

Original

## 新規薬剤登場後の若年例・多発性骨髄腫における 自家移植の検討

藤島行輝

岩手医科大学医学部, 内科学講座: 血液腫瘍内科分野

(Received on December 1, 2016 & Accepted on January 10, 2017)

### 要旨

多発性骨髄腫は形質細胞の単クローン性増殖によって産生される異常免疫グロブリンの血清および尿中での増加, 貧血, 腎障害, 溶骨病変などの臨床症状を呈する難治性血液疾患である. 未治療初発の若年例骨髄腫患者に対しては自家末梢血幹細胞移植が標準療法として確立されてきた. Bortezomib を主とする新規薬剤が保険適用となった 2006 年以降, 当科では 26 例に対し新規薬剤を用いた導入療法に引き続き

自家末梢血幹細胞移植を行った. 導入療法後の奏功の程度は, 部分奏功が 42%, 最良部分奏功が 35%, 完全奏功以上が 19% で, 進行の症例は認めなかった. また, 自家末梢血幹細胞移植後は, 最良部分奏功が 57%, 完全奏功以上が 27% と更なる深い奏功が得られた. 多発性骨髄腫の予後改善には, 導入治療における薬剤選択, 移植後治療が重要と考えられる.

**Key words :** *multiple myeloma, new agent, deep response  
autologous stem cell transplantation eligible*

### I. 緒 言

多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) は, 抗体産生細胞である形質細胞が骨髄内で腫瘍化する難治性の造血器疾患である. 2006 年 12 月に新規薬剤の一つ, プロテアソーム阻害薬である Bortezomib (Bor) が本邦でも再発・難治性の MM に対する保険適用を取得し, MM の治療成績は劇的に改善した. 以後, 現時点で thalidomide (Thal), lenalidomide (Len), pomalidomide (Pom), elotuzumab (Elo), carfilzomib (Car) の新規薬剤が本邦で使用可能となり, MM の治療方針は大きく変貌するに至った.

一方で, 65 歳以下で重篤な臓器合併症を

有さない未治療 MM の患者に対しては, 導入治療に引き続き, 自家末梢血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) を行うことが標準治療に位置付けられてきた<sup>1)</sup>. 新規薬剤の登場前は, VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) 療法や dexamethasone (Dex) 大量療法を用いた導入治療が推奨されていたが, 深い奏功が得られる症例は限られていた. 新規薬剤の登場以降, ASCT 適応患者においては, ASCT 施行前の早期に深い奏功を獲得することの重要性が再認識されるようになった. MM に対し Bor が保険適用となって以降, 2016 年 3 月まで, 当科では, 26 例に対して新規薬剤を組み込んだ導入治療に引き続き ASCT を施行した. 新規薬剤登場以降の未治療 MM に対する導入療法および ASCT の有効性と問題点に関し, 後方視

Corresponding author: Yukiteru Fujishima  
teltel\_bonze@hotmail.com

的に検討したので報告する。

## II. 研究材料および方法

### 1. 対象患者

2007年4月から2016年3月までに新規薬剤を組み込んだ導入療法を行い、岩手医科大学血液腫瘍内科においてASCTを行った65歳以下の未治療MM、26例を対象とし、導入療法後の奏功率、ASCT後100日での治療効果、全生存率(overall survival, OS)、無増悪生存率(progression free survival, PFS)に関し後方視的に解析した。なお本研究の解析には当院の倫理委員会の承認を得て行った(H28-138)。

### 2. 導入療法

Borを組み込んだ導入療法を1レジメン以上施行した26症例を対象とした。2006年12月～2011年8月までは、Borは再発・難治性MMに対してのみ使用可能であり、当該期間においては、既存の化学療法を施行後の難治例に対しBorを含んだ導入療法を行った症例も解析対象とした。

### 3. 自家末梢血幹細胞採取

導入療法を行い安定(stable disease, SD)以上の症例に対し、自家末梢血幹細胞採取を行った。奏功の程度に関わらず、Cyclophosphamide (CPA) 1000mg/m<sup>2</sup>点 滴2日間の投与後に、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を投与し末梢血回復期に幹細胞採取を行った。

### 4. ASCT

移植前評価で病状進行(progressive disease, PD)例を除く全例において、Melphalan (Mel) 大量療法(200mg/m<sup>2</sup>)を前処置にASCTを施行した。

### 5. 地固め療法・維持療法

主治医の裁量により、新規薬剤を用いたASCT後の地固め・維持療法を行った。

### 6. 治療効果の判定

治療効果判定は2006年のInternational

Myeloma Working Group (IMWG)の効果判定基準により行った。解析における起点日を治療開始日、最終観察日を2016年3月31日とし、OS、PFSの解析にはKaplan-Meyer法を用いた。

## III. 結 果

本解析症例の患者背景をTable 1に示す。全例においてASCT前にBorを組み込んだ治療が1サイクル以上行われた。そのうち6例は、2011年9月に未治療MMに対しBorが使用可能となるまでの間、初期治療としてDex大量療法やVAD療法を行い、その後の追加治療としてBorを組み込んだ導入療法を施行した。19例は2011年9月以降、BD(Bor-Dex)療法もしくは、CyBorD(Cyclophosphamide-Bor-Dex)療法を1st line治療として施行した(BD療法のみ15例、CyBorD療法のみ2例、BDおよびCyBorD療法2例)。t(4;14)転座を有する1例で1st lineとしてLenを組み込んだVRD(Bor-Len-Dex)療法が行われた。BD療法に抵抗性であった2例に対してはLenを導入治療に用いた。

導入療法後の奏功の程度は、部分奏功(partial response, PR)が42%、最良部分奏功(very good partial response, VGPR)が35%、完全奏功(complete response, CR)以上が19%で、PDの症例は認めなかった。

全例においてCPA大量療法を施行後、G-CSFを併用し自家末梢血幹細胞採を行った。十分量の採取に至らなかった症例はなく、採取した末梢血幹細胞の中央値は5.3(1.76-140.73)×10<sup>6</sup>/kgであった。全例においてMel 200mg/m<sup>2</sup>を前処置にASCTを施行した。導入療法開始からASCTまでの期間は中央値160(121-789)日であった。ASCT時に輸注した末梢血幹細胞数の中央値は2.00(1.14-3.34)×10<sup>6</sup>/kgで、全例で生着が得られ、好中球生着の中央値は12(10-14)日であった。

Table 1. Characteristics of patients

all patients (N=26)		
age	median (range)	56 (44-65)
sex	M:F	14:12
protein type	IgG	15
	IgA	5
	IgD	2
	BJ	4
D & S	2	8
	3	18
ISS	I	11
	II	8
	III	7
R-ISS	I	1
	II	8
	III	3
	unknown	14
cytogenetics	t(4;14)	2
	t(14;16)	1
	-13(G-band)	0
	complex	2
	unknown or not done	22
Response after induction	≥ CR	5
	VGPR	9
	PR	11
	< PR	1

D&S; Durie & Salmon classification      ISS; International staging system  
R-ISS; Revised-ISS

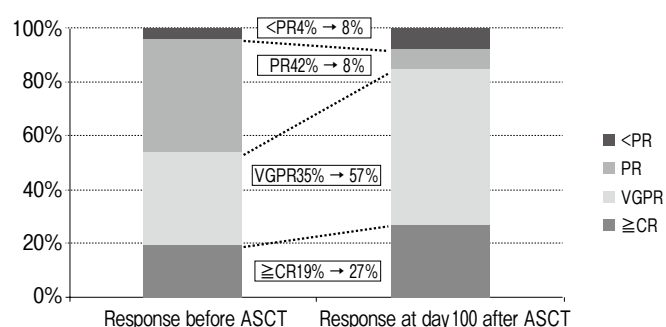


Fig. 1. Response before ASCT and, at day100 after ASCT.

Response before ASCT were ≥ PR 96%, ≥ VGPR 54%, and ≥ CR 19%, respectively.

Response after ASCT were ≥ PR 92%, ≥ VGPR 84%, and ≥ CR 27%, respectively.

ASCTに伴う治療関連死はなく、全例においてASCT後100日の効果判定が可能であった。ASCT後の奏功の程度は、PRが8%

VGPRが57%、CR以上が27%で、ASCT前と比較し、最良部分奏功以上の効果が得られた症例割合の増加を認めた (Fig. 1)。

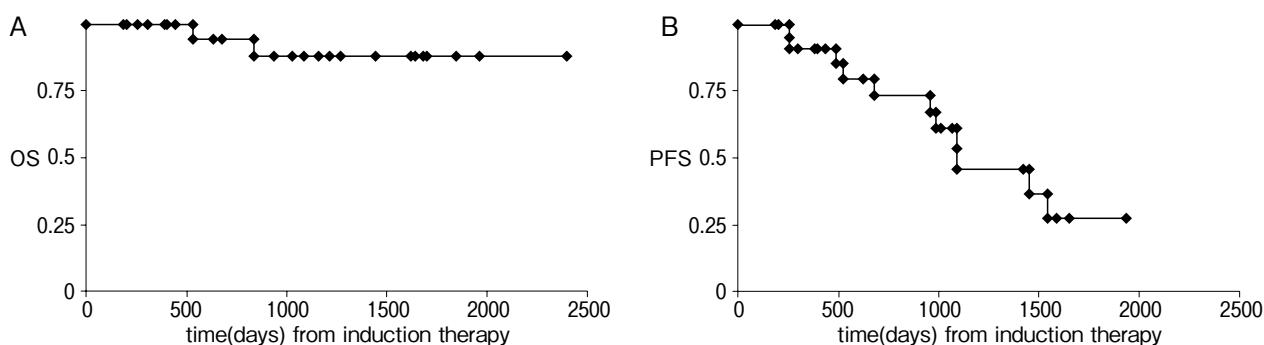


Fig. 2. Overall survival (A) and progression free survival (B) in all patients.

新規薬剤を用いた ASCT 後の地固め療法もしくは維持療法は 23 例 (Bor ベース：9 例, Len ベース：15 例, Thal ベース：1 例) で行われた。

観察期間の中央値は 967 (181-2353) 日で、ASCT 後の 3 年 OS は 88.1 %, PFS は 46.1 % であった (Fig. 2)。1st line より新規薬剤を用いた 20 症例を対象としたサブ解析では、3 年 OS は 91.6%, PFS は 44.6% であった。

ASCT 後に、2 例は MM の進行により、1 例は原発不明癌 (観察期間外) により死亡した。

#### IV. 考 察

MM は、極めて治療が困難な疾患であり、良好な生活の質を維持しながら長期生存を目指すことが治療目標となる。新規薬剤登場以前より、未治療若年者 MM に対しては、早期に深い奏功を獲得し、自家末梢血幹細胞採取に悪影響を与えない導入療法を施行後、ASCT 併用の Melphalan 大量療法を施行することが推奨されてきた。新規薬剤の登場以降、導入治療に引き続き up-front で ASCT を行うことの必要性に関しては、一定の見解が得られていなかったが、近年、フランス IFM (Intergroupe Francophone du Myeloma) と米国 Dana Farber Cancer Institute で共同研究が行われ、その結果が報告された。VRD (Bor-Len-Dex) 療法で治療導入を行い、up-front に ASCT を行う群

と、VRD 療法を継続する群の無作為比較試験にて、3 年 OS は共に 88% と差がないものの、PFS において ASCT 群が勝っており (3 年 PFS 61% vs 48%,  $p < 0.001$ )、新規薬剤登場以降の現在においても自家末梢血幹細胞移植は未治療若年 MM 患者の標準治療と位置付けられた<sup>2)</sup>。

ASCT を目標とする若年例においては、早期の深い奏功を得るために、様々な導入療法が試みられてきた。新規薬剤登場前は VAD 療法や、Dex 大量療法が推奨されてきたが、VGPR 以上の治療効果が得られる症例は 20% 未満であり、深い奏功が得られる症例は限られていた。Harrousseau らは IFM2005-01 試験において、VAD 療法と BD 療法の比較試験を行い、導入療法後の奏効率は VGPR 以上 (37.7% vs 15.1%) と BD 群が有意に良好であることを報告した<sup>3)</sup>。以後、様々な新規薬剤を組み込んだ治療戦略の検討がなされ、VGPR 以上の奏功が得られる症例は 30 ~ 40% 以上と改善されてきた。本解析においても VGPR 以上の効果が得られた症例は 54% と諸家の報告に遜色ない治療効果と考えられた。

本邦においては、2006 年 12 月に再発難治性 MM に対して Bor が保険適用となり、2011 年 9 月には未治療 MM にも承認がなされ、2015 年 12 月には Len が未治療 MM に対し使用可能となったことを受け、日本血液学会の造血器

診療ガイドラインでは導入療法の治療選択として Bor を含むレジメン, Len を含むレジメンを推奨している<sup>4)</sup>. CyBorD (CPA-Bor-Dex) や BLD (Bor-Len-Dex) 等, 3 剤併用療法の有効性も報告されているが, 4 剤以上の併用療法によって得られる上乗せ効果はわずかであり, 現時点では 3 剤で十分な奏功が得られると考えられている<sup>5)</sup>. 本検討では, CyBorD 療法を用いた症例において, 好中球減少に伴う感染症のため治療継続が困難であった症例が認められた. CPA の投与量と投与スケジュールが大きな要因と考えられた. 塚田らは, CyBorD 療法 (CPA 300mg/m<sup>2</sup> [day1,8,15,22], Bor 1.3mg/m<sup>2</sup> [day1,4,8,11], Dex 40mg[day1,8,15,22]) の有効性と問題点について検討し, グレード 3 の好中球減少を 33% 認めたと報告している<sup>6)</sup>. G-CSF 投与で対応可能であったものの, ASCT 前の奏功が CR 以上 21%, VGPR 31% と, BD 療法のみの患者を多く含む我々の検討と大きな差がないものと考えられた. 3 剤レジメンに関しては, より深い奏功が期待される薬剤の組み合わせ, および治療継続が可能な日本人に適した投与量を含めた更なる検討が必要と思われる.

導入療法前の治療選択として注意すべき点として末梢血幹細胞の採取率に影響を与えない薬剤の選択が挙げられる. 今回の解析では, 末梢血幹細胞採取数は中央値 5.3 (1.76-140.73) × 10<sup>6</sup>/kg と十分な採取量が確保でき, Bor は末梢血幹細胞採取率に与える影響は少ないと考えられた. 一方, Len を含む導入療法は幹細胞採取に影響を与えたとの報告もある. Bor 抵抗例に対する Len レジメンの使用の際は, サイクル数に注意が必要である<sup>7)</sup>.

ASCT は導入療法で得られた効果を, より深い奏功に導く目的で行われ, 重篤な腎障害や心機能障害が存在しない限り, 治療強度を保つ Mel 200mg/m<sup>2</sup> の前処置が推奨される<sup>8-10)</sup>. 本解析においては全例で, Mel 200mg/m<sup>2</sup> の

投与が可能であり, 重篤な有害事象は認めず, ASCT 後の効果も, VGPR 以上の効果が得られた症例割合の増加を認め, 本解析においても新規薬剤登場以後の ASCT の有用性が再確認された.

島崎らは, 本邦における新規薬剤登場前の未治療 MM に対する ASCT の治療効果に関し, 3 年 OS 74%, 3 年 PFS 37% と報告している<sup>11)</sup>. これらの報告と比較し, 本解析における OS および PFS 改善の要因として, 導入治療における新規薬剤の使用に加え, ASCT 後の地固めおよび維持療法の存在が挙げられる. ASCT 後の治療は, より深い奏功を得ることを目的とし比較的短期間に強度の強い治療を行う地固め療法と, 地固め療法によって得られた奏功を長期間維持し増悪や再発のリスクを軽減することを目的とした維持療法に大別される. 現時点で, これらの ASCT 後療法による OS の延長は明確ではないが, PFS の延長が示されている<sup>12-14)</sup>. しかしながら, Palumbo らは, メタ解析で Len 投与例において二次癌発症率が有意に増加することを報告しており (5 年での累積二次癌発症率: Len 投与例 6.9%, 非投与例 4.8%), Len の適切な使用法に関し警笛を発している<sup>15)</sup>. 本検討においても観察期間外ではあるが原発不明癌が 1 例認められ, 直接死因となった. 地固め療法および維持療法における具体的な薬剤選択や, 治療のタイミング, 期間に関しては明確なエビデンスに乏しく, 更なる多数例の解析が必要と思われる.

単施設における, 新規薬剤登場以後の未治療 MM に対する ASCT の有用性に関し後方視的に解析し報告した. 本解析における治療成績は既報と比べても遜色ない結果であった. 今後, 新規薬剤登場後の更なる予後改善を目指し, 多数例において, ASCT 前の導入療法における新規薬剤の組み合わせや, 前処置への新規薬剤の組み込み, 適切な地固め療法および維持療法を検討することが必要と考えられた.

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました岩手医科大学、医学部、内科学講座・血液腫瘍内科分野、石田陽治教授、ならびに腫瘍内科学科、伊藤薫樹教授に心から御礼申し上げます。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

## References

- 1) **Fernand JP, Ravaud P, Chevret S, et al.**: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment ? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* **92**, 3131-3136, 1998.
- 2) **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al.**: Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs : A phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myeloma(IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood ASH Annual Meeting Abstract* **126**, 391, 2015.
- 3) **Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al.**: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* **28**, 4621-4629, 2010.
- 4) 一般社団法人日本血液学会 (編集) : 移植適応のある初発症候性骨髄腫患者. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版, pp. 276-277, 金原出版, 東京, 2013.
- 5) **Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al.**: Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* **119**, 4375-4382, 2012.
- 6) 塚田信弘, 池田昌弘, 新垣清登, 他: 移植適応未治療多発性骨髄腫に対する CyBorD 療法の検討. *臨床血液* **56**, 1069-1075, 2016.
- 7) **Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al.**: Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* **22**, 1282-1284, 2008.
- 8) **Moreau P, Fancon T, Attal M, et al.**: Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroup Francophone du myelome 9502 randomized trial. *Blood* **99**, 731-735, 2002.
- 9) **Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al.**: High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: Results of a randomized study. *Br J Haematol* **130**, 588-94, 2005
- 10) **Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, et al.**: Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* **95**, 1913-20, 2010.
- 11) 島崎千尋, 村上博和, 高木敏之: 日本における骨髄腫治療の現状. 骨髄腫 Annual Report 2006, pp.12-14, 日本骨髄腫研究会, 2007.
- 12) **Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al.**: Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* **121**, 4647-4654, 2013.
- 13) **Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.**: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **366**, 1782-1791, 2012.
- 14) **McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al.**: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **366**, 1770-1781, 2012.
- 15) **Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al.**: Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* **15**, 333-342, 2014.

## Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of new agents

Yukiteru FUJISHIMA

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan

*(Received on December 1, 2016& Accepted on January 10, 2017)*

---

### Abstract

Multiple myeloma (MM) is a refractory neoplasm of plasma cells, which produce monoclonal  $\gamma$  globulinemia associated with clinical symptoms including anemia, renal dysfunction and osteolytic bone. Autologous peripheral stem cell transplantation (ASCT) has been established as a standard therapy in younger patients with MM. Since 2006 we have performed ASCT following the induction therapy including bortezomib in 26 patients with newly diagnosed MM. A retrospective analysis was carried

out to evaluate the efficacy of the procedure. The response rates following the induction therapy of complete response (CR), very good partial response (VGPR) and partial response were 19%, 35% and 42%, respectively. Following ASCT, a deeper response was obtained (CR: 27%, VGPR: 57%). These results strongly suggest that a better prognosis might be obtained by induction therapy including various new molecular targeting drugs, combined with ASCT.

---