

治癒対コントロール

S. Vincent Rajkumar 先生へのインタビュー

S. Vincent Rajkumar 医師

医学教授

メイヨー・クリニック

米ミネソタ州ロチェスター

骨髄腫における「治癒対コントロール」の概念について、簡単にご説明いただけますか。

この概念は非常に重要なテーマです。骨髄腫は極めて深刻で複雑な疾患であり、依然として治癒可能な疾患ではありません。骨髄腫の患者さんを実際に診ている私たち医師はみな、皆さんが置かれている状況の重大さを認識しています。治癒の可能性がある程度あり、副作用が許容できる骨髄腫の治療法が存在するならば、治癒対コントロールの議論は必要なく、治癒を選択するのが当然でしょう。しかし、現状で使用できる治療選択肢は、効果は素晴らしい半面で、治癒を実現するにはまだかなりの時間が必要です。ですから、治癒対コントロールの治療戦略について、その良い点と悪い点を比較検討する必要があります。

治癒対コントロールは、医師と患者さんの間で骨髄腫治療について相談する中で、キーとなる哲学的な重要ポイントです。大細胞型リンパ腫などの一部の血液悪性腫瘍とは異なり、骨髄腫では、少なくともほぼすべての患者さんで、従来定義されているような治癒は得られません。では、治癒の見込みが低いことに加え、積極的な治療には有害事象のリスクを伴い、QOL を大幅に損なうことを理解した上で、骨髄腫の治療として、治癒の可能性を目指して積極的な治療を行うべきなのでしょうか？それとも、治癒はできませんが慢性的で管理可能な疾患として、治療効果と QOL のバランスを取りながら、できるだけ長く病態をコントロールすることを目標に治療すべきなのでしょうか？

治癒を目指すアプローチには、完全寛解（CR）を達成して、それを維持することを目標に、診断後の初期段階で色々な薬を同時に使用する多剤併用療法があります。コントロールを目指すアプローチには、CR を目指すよりも、副作用が少ないことおよび QOL を重要視して病気の進行を防ぐことを目標に、色々な薬を順次使用する逐次投与療法があります。一方の治癒的アプローチを支持する医師のほとんどが感じていることは、高リスク骨髄腫に有効な治療法は、低リスク骨髄腫ではさらに有効となる傾向がみられるため、骨髄腫のすべての患者さんに適応すべきだということです。他方のコントロール的アプローチを支持する医師は、個々の患者さんに合わせた、リスク適合アプローチを採用しています。つまり、高リスクの患者さんでは積極的な治療法で CR を目指し、低リスクの患者さんでは薬を順次使用していく優しい治療法を目指しています。低リスクの患者さんは、一連の治療の種類に関わらず、平均して 7~10 年、またはそれ以上生きられるため、重篤な副作用（神経障害など）をなんとか避けることを重要視しているからです。

治癒対コントロールの議論は、骨髄腫が症候性または無症候性に関わらず、使用薬剤の選択、治療強度および治療期間を含む、ほとんどの臨床的判断に影響を与えます。さらに、臨床試験結果の解釈にも影響を及ぼし、骨髄腫の患者さんの治療に取り組む際に、治癒またはコントロールの哲学のどちらを支持するかによって、同じ臨床試験データの善意的な解釈が逆になります。興味深い話として、最近ネイチャー誌に掲載された論文で、がんとの戦いで戦略を変えるよう呼びかけている研究者がいます。その著者は、治癒を必死に目

指すよりも、病気のコントロールを試みる方が、生物学的により優れた案ではないかと指摘しており、例えとして、侵入生物種を完全に抹殺する努力はあきらめて、今は侵入がある程度のレベルに達するまで殺虫剤を使用せず、持続可能で納得のいく作物を生産することを目標にしている農業専門家の話を取り上げています。

この議論にはどのような背景があるのですか？

自家幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法が 1990 年代に導入される前は、入手可能な化学療法薬を使用して、骨髄腫をできる限りコントロールして、良好な QOL を患者さんに最長期間提供することが目標でした。その後、ビスホスホネートが骨病変の発生抑制に有効であることが認められ、過去十年間で、3 つの新薬（サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミド）が有効な抗骨髄腫薬として登場しました。数多くの治療レジメンで、CR 率、無進行生存期間（PFS）、無増悪期間（TTP）、全生存期間（OS）の点で目覚ましい成績を生み出しています。これからの新薬であるポマリドマイドやカーフィルゾミブなどによって、これらの成績がさらに向上することが期待されます。このような素晴らしい成績が、骨髄腫のコントロールより、むしろ治癒の可能性を目指して治療を行うべきだという新しい哲学が生まれるきっかけになったのです。

メイヨー・クリニックの骨髄腫グループなど、いくつかの研究グループが、この 2 つの戦略について、患者さんの選択を認めた形の臨床試験で検討しています。例えば、現在私たちは、骨髄腫の初期治療法としてレナリドミド単剤を使用し、必要であれば他の薬も追加した治療法を検討しており、そこでは QOL と病気のコントロールを重要視しています。同時に、別の試験で 4 剤を併用した戦略も検討しており、そこでは、骨髄腫の治癒的レジメンの開発を目指しています。

それぞれの治療法について、その理論を教えてください。

治癒が目標であれば、CR が当然第一目標であり、CR の維持が次の目標となります。CR 達成を試みる時期は、診断後の早い時点が最も良く、さらに最も有効な治療薬を早期に投与することで成功するチャンスがより大きくなります。最高の CR 率を達成し維持しようとする、より強力な毒性の強い治療が必要になりますが、多くの副作用は可逆的に回復可能で、多くの患者さんが長生きできる可能性の代わりに、高い副作用発生率を受け入れようとします。通常は CR を達成した患者さんの方の OS が優れていますが、このことは本質的に予後がより良い一部の患者さんに言えることだということを理解しておく必要があります。そういった患者さんでなく、CR 達成を唯一の目的とした強化療法によって、治療に良く反応を示す患者さんで OS が実際に延長するかどうかはまだ解明されていません。さらに、CR の定義に関して多くの問題があります。つまり、骨髄腫では他のがんと違い、CR は実際に病変の深い縮小を反映していますが、完全に消滅したわけではないため、真の治癒の代用とはなりません（CR を達成した大半の患者さんが治癒する大細胞リンパ腫のような病気と異なります）。

コントロールが目標であれば、CR は望ましい出来事ですが、目標ではありません。多くの骨髄腫の患者さんが最長の長期生存を得るには、非常に良い部分寛解（VGPR）を達成することにより、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）と同じ状態まで病変が縮小することが必要かもしれません。コントロールを目指すアプローチの理論は、すべての患者さんが強力な治療の副作用にさらされる必要はなく、最適な QOL を目標に薬を順次に使用していくことで、合併症発症率を低く抑え、低リスクの患者さんが等しく長期生存できるようにしようというものです。コントロールを目指すアプローチで認識されていることは、

骨髄腫の治療は短距離走ではなくマラソンにたとえられ、後に選択肢を残しておくことが重要だということです。

現在得られている臨床試験データを解釈することで得られた結論はありますか？

心配な点として、3つの大きな要素があると思います。1つ目は、PFS や TTP のような評価項目の臨床的有益性について過大評価していること、2つ目は、CR の価値を過大評価していること、3つ目は、骨髄腫をあたかも急性白血病であるかのように考えて治療を行っていることです。これらの要素は、臨床試験データの解釈のしかたに影響を与えており、結局、患者さんを臨床的に治療する方法にも影響を与えているのです。

FDA 承認を獲得するために臨床試験プロセスを通して行われる新薬の評価指標は、非レジストリー試験への適応が必要な評価指標とは異なります。非レジストリー試験の目的は、総合的な治療戦略の中での、その新薬の役割を決めることです。誠心誠意取り組まれてはいますが、製薬会社、研究者、および実際に医療行為を行う医師が、このことを見失うことは珍しいことではありません。それに、ほとんどの患者さんや介護者は、統計用語または臨床試験データを正確に処理する訓練を受けていません。

規制的な臨床試験では、PFS や TTP などの評価項目は、多くの場合、臨床的有益性を示しますから意味があります。しかし、試験対象の薬は承認されていませんから、対照群の患者さん（および一般の患者さん）には、今後の病気の過程でその薬を入手する選択肢がありません。その一方で、非レジストリー試験では、対照群の患者さんには、後で同じ薬を入手する選択肢が実際にあるのですから、PFS や TTP に同様な価値はありません。つまり、多くの非レジストリー試験では、PFS や TTP の延長が必ずしも臨床的有益性を示すものではないのです（臨床的有益性は OS 延長または患者さんが自己申告した QOL の改善である考えられます）。このような状況では、対照群の PFS や TTP は、理想的には、問題の実験治療薬を最初の再発で先に使用して効果が得られなかった2回目の再発で評価すべきです。

治療の最終目標は、OS の改善でなければなりません。問題は、規制的な臨床試験で OS データを評価することが実用的でないことです。その理由として、必要な被験者数が多すぎることで、必要な追跡調査期間が長過ぎること、さらに骨髄腫の患者さんにとって極めて便利になると思われる薬の FDA 承認がかなり遅れることが挙げられます。

治療対コントロールの議論で、先生はどちらの立場を支持されますか？

その質問への答えは、どのような種類の骨髄腫を対象にするかで決まり、臨床試験の枠外では、リスク適合アプローチを提案しています。

骨髄腫では約 15%~25%の患者さんが相当する高リスクの場合は、CR 達成を目標とした積極的な治療法が長期生存につながる唯一の道かもしれません。このような高リスクの患者さんを識別するために細胞遺伝学的異常を使用しています。この場合に考慮すべきことは、1) 診断後の早い時期にボルテゾミブを含む多剤併用レジメンを検討すること、2) CR を治療の目標とすること、3) 維持療法をルーチンで実施することの3つです。

骨髄腫では約 75%の患者さんが相当する通常リスクの場合は、コントロールを目指した治療アプローチを

支持します。新薬が登場する前の臨床試験では、65歳未満の患者さんは、平均して7～10年生存しており、現在新薬が利用できますから生存期間はさらに延長するでしょう。低リスクの患者さんに対して、私が行っている治療アプローチは、次のものです。

- 1) レナリドミド+低量デキサメタゾン (Rd) のような神経毒性が無い薬を初期に使用し、腎臓障害がある場合または緊急に病勢を抑える必要がある場合以外は、ボルテゾミブの使用を控えます。低リスクの患者さんでは、ボルテゾミブを早期に使用した方が、最初の再発時まで残しておくよりも Rd 療法と比べて生存期間が延長することを示す OS データが無い現状では、神経毒性（重症化する可能性がある）のリスクを避けることが、その理論的根拠です。
- 2) 目標として CR よりむしろ VGPR を目指し、最少有効用量の治療薬を用いてまず強くない治療法から順次使用します。また、必要が生じたときだけ積極的なアプローチを使用します。
- 3) 移植を先に実施するか後に延ばすかは患者さんに決定していただきます。さらに、
- 4) VGPR 以上に達しなかった患者さんでは、第一選択肢として維持療法を適応します。

もちろん、臨床試験では治癒を目指した研究を続ける必要があり、治癒とコントロールの戦略を同時に探求する必要があります。さらに、治療アルゴリズムの中には、患者さんのニーズおよび目標に加え、生存延長対良好な QOL に対する考え方を取り入れる必要があります。つまり、有害事象のリスクがあるにも関わらず、治癒の可能性がある治療法を好む患者さんがおられる一方で、治癒の可能性より QOL の方が重要だと考える患者さんもおられるのです。

出典：「Myeloma Today」 Summer 2010, Volume 8 Number 3: Page5

http://myeloma.org/pdfs/MT803_d3-web_.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

FISH 骨髄腫はその腫瘍化に関わる遺伝子異常は単一ではなく、複数にあることが明らかにされており、これによって高リスクと標準-低リスク群に層別化され、治療戦略が立てられるべきである。この点を的確に Rajkumar 教授は指摘している。骨髄腫は疾患としての表現型は単クローン性形質細胞の腫瘍性増加であるが、これを引き起こす遺伝子異常は単一ではなく、複数にあることが、明らかにされてきた。FISH による t(4;14), t(14;16), t(14;20)などの相互転座、13染色体の欠損、17染色体 p13(p53), 1番染色体 q21(CKS1B), NRAS や KRAS2 に突然変異のあるものなどは高リスクであることが知られ、染色体 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21 に重複のある hyperploidy や t(11;14), t(6;14)の相互転座例などは低リスク-標準リスクとされている。高リスク群の患者さんに対しては強力な化学療法が、標準リスクの患者さんには疾患コントロールの治療で対処すべきであるとの主張である。我が国ではこれらの遺伝子異常を網羅的に検出できていないための的確な層別化による治療選択が行われていない。今後我が国でも遺伝子異常による層別化を行い、治療選択をおこう必要がある。

翻訳者： 一休

監修者： 日本の顧問医師