

原 著

難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討

高橋 徹, 秋山 優, 畑尾克裕

総合病院社会保険徳山中央病院血液内科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 多発性骨髄腫, 治療抵抗性, サリドマイド

和文抄録

標準的治療の無効であった15例の難治性多発性骨髄腫に対してサリドマイド療法を行い, 評価可能な13例で治療効果と副作用につき検討した. partial response (PR) 以上の奏効例は5例で, 奏効率は38.5%であった. complete response (CR) に至った症例はなかった. サリドマイドの副作用は少なく, grade 1 の便秘が1例, grade 2 の皮疹が1例, grade 2 の末梢神経障害が1例のみにみられ, grade 3 以上の重篤なものはなかった. 奏効群に骨髄腫によらない3例の死亡があったが, サリドマイドとの関連は考えにくかった. また, 奏効群では治療後にMタンパクの減少とMタンパク以外の免疫グロブリン分画の増加がみられ, サリドマイド療法は過剰な免疫抑制を来さない治療である可能性が示唆された.

今回の検討からも, サリドマイド療法は副作用も少なく, 難治性骨髄腫において有用な救援療法であることが考えられた.

緒 言

多発性骨髄腫は, Bリンパ球から分化した形質細胞の腫瘍性増殖疾患である. 骨髄腫細胞により産生されるモノクローナル免疫グロブリン(Mタンパク)や, 骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の細胞接着分子を介した細胞間相互作用によって産生される種々のサイ

トカインにより, 貧血, 腎障害, 骨融解, 易感染性など多彩な臨床症状を呈する¹⁾. 多発性骨髄腫に対する従来からの標準的化学療法は, melphalanとprednisoloneの2剤併用療法(MP療法)である. これまで, さまざまな多剤併用化学療法も開発されてきたが, 奏効率や効果発現の速さなどで利点はあるものの, 長期にわたる生存期間延長効果はMP療法と同等でしかないことがメタアナリシスにより証明されている²⁾.

多発性骨髄腫に対する新規治療薬剤として, その有効性が1990年代にはじめて報告されたサリドマイド³⁾は, 現在では難治・再発性骨髄腫に対する救援療法において重要な位置づけにあり, 最近では初回療法や造血幹細胞移植後の維持療法においても有効性が報告されている^{4, 5)}.

サリドマイドの抗骨髄腫作用機序については不明な点が多いが, 複数の機序が考えられている. これまでの知見からは, 第1に骨髄腫細胞に対する直接の抗腫瘍作用機序, 第2に骨髄ストローマ細胞への接着阻害による骨髄腫細胞の増殖・生存抑制機序, 第3に骨髄腫細胞の増殖や生存に必要なサイトカインの分泌抑制機序, 第4に骨髄腫細胞とストローマ細胞からのvascular endothelial growth factor (VEGF) やbasic fibroblast growth factor (bFGF) の分泌抑制による血管新生阻害機序, 第5には腫瘍免疫賦活作用による機序があげられている⁶⁾.

サリドマイドは, 本邦においては2008年10月に保険薬として承認され2009年2月に市販されたが, これまでは個人輸入により日本血液学会認定研修施設など一部の医療機関での使用に限定されていた.

我々は、難治性骨髄腫症例に対しサリドマイド療法を積極的に行ってきたので、その経験につき報告する。

方 法

2005年12月から2008年11月までに当院血液内科においてサリドマイド (Talizer[®], Hetero Drugs Ltd., India) を投与した標準的治療の無効であった難治性多発性骨髄腫を対象とした。

サリドマイドは100 mg～200 mgを1日1回、就寝前に経口投与することとし、全例100mgにて開始し、効果不十分と主治医が判断し、かつ患者の了承が得られた場合には200mgへの増量を行ってもよいこととした。サリドマイドの使用については、当院の倫理委員会の承認を得た上で、患者および家族に対し十分なインフォームド・コンセントを行い、書面で同意を得た。また、日本臨床血液学会による「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」⁷⁾に基づいた管理を行い、学会への症例登録を行った。

治療効果判定は、投与終了時点あるいは投与継続症例では症例解析時点における臨床効果を European Group for Blood and Marrow Transplantationの治療効果判定基準⁸⁾に基づいて行

った。副作用の評価は有害事象共通用語基準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版によって行った⁹⁾。

結 果

調査期間中にサリドマイドが投与された患者は15例であった。このうち、サリドマイドの投与期間が1ヵ月以上あり、大量化学療法後の維持療法目的で投与した1例を除く13例を評価可能症例とした。

表1に患者背景を示す。年齢は54～80歳であった(平均66歳)。病型では、IgG型が6例、IgA型が3例、Bence-Jones型が3例、非分泌型が1例であった。重篤な心アミロイドーシスを伴う1例(症例4)以外は、いずれの症例もサリドマイド使用前には2レジメン以上の複数の化学療法歴があり、3例は自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を受けていた。診断からサリドマイド療法開始までの期間は、3ヵ月から101ヵ月(平均40.8ヵ月)であった。サリドマイドは12例で単独投与され、1例(症例4)でdexamethasoneとの併用がなされた。サリドマイドの投与量が200 mgに増量された症例は2例(症例6, 10)あったが、いずれも無効例であった。サリドマイドの副作用はほとんどなく、grade 1の便秘が1例、grade 2の皮疹が1例、grade 2の末梢神経障害が1例のみであり、grade 3以上の重篤な

表1 患者背景

症例	性別	年齢	病型	初診病期	前治療歴	開始までの期間(月)	投与期間(月)	治療効果	転帰
1	M	67	BJ, L	III B	MP, ROAD, Dex	42	11	PR	死亡(突然死)
2	M	72	IgG, K	III A	MP, VAD	34	10	PR	死亡(胃がん)
3	F	74	IgG, K	III A	MP, ROAD-IN, Dex	60	18	PR	生存
4	F	60	BJ, K	II A	Dex	3	5	PR	死亡(突然死)
5	M	59	IgG, K	III A	VAD, MP, HDT	48	13	PR	生存
6	M	67	NS	III A	HDT, MP, IN	60	3	NC	死亡(肺炎)
7	M	67	IgA, L	II A	MP, ROAD-IN, Dex	54	8	NC	生存
8	F	67	IgG, K	III A	ROAD, MP, Dex, IN	33	3	PD	死亡(原病)
9	F	80	IgG, K	III A	MCNU, Dex, IN	26	3	PD	死亡(原病)
10	F	56	BJ, K	III B	VAD, Dex, ROAD,	12	12	PD	死亡(原病)
11	M	76	IgA, L	II A	MP, Dex	101	5	PD	死亡(原病)
12	F	54	IgA, L	II A	VAD, HDT	12	3	PD	生存
13	M	59	IgG, K	III A	VAD, ROAD, MP, Bor	45	4	PD	生存

BJ; Bence-Jones type, NS; non-secretory type, MP; melphalan/prednisolone, Dex; dexamethasone, ROAD; ranimustine/vincristine/doxorubicin/dexamethasone, VAD; vincristine/doxorubicin/dexamethasone, IN; interferon-alpha, HDT; high-dose melphalan therapy, MCNU; ranimustine, Bor; bortezomib, PR; partial remission, NC; no response, PD; progressive disease

ものはなかった。

PR以上の奏効例は5例であり、奏効率は38.5%であった。CRに至った症例はなかった。奏効例では、3例のIgG型骨髄腫症例においてMタンパク量は治療後に減少が明らかであった(図1)。また、奏効した全例でMタンパク以外の抑制されていた免疫グロブリン分画は治療後に増加していた(図2)。

奏効群に3例の死亡があったが、1例(症例2)は進行胃がんによるもので、2例は突然死であった。いずれも死亡直前まで、骨髄腫に対する治療効果は維持されていた。突然死の1例(症例4)は重篤な心アミロイドーシスによるものと考えられたが、慢性腎不全に対して維持血液透析施行中であったもう1例(症例1)の死因は特定できなかった。

考 察

1990年代後半に米国からサリドマイドの多発性骨髄腫に対する有効性が報告³⁾されて以来、多くの治療研究においてその効果が確認されてきた。サリドマイドは、現在では難治性骨髄腫症例の救援療法として重要な選択薬の一つとなっており、その奏効率は単剤で約30%、dexamethazoneとの併用で約40%と報告されている¹⁰⁾。従来の抗がん化学療法剤は核酸合成や細胞分裂の一過程を阻害することで抗腫瘍効果を示すが、サリドマイドの抗腫瘍効果には単一でない複合的な作用機序が考えられており⁶⁾、このことが治療抵抗性例に対してもサリドマイドが効果を示す理由と考えられよう。

サリドマイドの副作用にはサリドマイド胎芽病の他に、頻度が高いものに眠気、末梢神経障害、便秘や嘔気などの消化器症状、皮疹などがあり、これらは容量依存性に発生頻度が増加する。また、単剤使用では発生頻度は5%以下であるが深部静脈血栓症は重大な副作用である。深部静脈血栓症はdoxorubicinなどの抗がん剤との併用では発症頻度が約25%にまで増加するとされる¹¹⁾。

今回我々は、難治・再発性骨髄腫症例に対してサリドマイドの投与を行ったが、いずれもsecond-lineあるいはthird-line以上での救援療法としての使用であった。また、投与量は100~200 mg/日で、欧米諸国における投与量に比して少量であったものの、PR以上の奏効率は38.5%で既報³⁾のサリドマイ

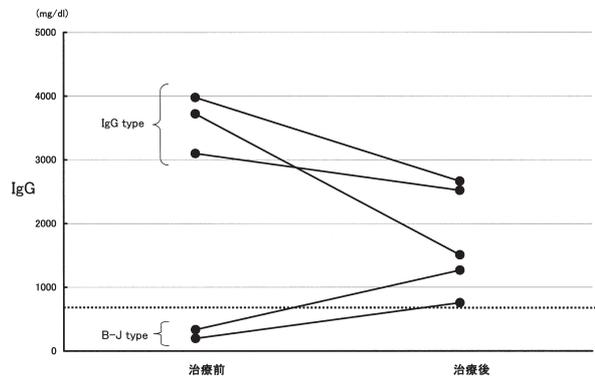


図1 奏効例におけるIgG分画の経過

IgG型骨髄腫の3例では治療後にIgG値は低下し、B-J型では抑制されていた。IgG値は治療後に改善した。(点線は当院の正常下限値を示す)

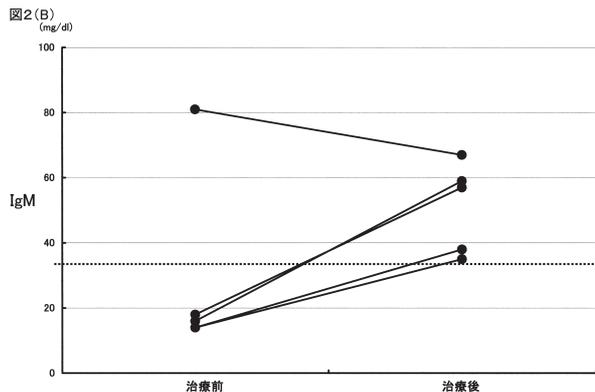
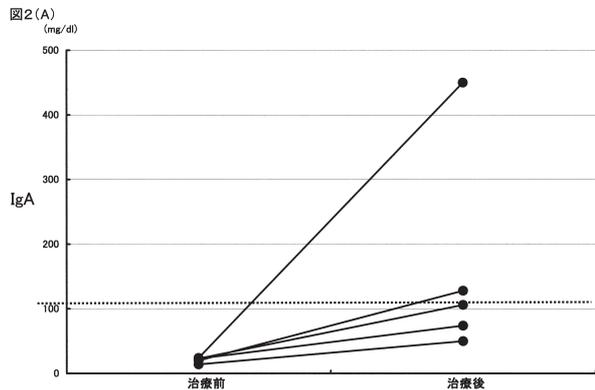


図2 奏効例におけるIgA, IgM分画の経過

MタンパクでないIgA分画(A)、IgM分画(B)はいずれも治療後に増加した。(点線は当院の正常下限値を示す)

ド療法の奏効率と同等と考えられた。副作用がみられた3例においては、便秘には緩下剤、皮疹に対して抗ヒスタミン薬、末梢神経障害に対してはビタミンB12製剤の対症的投与がなされたが、サリドマイド投与に伴う重篤な副作用はなく安全に投与が可能で、副作用による投薬中止症例はなかった。このことから、日本人においては100~200 mg/日の少

量投与による治療が妥当であると思われた。

今回、奏効例において3例の死亡がみられ、進行胃がんによるものは死因が明らかであった。突然死をきたした2例については病理解剖が得られず死因を確定はできなかったが、初診時より重篤な心アミロイドーシスと心不全を合併していた症例については致死性不整脈が生じた可能性が高いと考えられた。血液透析を受けていた慢性腎不全合併症例については死因不明であったが、サリドマイドとの関連は積極的には考えられなかった。

通常、難治性骨髄腫症例においては、繰り返し受ける化学療法によって患者は免疫抑制状態にあることが多い。特に大量のステロイド剤投与は、Mタンパクの減少が得られる一方で他の正常免疫グロブリン分画の抑制をもたらすこともあり、骨髄腫には治療が奏効していても帯状疱疹などのウイルス感染やカリニ肺炎などの日和見感染症を併発することが少なくない。少数例にすぎないが、今回の検討においてはサリドマイド療法の奏効例では全例でMタンパク以外の免疫グロブリン分画（非分泌型骨髄腫ではIgG, IgA, IgMのいずれの分画も）が治療後に増加していた（図1）。また、これらの症例ではサリドマイド療法中に感染症を合併したものはなかった。このことは、大量のステロイド剤が投与される従来治療レジメンとは異なり、サリドマイド療法は過剰な免疫抑制を生じない治療である可能性を示唆する。さらに、骨粗鬆症の進展、糖尿病の増悪、胃潰瘍の発症などのステロイド特有の副作用もなく、これらの点は長期的な外来治療においてサリドマイド療法の利点となりうると考えられた。

骨髄腫は一般に進行は緩徐なものの、従来および新規治療薬をもってしても未だ根治が困難な疾患である。しかし、可能な限り長期にわたり病勢を抑えることは、骨病変の進行や感染の合併を避け患者の生活の質を維持するために重要である。この点で、難治例にも効果をもつサリドマイドは、治療選択肢の一つとして有用な薬剤であろう。

サリドマイドは難治性骨髄腫症例に限らず、最近では未治療骨髄腫症例に対する初期治療として、また自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法後の維持療法として使用される臨床研究もなされている。未治療骨髄腫症例における初期治療については、MP療法とMPT（MPとサリドマイドの併用）療法

の比較試験が行われ、有意に良好な奏効率と3年生存率が報告された¹²⁻¹⁴。これにより、造血幹細胞移植の適応のない症例においては、長く標準治療とされたMP療法にかわりMPT療法が標準治療として推奨されるようになってきている¹⁵。また、若年で造血幹細胞移植適応のある症例での初回導入療法においても、欧米ではすでにVAD（vincristine, doxorubicin, dexamethasone併用）療法は用いられなくなり、サリドマイドとdexamethasoneの併用療法、サリドマイド誘導体である新規治療薬のlenalidomide、プロテアソーム阻害剤であるbortezomibなどが用いられるようになってきている¹³。

本邦においては、サリドマイドは2009年2月に市販されその使用が広まることが考えられる。治療抵抗例に対しての有用性は我々の経験からも期待でき、骨髄腫治療の選択肢が増えることが期待されよう。しかし、保険適応は難治症例に限られており初期治療には使用できない。今後さらなる治療研究が行われ、初回導入治療においても適応が拡大されることが望まれる。

一方で、サリドマイドは1950年代後半に催眠鎮静薬として開発され本邦を含め世界各国にて広く使用されたが、妊娠中の服用において胎児に四肢奇形などの重大な異常や死亡を引き起こすことが明らかになり、販売停止と回収が実施された薬剤である。これまでは、使用に際して日本臨床血液学会による「サリドマイドの適正使用ガイドライン」に従い、各医療機関が自主的に厳密な薬剤管理を行ってきた。今後は新しく作成されたサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System：TERMS[®]）を遵守し、薬剤の使用が拡大する反面で新たな薬害が発生しないよう厳密で徹底した管理に各医療機関が留意する必要がある。

結 語

難治性多発性骨髄腫に対しサリドマイド治療を行った経験を報告した。サリドマイド治療は安全に施行でき、従来治療に抵抗性の骨髄腫に対し有用な救済療法であると考えられた。

引用文献

- 1) Dispenzieri A, Lacy MQ. In : Greer JP, eds. Wintrobe's Clonical Hematology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, p. 2372-2438.
- 2) Myeloma Trialists Collaborative Group. Combination of chemotherapy versus melphalan plus prednisolone as treatment for multiple myeloma : an overview of 6633 patients from 27 randomised trials. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 3832-3842.
- 3) 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* 1999 ; **341** : 1565-1571.
- 4) Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006 ; **108** : 3289-3294.
- 5) Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmig K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo G, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006 ; **354** : 1021-1030.
- 6) Hideshima T, Chauhan D, Poder K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson KC. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol* 2001 ; **28** : 607-612.
- 7) 日本臨床血液学会医薬品適正使用評価委員会. 多発性骨髄腫に対するサリドマイド適正使用ガイドライン (平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業) .
- 8) Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998 ; **102** : 1115-1123.
- 9) 有害事象共通用語基準 v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版. 日本癌治療学会誌 2004 ; **9** (Sup) : 1-82.
- 10) Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003 ; **121** : 768-771.
- 11) Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, Morris C, Fink L, Tricot G. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide : implications for therapy. *Blood* 2002 ; **100** : 1168-1171.
- 12) Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma : randomized controlled trial. *Lancet* 2006 ; **367** : 825-831.
- 13) Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide vs melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem

cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomized trial. *Lancet* 2007 ; **370** : 1209-1218.

- 14) Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008 ; **112** : 3107-3114.
- 15) Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008 ; **111** : 2962-2972.

Thalidomide Therapy for Refractory Multiple Myeloma

Toru TAKAHASHI, Masaru AKIYAMA, Katsuhiko HATAO

Department of Hematology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We retrospectively evaluated the efficacy and adverse events of thalidomide therapy in 15 patients with refractory multiple myeloma in our hospital. Thirteen eligible patients were evaluated. Five of 13 patients achieved partial response (response rate 38.5%). There was no patient achieved complete remission. Adverse events included constipation of grade 1, eruption of grade 2, and peripheral neuropathy of grade 2 were observed. There were no severe adverse events of grade 3 or above. Three deaths were observed in the responsive group ; however those were not considered to be associated with myeloma nor thalidomide. Increases of immunoglobulins other than M-protein were observed after thalidomide therapy in responsive patients, suggesting that thalidomide therapy does not induce severe immunosuppression. Our results suggest that thalidomide therapy is a safe and an effective therapeutic approach for patients with refractory myeloma.