれの薬剤の組み合わせが最も良いかという点については、まだ明らかにはなっていません。四種の薬剤併用も効果があるとされていて、今後、無作為化試験が必要だと指摘されました。

### 抗血管新生薬剤

シャジ・クマル医師は、血管新生の役割について、レビューされました。同医師は、抗血管新生の特徴をもつ二つの薬剤の事例を引用され、骨髄腫の骨髄内皮細胞は、有効な治療対象であるものの、この治療方法は、単独では効果を発揮しない可能性が高いと発表されました。したがって、内皮細胞（EC）を標的とした治療と、骨髄細胞を標的とした治療を組み合わせることが必要だと述べられました。

### 移植

セルギオ・ギラルト医師は、「新たな動員と前処置の戦略（2009年の骨髄腫自家移植）」と題するプレゼンテーションを行いました。寛解導入のための新規薬剤の投与は、（治療）結果に確実に影響を及ぼすこと、また、研究者たちは、採取される細胞の質と量に係わる問題を提起し始めていることを述べました。

ギラルト医師は、採取幹細胞の改良、幹細胞の採取最低量の決定、いまだ相当ある副作用による負担を軽減するために、輸注幹細胞の効果の検討を提案されました。また、リンパ

球の回復は、よい治療結果をもたらすことに注目し、免疫システムを再構築することも提案しました。

ドンナ・ウェバー医師は、「新規治療薬の時代における移植のタイミング」について議論されました。新規薬剤が投与される前段階では、生存期間の向上に幹細胞移植が効果的であることは明らかですが、現在行われている治療に、幹細胞移植が有効かどうかを見極めるには、集中的な検査が必要だと指摘されました。さらに、移植後の維持・地固め療法のいくつかは、効果があるとの考えを述べられました。その他、寛解導入の長さ、薬剤の最良の組み合わせは、回答を見つけるべきテーマであると指摘されました。

ミッチェル・カボ医師は、「新規薬剤の時代前後における、シングルあるいはタンDEM自家造血幹細胞移植(ASCT)」について発表されました。医師は、骨髄腫治療における ASCT の歴史について、メルファランの用量反応性が認識されたことに起因し、一回の ASCT は従来の化学療法より寛解 (CR) 率と全生存期間 (OS) の向上が観察されるまでの経緯を解説されました。そして、さらなる治療効果の向上のために、二回すなわちタンDEMの ASCT 実施に関する第Ⅲ相試験が行われていることを報告されました。

バート・バーロギー医師は、「多発性骨髄腫のための総合治療 (TT)」について話されました。同医師は、「一時的な緩和から治療への進化」として特徴付けられる、過去 20 年間の総合治療の歴史をレビューされました。骨髄腫治療において、タンDEM移植が有効であることを強調されました。

次に、ウィリアム・ベンシンガー医師が、「シアトルにおける多発性骨髄腫のための同種移植」という議題で発表されました。同医師は、1977 年から 2008 年までの同種移植の 278 事例の結果を分析した上で、新規薬剤の一つと併用する移植後の維持療法や、より標的を絞り込んだ治療法が、治療効果を向上させる可能性について述べられました。

シェリー・ファコム医師は、「移植後の維持療法」について発表されました。同医師は、新規治療薬の開発や、これらの薬剤との併用療法が、移植後の地固め・維持療法の最適なあり方を可能にしてきたと述べた後、サリドマイドとの併用による維持療法の試験結果をレビューされました。ボルテゾミブとレナリドミドの単独・併用処方が、地固め・維持療法として試験されていると説明されました。最後に、移植後の地固め・維持療法の役割を調べるための第Ⅲ相試験が同療法にまつわるいくつかの疑問に回答を与える可能性のあることを強調されました。

#### 賛否意見の対立した議論

### 新規薬剤の同時投与と順次投与

モリー・ゲルツ医師は、寛解導入療法における新規薬剤の同時投与に賛成する意見を述べました。一方、ジョアン・ブレイド医師は、順次投与をすすめる意見でした。(ブレイド医師は、) 従来の治療法の考え方は、変わりつつあること、順次治療が、併用療法に劣るというデータは見あたらなことが指摘されました。また、それぞれの患者グループによって、適切な治療法は同じではないことが指摘されました。

### リスク層別化

アンジェラ・ディスペンジリ医師は、患者の特性(年齢、治療効果、腎臓機能、再発率、腫瘍の特徴)に応じたリスク層別化に基づく標準治療に肯定的な意見を述べました。一方、イエサス・サン・ミゲル医師は、治療方法は、患者に応じて個別化できるので、リスク層別化に基づく標準治療には否定的な意見を述べました。続く議論では、ラジュクマール医師が、今はリスク層別化を行っている時ではなく、初期段階で生物学的な分析を行い、注意深く反応を見た上で、それぞれの患者に合った治療法を組み立てる臨床試験に取り組むべきだと発言しました。同医師はさらに、標準的な危険度の病型と同じレベルで便益が期待できない患者に対しては、ハイリスクな治療を施すべきとの意見でした。

### 同種移植

ジェイセ・メタ医師は、同種移植の利用に賛成の立場ですが、ジェーン・ポール・フェルマンド医師は、反対です。移植に関連する2年以内死亡率は、自家移植で5%であるのに対し、同種移植では12%であるので、GvHD(移植片対宿主病)を抑え、GvM(移植片対骨髄腫効果)を維持する新規薬剤を含む治療法の改善に努めるべきであるとフェルマンド医師は述べました。メタ医師は、同種移植は予後要因に基づくべきであること、とくにハイリスク病型で治療後の経過予測の良くない患者に適応されるべきであるとの意見でした。

### コンセンサスパネル

#### 骨髄腫における臨床試験報告の標準的ガイドライン

ヴィンセント・ラジュクマール医師は、寛解の基準についての問題を取り上げ、IMWG(国際骨髄腫作業グループ)の標準寛解基準を、今後の臨床試験に適用することを推奨しました。PET(陽電子放出断層撮影法)やMRI(磁気共鳴映像法)は、寛解の深度を測定する基準に、公式に使われることはないだろうが、追加的な単一施設試験は実施される必要があると述べました。各寛解判定が行われる時期は、必ず報告されるべきであるし、次の段階の治療を始める前には、寛解判定が実施される必要があること、最良の寛解時期が報告されないと、試験結果を比較することができないことが指摘されました。

イエサス・サン・ミゲル医師は、再発難治性と原発性の難治性の病状の区別を含む、追加的な定義づけについて議論しました。どのタイプの治療、あるいは薬剤がどの病状について難治性、あるいは無反応性であったかについて、説明することを提案しました。第Ⅲ相試験の結果の有効性を高めるために、OS（全生存期間）、TTP、PFS（無進行生存期間）DOR（寛解期間）、可能であれば、TNT（次の治療までの期間、これは、試験に登録された時点から次の治療までの長さか、あるいは、何らかの原因で死亡するまでの時間のどちらか早い方で規定される）、5年生存率、10年生存率を加えるべきだと発表されました。

### リスク層別化ガイドライン

ニキル・ムンシ医師は、リスク層別化の目的は、新規薬剤の時代における予後要因の新たな情報を得ることとすべきで、治療に係わる意志決定のためではないと説明しました。そして、再発に伴い、リスク要因が変化する証拠があることから、患者の再検査が必要であること、そして、患者に高リスクな特徴が見つかった場合、その患者の病期分類の見直しをすべきであると述べました。同医師はまた、国際病期分類法（ISS）は、新しい薬剤においても確認される必要のあること、将来、分類法の見直しが期待されると発言されました。

Durie-Salmon 分類法は、現在、腫瘍の量を決めるための標準法として使われていますが、これは CRAB 基準（血中カルシウム、腎不全、貧血、骨病変）に切り替えることができます。寛解レベル測定のための MRI 利用は、もう少し研究が必要です。遺伝子発現プロファイル解析（GEP）、一塩基変異多型（SNP）配列、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）など遺伝子レベルの研究はそれぞれ研究段階にあり、一般的な臨床に応用できるほど十分に検証されていません。

### 骨髄腫における標準調査作業のためのガイドライン

ロバート・カイル医師は、患者の病期診断、予備検査のための最少検査法についてレビューされました。これには、心臓病、血栓症、高血圧、腎臓・肝臓・肺疾患などの合併症やその他、治療に影響を与える症状を発見するための病歴・健康診断も含まれます。血液検査には、完全血球算定（CBC）、末梢血液塗抹標本と白血球分類、カルシウム、クレアチニン、電解質、肝臓機能検査、尿酸、アルブミン（比濁法の利用が好ましい）などの血液化学検査、血清タンパク電気泳動（SPEP）、免疫固定電気泳動（IFE）、血清フリーライトチェーン（FLC）が含まれます。また、尿検査には、尿タンパク、クレアチニンクリアランス測定のための 24 時間尿検査、尿タンパク電気泳動（UPEP）、IFE が含まれます。骨髄穿刺あるいは生検は、多発性骨髄腫の診断には不可欠です（クローン増殖形質細胞 10%以上）。

ベータ2ミクログロブリンの測定は、ISS病期分類を決定する上で必要ですし、乳酸脱水素酵素（LDH）の測定は、リスク評価のために役に立ちます。その他、標準細胞遺伝検査、純化された骨髄形質細胞のFISHも役に立ちますし、骨格画像検査も役立ちます。背骨や骨盤のMRIは、特に脊髄圧迫を除外するのに必須と言えます。PET-CTは、髄外性病変の診断に役立つ可能性がありますが、まだはっきりした役割は確立していません。

【日本の顧問医師のコメント】

2009年に開催された国際骨髄腫ワークショップの概要を述べた記事です。多発性骨髄腫の治療戦略は新規治療薬の時代において大きな変貌を遂げつつあります。本会議では新規治療薬と移植療法、それぞれの適応と予後の見通しに関する数多くの議論がなされました。このような知見と治療の工夫をもとに、今後も治療成績の向上が期待されます。

翻訳者：鈴木さん

医師による監修済