科学と臨床

多発性骨髄腫において細胞遺伝学検査異常が全生存期間と無事象生存期間に及ぼす影響

Herve Avet-Loiseau 教授にお話を聞く

Herve Avet-Loiseau 教授(MD, PhD)
骨髄腫研究センター(CERM)生物学研究所
フランス、ナント市

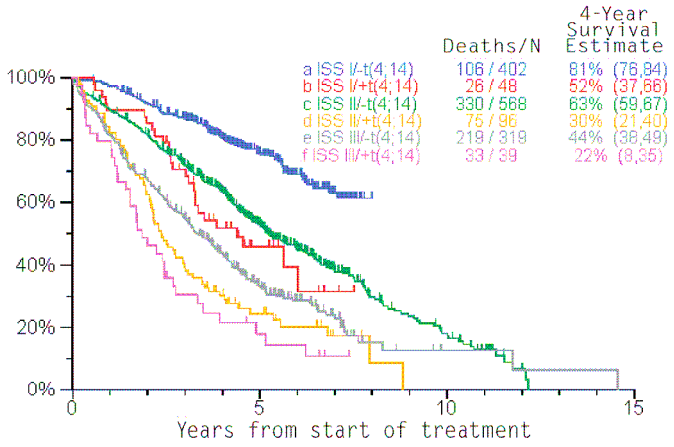
IMWG の細胞遺伝学研究で先生は研究責任者として活躍されていますが、その研究に関連した経歴について少し教えてください。

国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）では研究プロジェクトのひとつとして、多発性骨髄腫の分子的分類を目的に研究を行っています。今まで、骨髄腫における分子的変化が予後に及ぼす影響は、比較的小規模で不完全な試験で評価されてきましたし、骨髄腫の ISS 病期に関連する分子的特徴については、大規模な解析が行われていません。ISS 病期は、IMWG が 2005 年に発表した非常に有用な病期分類基準です。現在行っている IMWG プロジェクトでは、β2 ミクログロブリンとアルブミンを基にした ISS 予後モデルに、細胞遺伝学検査、特に FITH 法検査の結果を組み合わせようとしています。骨髄腫では細胞遺伝学検査が非常に重要だと私たちは考えており、IMWG の研究者は、染色体異常が骨髄腫全体に及ぼす影響を明らかにするために、9,897 例のサンプルを収集して解析を行っています。2009 年 12 月に開かれた米国血液学会（ASH）の第 51 回年次会議で、その時点での解析結果を発表しました。

ASH で発表された IMWF の研究成果をかいつまんで教えてください。

調査した 9,897 例の中で、細胞遺伝学検査により、細胞遺伝学異常(CA)が 2,295 例、低二倍体が 1,713 例、高二倍体が 1,673 例、13 番染色体欠失が 2,309 例検出され、FITH 検査により、13 番染色体欠失が 3,226 例、t(4;14)の転座が 1,573 例、17 番染色体短腕欠失が 1,486 例、t(11;14) の転座が 1, 683 例、t(14;16) の転座が 366 例検知されました。登録例では、無進行生存期間（PFS）と全生存期間（OS）の情報はもちろん、ベースラインでの標準的予後因子と ISS 病期を含む完全な臨床記録や治療記録を入手しました。データは、アメリカ、ヨーロッパ、アジア、およびラテンアメリカの 14 か所の研究所から収集し、単変量解析および多変量解析を実施しました。

既に知られている有害な分子的特徴は、それぞれ PFS と OS の両者に悪影響を与えていました。有害な FISH 検査異常のうち、t(4;14) の転座は予後不良と密に関係していて、ISS 病期に t(4;14)を加えると、予後予測能力は顕著にアップしました（下図を参照）。最も予後が優れていたのは、t(11;14)の転座がある ISS 病期 I の例で、4 年 OS は 89%でした。ISS 病期 I で細胞遺伝学異常がまったくない例では、4 年 OS は 80～81%でした。細胞遺伝学異常がひとつでもあると、その影響はない例に比べてばらついており、ISS 病期Ⅲでの 4 年 OS は 22～40%でした。



FISH 検査結果を加えることで ISS 病期の予後的価値が高まります。FISH 検査結果と ISS 病期を組み合わせることで、最高の予後予測能力が得られます。ISS 病期を併用することで、細胞遺伝学異常(CA)、t(4;14)の転座、17 番染色体短腕欠失、低二倍体、および 13 番染色体欠失の存在により予後不良が判定され、高二倍体や t(11;14)の転座の存在により予後良好が判定されます。この IMWG の解析により、分子的異常と予後が相関しているという確証が得られます。

昨年 12 月の ASH での発表から新たに分かったことはありますか？

このプロジェクトは急速に進行しています。全世界の医療施設から骨髄腫の患者さんの細胞遺伝学データをまだ集めていますが、今のところ昨年 12 月に ASH で発表した情報と変わりません。ASH での発表後、イタリアとイギリスからデータを受け取りました。現在、その結果を解析するとともに、私たちの統計資料によって検証を行っている最中です。

現在まだ結論はでていませんが、解析結果がはっきりすれば、論文執筆を始めます。骨髄腫に新しい病期分類基準を提案することを私たちは目標にしており、最新の染色体異

常所見を ISS 病期に統合しようとしています。細胞遺伝学検査結果を ISS 病期に加えることで、臨床試験の中だけではなく、通常診療の中で骨髄腫の患者さんを見ておられる医師にとっても非常に価値の高い予後情報が得られます。細胞遺伝学検査で収集した情報により、より明確な予後の展望を患者さんに提示することができるとともに、患者さん固有の病態にうまく適応する見込みが高い、より具体的な治療法を提案することができます。最初の診断検査の一環として染色体解析を実施することで、骨髄腫の患者さんが必ず利益を得ることは、既に誰の目にも明らかです。

略号：
ASH (American Society of Hematology)；米国血液学会,
CA (cytogenetic abnormalities)；細胞遺伝学異常
FISH (fluorescence in situ hybridization)：原位置蛍光ハイブリダイゼーション
IMWG (International Myeloma Working Group)；国際骨髄腫ワーキンググループ
ISS (International Staging System)；国際病期分類基準
OS (overall survival)；全生存期間
PFS (progression-free survival)；無進行生存期間

出典：「Myeloma Today」SPRING 2010, Volume 8 Number 2: Page7
http://myeloma.org/pdfs/MT802_b8web.pdf

翻訳者：　一休
監修者：　日本の顧問医師
細胞遺伝学的異常を組み込んだ新しい病期分類に対して新規治療薬がどのように効果が期待できるか、非常に興味深いところです。多発性骨髄腫が層別化され、それぞれに見合った治療法が開発されることをそう遠くないかもしれません。