



病気と治療法の
概説

2015年版 | Brian G.M. Durie, MD監修

翻訳

今井陽一、淵田真一、三木浩和、三村尚也、村上博和



国際骨髄腫財団発行

生活の質を上げ、**治癒**を目指す



International Myeloma Foundation (国際骨髄腫財団) について

IMFは1990年に設立された世界で最も歴史があり、かつ最大の骨髄腫に特化した慈善団体です。140ヶ国から35万人を超える会員を擁し、IMFは骨髄腫患者、その家族、そして医学関係者の力になっています。IMFは**研究、教育、支援、そして権利擁護/政策提言**などの分野に於いて広範囲のプログラムを提供しています。

研究 IMFは国際骨髄腫共同研究のリーダーです。IMFは基礎研究を支援し、年齢を問わず優秀な研究者に対して1995年以来100を超える助成金を交付してきました。更にIMFが世界の主導的な専門家を集めた、最も成功しユニークなIMWG International Myeloma Working Group, 国際骨髄腫作業グループ)は、一流の医学雑誌に論文を発表し、治癒への道標となり、次世代の新しい研究者を指導し、より良い医療を通じて人生の改善に努めています。

教育 IMFの「患者と家族の教育セミナー」「医療センターでのワークショップ」そして「地域社会でのワークショップ」が世界中で開催されています。これらの会合では、リーダー格の骨髄腫専門家や研究者から最新情報が患者やその家族に直接伝えられます。患者や介護に当たる人、医療専門職用の100以上に及ぶ我々の図書は毎年更新され、無料で入手できます。出版物は20以上の言語のものが入手できます。

支援 IMFの無料電話回線+1-800-452-2873には質問に答えるコーディネーターが常駐し、電話と電子メールを使って毎年何千もの家族に支援と情報の提供を行っています。IMFは150以上の支援グループからなるネットワークを維持し、それぞれの地域社会におけるこれらのグループ活動を引っ張るボランティアを目指す何百人もの患者、介護者、看護師からなる篤志家のトレーニングを行っています。

権利擁護/政策提言 IMFのアドボカシープログラムは、骨髄腫共同体に影響する健康問題に対する、患者の権利と政策提言に関心のある人のトレーニングと支援を行っています。IMFは保険がカバーする範囲の格差解消に対して州及び国レベルで政策提言を行う2つの政党をリードしています。IMFでトレーニングを受けた何千人もの人が、骨髄腫共同体に重要な問題について毎年提言を行い、プラスの効果を上げています。

予防や治癒を目指す一方、骨髄腫患者の「生活の質(QoL)」改善を援助しているIMFのやり方についてもっと学んで下さい。

連絡先: +1-800-452-2873又は+1-818-487-7455、
あるいはIMFのwebsiteである、myeloma.orgへ

生活の質を上げ、治癒を目指す

目次

初めに	4
多発性骨髄腫とは？	4
骨髄腫細胞によるモノクローナル蛋白の産生	4
骨髄腫の歴史	6
疫学	11
病態生理	12
骨病変	12
貧血	13
腎機能障害	14
他の臓器障害	14
骨髄腫の種類	15
臨床症状	15
病期分類及び予後因子	16
治療効果判定基準	17
治療法	19
移植適応外患者さんに対する治療選択	21
移植	23
放射線療法	27
維持療法	27
支持療法	28
再発あるいは難治例の治療	29
新たな治療法	32
文献	32

初めに

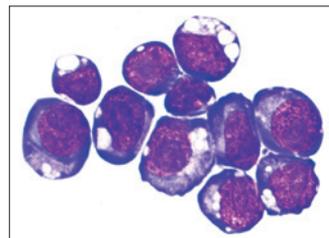
IMF Concise Review of the Disease and Treatment Options 「IMFによる多発性骨髄腫の病気と治療法の概説」では、多発性骨髄腫について疾患の特性・臨床像・治療法をわかりやくまとめています。本情報が医療に従事される方と患者さんの双方の役に立つことを願います。

多発性骨髄腫とは？

多発性骨髄腫は、骨髄中にある形質細胞が腫瘍化したものです。形質細胞腫瘍と呼ばれることもあります。図1にみられるような骨髄腫細胞が骨髄で増加します。多発性骨髄腫では、骨髄で骨髄腫細胞が増加することにより次のような症状がみられます。

- 正常な骨髄機能が抑制されることによる貧血、白血球減少、血小板減少
- 骨破壊や骨・骨髄周囲の組織への腫瘍の侵潤
- 骨髄腫細胞から産生されるモノクローナル蛋白の血清や尿中への出現
- 正常な免疫グロブリン低下により免疫能が低下し、感染にかかりやすくなります。白血球減少も感染の原因となります。

図1. 骨髄腫細胞

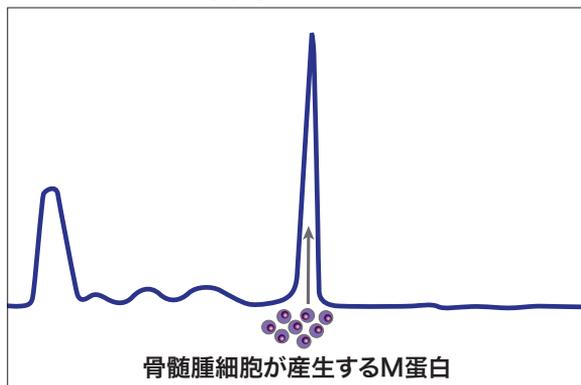


形質細胞腫は、形質細胞からなる限局性腫瘍で、骨の内部で増殖する髄内腫瘍と皮膚を含む軟部組織などの骨外に増殖する髄外腫瘍があります。骨の内外のいたるところに病変がある状態を多発性骨髄腫と呼ばれます。特に、骨髄の外に病変がある場合を髄外病変と呼びます。

骨髄腫細胞によるモノクローナル蛋白の産生

骨髄腫細胞の特性として、モノクローナル蛋白を産生し血中・尿中に分泌することが挙げられます。産生されるモノクローナル蛋白の量は患者さんごとにかなり異なります。骨髄腫の評価の際には、骨髄腫細胞の蛋白産生量が多いのか少ないのか、血中・尿中にモノクローナル蛋白が検出されない非分泌型なのか診断することが重要となります。骨髄中の骨髄腫細胞の量とモノクローナル蛋白の量の関係がわかれば、モノクローナル蛋白の量から全身の腫瘍量を推測することができます。

図2. Mスパイク



モノクローナル蛋白はM蛋白、M分画、骨髄腫蛋白、パラプロテイン、蛋白スパイク、Mスパイクとも呼ばれます。モノクローナル蛋白は血清や尿中の蛋白を分離して種類を調べる検査である蛋白電気泳動で図2にみられるような形となり、スパイクと呼ばれています。

モノクローナル蛋白は免疫グロブリンあるいは免疫グロブリンの一部です。図3に正常免疫グロブリンの構造を示します。骨髄腫細胞では、免疫グロブリン産生に必要な遺伝子に変異が生じます。その結果、

骨髄腫蛋白はアミノ配列・蛋白質構造が異常となります。多くは、正常な抗体としての機能が失われ、その3次元構造が変わってしまいます。

異常な免疫グロブリンの産生により様々な症状が出現します。

- **過剰なモノクローナル蛋白**が血中・尿中に出現します。
- **モノクローナル抗体**はお互いの結合や、血球・血管壁・その他の血液中の分子と結合することにより、血流が障害され過粘稠症候群の原因となります(後述)。
- 免疫グロブリンは軽鎖と重鎖が結合して形成されますが、約30%で重鎖と結合するために**必要量以上に軽鎖が産生されます**。このような過剰な軽鎖はベンス・ジョーンズ蛋白(「骨髄腫の歴史」の項を参照)と呼ばれます。ベンス・ジョーンズ蛋白は分子量22キログルトンと小さいため尿中に排泄されます。
- **モノクローナル蛋白は異常な蛋白質として様々な作用があります。**
 - 血液凝固因子と結合して、出血をしやすくなる、血栓ができやすくなる、血管炎が起きるなどの症状がみられます。
 - 神経に結合すると神経障害が生じ、血中のホルモンと結合すると代謝障害が生じます。
- **遊離したベンス・ジョーンズ蛋白**はお互いとの結合や、そのほかの組織との結合により次のような病気の原因になります。

1. ALアミロイドーシス

通常はラムダ鎖のベンス・ジョーンズ軽鎖が架橋結合してβシートを形成し、腎臓・神経・心臓などの全身の組織に沈着します。

2. 軽鎖沈着症

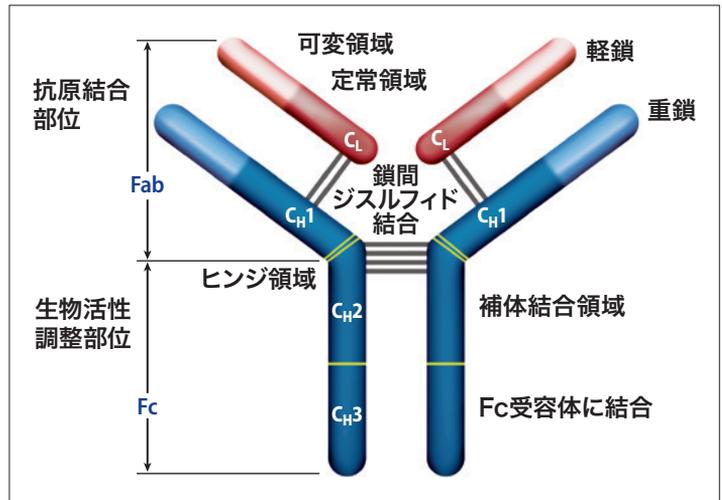
通常はカッパ鎖の軽鎖が全身の臓器に非特異的に沈着しますが、眼や腎臓の小血管に選択的に結合することが多いです。

3. 単クローン性免疫グロブリン沈着症

免疫グロブリン重鎖、軽鎖、あるいはその両方の断片が組織に沈着します。

通常の血液検査では、過度の粘稠性により自動分析器や化学反応に影響がでて結果が不正確になることがあります。

図3. 免疫グロブリンの分子構造



骨髄腫の歴史

Henry Bence Jones 博士はひとりの骨髄腫の患者さんの尿中にみられる異常な蛋白質について初めて解析を行いました。彼が目にしたのは、尿中の蛋白質は沸騰すると溶けるものの、冷却すると再び結晶化する点でした。これらは、ベンス・ジョーンズ軽鎖と言われます。この患者さんでは多発性骨髄腫という病名の由来となる奇妙な骨の病変がみられました。次に、骨髄腫とその関連する疾患の病態の研究と治療の進歩について年代順に示します。

1844-1850年

“mollities and fragilitas ossium”（やわらかくもろい骨）という表現で、最初の骨髄腫の患者さんについて記録されました。最初に報告された患者さんの Thomas Alexander McBean さんは、1845年にロンドンで William Macintyre 博士によって診断されました。彼が発見した尿の異常は Henry Bence Jones 博士によって研究され、その所見は1848年に報告されました。1846年には外科医の John Dalrymple 氏によって、骨の病変部には後に形質細胞とされた細胞がみられることを明らかにしました。Macintyre 博士は1850年にこのベンス・ジョーンズ骨髄腫症例の詳細な記録を報告しました。Samuel Solly 博士は同様の骨髄腫の患者さん (Sarah Newbery さん) について1844年に報告していますが、尿の詳細な解析はされていませんでした。

1873年

Von Rustizky 氏は骨に多発性に形質細胞が浸潤することに対して、「多発性骨髄腫」という呼び方を取り入れました。

1889年

Otto Kahler 氏は多発性骨髄腫について「Kahler 氏病」という病名で詳細な臨床所見の報告をしました。

1890年

Ramon y Cajal 氏は形質細胞について最初の顕微鏡による形態観察の報告を行いました。

1900年

J.H.Wright 氏は骨髄腫細胞が形質細胞であることを発見しました。

1903年

Weber 氏は、骨髄腫の骨病変 (溶骨病変) がX線写真で検出できることを見出しました。

1909年

Weber 氏は、骨髄中の形質細胞が骨髄腫の骨破壊の原因となることを指摘しました。

1930年代

通常診療での骨髄腫の診断は1930年代まで困難でした。このころから骨髄穿刺が一般的に行われるようになりました。超遠心と血清・尿の蛋白電気泳

動の開発によって、骨髄腫のスクリーニングと診断の方法が改善されました。

1953年

免疫電気泳動によって、モノクローナル蛋白を正確に同定することが可能となりました。免疫固定法がこのころより感度の高い検査法として導入されました。

1956年

Korngold 氏と Lipari 氏はベンス・ジョーンズ蛋白が正常な血清中ガンマグロブリンと異常な血清蛋白質の両方に関連していると記載しました。現在、この2つのタイプのベンス・ジョーンズ蛋白はカッパ(κ)とラムダ(λ)と呼ばれています。

1958年

ソ連でサルコシリンが発見されました。これを基に、メルファラン (アルケラン®) が開発され、これによって、骨髄腫の治療が初めて可能となりました。

1961年

Waldenström がモノクローナルとポリクローナルのガンマグロブリン血症の区別の重要性を指摘しました。彼は、IgMモノクローナル蛋白を骨髄腫とは異なるマクログロブリン血症と関連付けました。

1962年

Bergsagel 氏によって、メルファランによる骨髄腫の治療の最初の成功例が報告されました。

1964年

Korst 氏によって、シクロホスファミド (Cytoxan®) による骨髄腫の最初の治療成功例が報告されました。シクロホスファミドはメルファランと同等の治療効果が得られました。

1969年

Alexanian 氏によってメルファランとプレドニンの併用 (MP療法) によってメルファラン単剤よりも高い治療効果が得られることが示されました。

1975年

Durie-Salmon の病期分類が導入されました。化学療法によって利益が得られるかどうかを判断するために、I, II, III (AあるいはB) の病期に分類されます。

1976-1992年

M2療法(VBMP)、VMCP-VBAP、ABCMなどの様々な複数の抗がん剤による治療法が試みられ、MP療法と比較して優れているという報告もありましたが、1992年にGregory氏によるメタ解析(複数の研究結果を併せて解析すること)では、いずれもMP療法と効果は変わらないことが明らかになりました。

1979-1980年

ラベリング・インデックス(増殖分画分析)が骨髄腫とその類縁疾患の検査として導入されました。安定した寛解あるいはプラトー相が定義されました。プラトー相とは、治療後に骨髄に残存した形質細胞のラベリング・インデックスが0になる期間と考えられます。

1982年

双子間の移植が骨髄腫の治療としてFefer氏とOsserman氏によって施行されました。

1983年

Bataille氏、Child氏、Durie氏によって β 2ミクログロブリンが予後の予測に初めて用いられました。

1984年

Barlogie氏とAlexanian氏がVAD療法(ビンクリスチン・アドリアマイシン・デキサメタゾン)を導入しました。

1984-1986年

複数の施設で骨髄腫に対する同種移植の報告がされました。

1986-1996年

大量化学療法後の自家移植の報告が多数の施設からされました。単回移植(McElwain氏)および2回連続移植(Barlogie氏)がそれぞれ導入されました。

1996年

- Attal氏らIFMグループから大量化学療法後の骨髄移植と通常の化学療法のランダム化比較試験が行われ、前者の成績が良いことが報告されました。
- 骨病変に対するビスホスホネート(パミドロネート)(アレディア®)と偽薬のランダム化比較試験が行われ、ビスホスホネートにより骨病変(骨関連事象)が減ることが報告されました。

1997年

ウイルスが骨髄腫の発症原因の一つである可能性が示されました。骨髄腫はHIVやC型肝炎ウイルス感染者で発症しやすいと考えられます。ヒトヘルペスウイルス8型は患者さんの骨髄樹状細胞にみられます。癌の原因となるSV40ウイルスに特異的なRNAが患者さんの血液中に検出されました。

1998年

- 大量化学療法後の自家あるいは同種移植の意義について研究が引き続き行われました。どの程度、どのような患者さんで効果が得られるかはまだはっきりしません。初発の患者さんに行われる移植は最初の再発後に行われる移植と成績は同等であると考えられます。
- 13番染色体の欠失は移植およびその他の治療において予後不良の原因となると考えられます。
- 新規研究によりブレドニゾンの維持療法により寛解期間の延長がみられ有用性が確認されました。インターフェロン α も寛解期間の延長効果が期待できることが示されました。

1999年

- サリトマイドは再発・難治症例に有効であることが示されました。
- 同種造血幹細胞移植のひとつとして、ミニ移植がより少ない治療毒性で移植片対骨髄腫効果が得られる治療法として導入されました。
- フランスにおけるランダム化比較試験で、2回の自家移植と単回の自家移植で治療効果に差がないことが示されました。
- 長期観察研究で2年間のアレディアの持続投与の有効性が示されました。

2000年

いくつかの有望な多発性骨髄腫の新規治療法が初めて示されました。サリトマイド誘導体のレナリドミド(レブラミド®)、長時間作用型アドリアシン®誘導体(ドキシル®)、亜ヒ酸(トリセノックス®)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害剤などの抗血管新生薬、細胞接着阻害剤、プロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ(ベルケイド®)などの新規臨床試験が行われました。

2001年

多発性骨髄腫と関連疾患の新規分類が提唱されました。

2002年

- ベルケイドを含む臨床試験(第III相試験、ミレニアム)とレブラミドを含む臨床試験(第III相試験、セルジーン)でこれらの新規治療薬の有効性が示されました。
- 初回治療におけるサリトマイドとデキサメタゾン併用療法で約70%の治療反応が得られました。
- 英国のMedical Research Council(MRC)による自家移植の治療成績が米国血液学会の年次総会で報告されました。特に β 2ミクログロブリン値が7.5 mg/Lを超える症例で有効性が示されました。

2003年

- 米国で前治療が2レジメン以上の再発症例でのベルケイドの使用がアメリカ食品医薬品局(FDA)によって承認されました。
- MRCによるランダム化比較試験で自家移植が通常量の化学療法よりも優れていることが示されました。
- フランスのIntergroupe Francophone du Myélome (IFM)による4年以上の長期経過観察研究で、タンデムの自家移植が単回移植よりも優れていることが示されました。しかし、初回の移植で完全寛解を得た場合には、2回目の移植による上乗せ効果はみられませんでした。
- Shaugnessy, BarlogieなどのLittle Rockの研究グループが多発性骨髄腫の骨病変にDKK-1タンパク質の産生が関与していることを示しました。

2004年

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)による未治療の多发骨髄腫症例に対するランダム化比較試験では、サリドマイドとデキサメタゾンの併用療法の奏効率(ECOG基準)は59%で、デキサメタゾン単独療法の奏効率は41%でした。
- 多施設ランダム化比較試験の結果、ベルケイドとデキサメタゾンの併用はベルケイド単独よりも高い効果がみられました。
- 未治療の多发骨髄腫に対してベルケイドとデキサメタゾンの併用は83%、ベルケイド、アドリアマイシン、デキサメタゾンの併用は94%と高い治療効果が得られました。また、問題なく幹細胞採取・自家移植が行われ、移植細胞が生着しました。
- 新しい病期分類としてInternational Staging System (ISS)が導入されました。

2005年

- 2つの大規模第III相試験で再発多发骨髄腫に対するレナリドミド・デキサメタゾン併用はデキサメタゾン単独と比較して優れていることが示されました(多发骨髄腫の進行までの期間がレナリドミド・デキサメタゾン併用で15カ月を超え、デキサメタゾンで5カ月)。
- FDAにより1レジメン以上の前治療歴のある症例に対するベルケイド投与が認められました。
- International Myeloma Foundation (IMF)のInternational Myeloma Working Group (IMWG)によって開発されたInternational Staging System (ISS)が論文発表されました。
- 数多くの新規薬剤の開発が始まりました。

- 標準的治療であるメルファランとプレドニンの併用にサリドマイドを加えた治療レジメによって、治療成績の著明な改善がみられました。いくつかの臨床試験が進められました。

2006年

- 新しい治療反応の診断基準が作成・発表されました。
- 1レジメン以上の前治療歴のある症例に対して、レナリドミド(レブラミド)とデキサメタゾンとの併用がFDAによって承認されました。
- 引き続き、数多くの新規治療薬の開発が進みました。

2007年

- FDAはベルケイド未治療で1レジメン以上の前治療歴のある再発・難治症例に対してベルケイドとドキシルの併用を認可しました。
- 未治療の骨髄腫症例に対するサリドマイド・デキサメタゾンとドキシルの併用とサリドマイド・デキサメタゾンの第III相比較試験が行われました。

2008年

- European Medicines Agency (EMA)によって、サリドマイドが初回治療としてのMPT療法(メルファラン・プレドニン・サリドマイド)における使用を認可されました。
- 初回治療としてのVMP療法(ベルケイド・メルファラン・プレドニン)におけるベルケイドの使用がFDAによって認められました。
- 数多くの新規治療薬の開発が進み、臨床試験が行われました。第2世代のプロテアソーム阻害薬であるカルフィルゾミブ(PR-171あるいはカイプロリス®)の初期臨床試験で有効性が期待される結果が得られました。
- 骨髄腫症例に対する自家移植の造血幹細胞採取に際して、プレリキサフォル(モゾビル®)とG-CSFの併用がFDAに認可されました。

2009年

- 引き続き新規治療薬の開発が進み、カイプロリスやNP-0052などの第2世代のプロテアソーム阻害薬、ボリノスタット、パノビノスタットなどのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、タネスピマイシンなどのHSP-90阻害剤、エロツズマブなどのモノクローナル抗体、ポマリドミド(ポマリスト®)などの第3世代の免疫調節薬(IMiD)などの臨床試験で良好な成績が得られました。
- IMWGの解析により、従来のISS分類に染色体異常の有無などを加えた分類が予後の判断に有効で

あることが示されました。いくつかの新規治療法により予後不良のリスク因子を克服できる可能性が示されました。

- 初発患者さんに対するCyborDによる寛解導入療法の有効性が示されました。
- IMWGは多発性骨髄腫の診断及び病勢評価における、血清フリーライトチェーンの意義についてのガイドラインと、画像診断に関するコンセンサスとガイドラインについて出版を行いました。
- Landgrenによるいくつかの論文発表により、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)の病因に遺伝子異常が関与していることが示唆されました。Weissは、ほとんどの多発性骨髄腫の患者さんでMGUSが先行して発症していることを示しました。

2010年

- エリスロポエチン産生刺激剤は腫瘍の増大や生存期間の短縮をもたらし、心血管合併症のリスクを増やす可能性があります。FDAによりリスクを評価したうえで使用することが認められました。
- 骨髄腫細胞の表面にエリスロポエチン受容体が発現している可能性が示されました。
- 新規治療薬の開発が進み、第2世代プロテアソーム阻害薬カブプロリス、ポリノスタット、パノピノスタットなどのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、エロツズマブなどのモノクローナル抗体、第3世代のIMiDであるボマリストなどの臨床試験における有望な治療成績が得られました。
- レナリドミド維持療法の有効性を示す研究結果がいくつか示されました。
- 移植適応のある症例で新規治療薬による初期治療が自家移植と同等の有効性がある可能性が示されました。
- ゴレドロン酸(ゾメタ®)に抗骨髄腫効果がある可能性が示されました。歯科での口腔ケアにより顎骨壊死(ONJ)の発生頻度が減少しました。
- RajkumarはECOG E4A03試験でレナリドミド・低用量デキサメタゾンの併用がレナリドミド・標準用量デキサメタゾンよりも優れていることを示しました。
- Richardsonは未治療多発性骨髄腫に対するRVD療法(レブラミド・ベルケイド・デキサメタゾン)による寛解導入療法の有効性について論文発表しました。
- IMWGは多発性骨髄腫に対する同種移植について、臨床試験としてのみ行われるべきであるとのコンセンサスを出版しました。

2011年

- IFMグループのMoreauによる国際第III相試験の結果に基づき、ベルケイドの皮下投与が認められました。
- San MiguelとLandgrenは無症候性あるいはくすぶり型骨髄腫の再定義と高リスクのくすぶり型骨髄腫の治療の必要性を強調しました。
- Palumboは高齢者の多発性骨髄腫の治療法の新しい枠組みについて論文発表しました。
- LandgrenとNational Cancer InstituteのチームはMGUSの症例で骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症率が高いことを示しました。
- CAFEスタディによりバルーン椎体形成術が保存的治療よりも疼痛を伴う椎体圧迫骨折の管理において優れていることが示されました。
- スペインの骨髄腫研究グループ(GEMM)により、自家移植後の完全奏効(CR)が獲得できるかどうか予後決定の重要な因子になることが示されました。
- イタリアのグループが高齢者の骨髄腫症例に対する新規治療薬による治療では完全奏効を得ることが長期の無進行生存期間や全生存期間の獲得につながることを示しました。
- IMWGは自家移植の適応のある症例の治療のガイドラインについて論文発表しました。

2012年

- FDAはカルフィルゾミブ(カブプロリス)による治療をボルテゾミブとIMiDを含む2レジメ以上の治療歴を有し、骨髄腫が進行中か最後の治療から60日以内の骨髄腫症例に対して認可しました。
- IMWGはIMiDとボルテゾミブによる治療後の骨髄腫の進行と生存に関するデータを論文発表し、平均9か月の全生存期間が得られることを示しました。
- IMWGは形質細胞白血病に関して診断基準、治療反応の評価基準、推奨される治療法について論文発表しました。
- EVOLUTIONスタディにより、ボルテゾミブ・デキサメタゾン・シクロホスファミド・レナリドミドの4剤による治療はVCD療法(ボルテゾミブ・シクロホスファミド・デキサメタゾン)やVDR(ボルテゾミブ・デキサメタゾン・レナリドミド)などの3剤の治療と比較して有効性において優位性はなく、より毒性が強いことが示されました。
- Fahamは、93%の多発性骨髄腫症例の末梢血で循環する骨髄腫細胞がDNAやRNAの高スループット遺伝子配列解析により検出されることを論文発表しました。

- KCyD (カルフィルゾミブ・シクロホスファミド・デキサメタゾン)、KRD (カルフィルゾミブ・レナリドミド・デキサメタゾン)、KTD (カルフィルゾミブ・サリドマイド・デキサメタゾン)、KCyTD (カルフィルゾミブ・シクロホスファミド・サリドマイド・デキサメタゾン)などのカルフィルゾミブを含む治療法や、Pd (ポマリドミド・デキサメタゾン)、PKD (ポマリドミド・カルフィルゾミブ・デキサメタゾン)、PCyPred (ポマリドミド・シクロホスファミド・プレドニゾン)、BiaxinPD (クラリスロマイシン・ポマリドミド・デキサメタゾン)、PcyD (ポマリドミド・シクロホスファミド・デキサメタゾン)、PVDd (ポマリドミド・ボルテゾミブ・ドキシル・デキサメタゾン)などのポマリドミドを含む治療法の臨床研究により、これらの薬剤が中心的な薬剤として有効であることが示されました。
- 経口のプロテアソーム阻害薬であるMLN9708 (イクサゾミブ)やONX0912 (オプロゾミブ)の最初の臨床研究が行われました。
- 抗CD38モノクローナル抗体であるダラツムマブの最初の臨床研究で単剤での有効性が示されました。

2013年

- ポマリドミド(ポマリスト)についてFDAにより、レナリドミドとボルテゾミブを含む2レジメ以上の前治療歴があり、病気が進行しているか最終治療終了から60日以内の骨髄腫症例への投与が認可されました。
- 抗CD38モノクローナル抗体であるSAR650984が単剤で有効性を示す最初の臨床研究が発表されました。
- Mateosが高リスクのくすぶり型骨髄腫に対するレナリドミド・デキサメタゾン併用と経過観察の比較試験の結果を論文発表しました。レナリドミド・デキサメタゾン併用群で進行までの期間と全生存率が有意に延長していました。
- IFMのFIRST試験により、レナリドミド・デキサメタゾンの持続投与のMPT療法(メルファラン・プレドニン・サリドマイド)やレナリドミド・デキサメタゾンの18カ月間投与に対する優位性が示され、EMAによる初回治療でのレナリドミド投与の認可に繋がりました。
- 再発・難治骨髄腫症例に対してボルテゾミブ・デキサメタゾンとヒストン脱アセチル化酵素阻害剤パノピノスタットの併用がボルテゾミブ・デキサメタゾンと比較して無増悪生存期間の延長を示しました。

- 2つの研究により、くすぶり型骨髄腫から症候性骨髄腫への進行は、伴う染色体異常によって大きく異なることが示されました。
- Paivaらは未治療骨髄腫の免疫学的表現形質によってMGUS様であり、長期的な病勢コントロールが可能な患者さんを特定するアルゴリズムを論文発表しました。
- Dispenzieriらは、最もリスクが高くくすぶり型骨髄腫を治療が必要な活動性骨髄腫として再分類しました。

2014年

- Palumboはレナリドミド治療による2次発がんのメタアナリシス解析について論文発表し、メルファラン・レナリドミド併用でリスクが高くなるが、レナリドミド・シクロホスファミドやレナリドミド・デキサメタゾンではリスクが変わらない事を明らかにしました。
- DrakeらはMGUSの症例で同年齢の健常者と比較して骨皮質の微小構造が脆弱化することを見出しました。
- 多パラメーターのフローサイトメトリーやディープシーケンスにより微小残存病変(MRD)を検出することが出来るようになり、高い感度で治療反応を評価することが可能となりました。
- FDAは骨髄腫の臨床研究での新しい評価項目としてSpanishフローを用いたMRDによる評価を認可しました。
- Palumboらは治療期間を限定した治療よりも治療を継続したほうがPFS1 (初回治療の無増悪生存期間)、PFS2 (初回治療開始から2レジメ目の治療で骨髄腫が進行するあるいは死亡するまでの期間)、全生存期間が延長することを示しました。
- FDAによってHevylite®試験がIgA-IgG骨髄腫に対して使用が認可されました。
- Russellは麻疹ウイルスを用いた腫瘍溶解性ウイルス治療の原理について論文発表しました。
- IMWGは多発性骨髄腫の診断基準の改訂について論文発表し、特に高リスクのくすぶり型骨髄腫を多発性骨髄腫と定義しました。

2015年

- FDAはFIRST試験の結果に基づき、レナリドミド(レブラミド)の初回治療での使用を認可しました。しかし、自家移植の造血幹細胞採取は4サイクル以内に行うこと、血算を注意して観察すること、移植後の2次発がんのリスクに注意しながら投与することを前提に認可しました。

- IMWGはPalumboらによる高齢者骨髄腫症例の治療方針決定の指針について論文発表しました。
- IMWGは多発性骨髄腫症例の管理におけるMRI検査の意義についてコンセンサスを論文発表しました。

- FDAはパノピノスタット(ファリーダック®)とボルテゾミブ・デキサメタゾンの併用をボルテゾミブやIMiDを含む2レジメ以上の治療を受けた多発性骨髄腫症例に対して認可しました。

疫学

米国における骨髄腫の平均罹患率は10万人中3-4人であり、全がん罹患率の約1.3%です。American Cancer Societyによると、2015年には推定26,850の米国人が骨髄腫と診断され、11,240人が骨髄腫により死亡したと推定されています。現在約88,490人の骨髄腫患者が生存しています。骨髄腫は白人より黒人により多く、例えばロサンゼルスでは、黒人男性の骨髄腫罹患率が10万人中9.8人であるのに対し、白人男性では10万人中4.3人でした。罹患率は国によっても大きく異なり、中国では10万人中1人未満ですが、欧米では10万人中4人と高くなります。米国における男女比は1.25:1で男性に多く、罹患率は年齢とともに上昇します。診断技術の向上と人口の高齢化が、近年罹患率が上昇している一因かもしれません。55歳以下の骨髄腫が増加傾向にあるのは、ここ60年の間の環境要因の影響かもしれません。いくつかの最近の研究で骨髄腫、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、および類縁疾患の原因・性質等

表1. 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)と骨髄腫の診断基準

名称	定義
意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> ・血清M蛋白量<3.0g/dl ・形質細胞腫瘍に関連する臓器障害(CRAB)あるいは他の活動性骨髄腫に合致する所見がない ・骨髄のクローナルな形質細胞割合<10%
くすぶり型多発性骨髄腫(SMM)	<ul style="list-style-type: none"> ・MGUSより進行した病態: 血清M蛋白量>3.0g/dlまたは骨髄のクローナルな形質細胞割合が10~60% ・形質細胞腫瘍に関連する臓器障害(CRAB)あるいは他の活動性骨髄腫に合致する所見がない
早期活動性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄のクローナルな形質細胞割合>60% ・血清遊離軽鎖(FLC)比>100 ・MRIで局在性の骨病変>1個
活動性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・M蛋白が存在 ・1つ以上の形質細胞腫瘍に関連する臓器障害(CRAB)あるいは他の臓器障害を有する*

*形質細胞腫瘍に関連する臓器障害(CRAB)あるいは繰り返される感染症や治療とは関連のない神経障害など骨髄腫進行と関連した臨床的問題

C - 高カルシウム血症(血清カルシウム>10mg/dl)

R - 腎障害(血清クレアチニン>2mg/dlもしくはクレアチニンクリアランス<40ml/分)

A - 貧血(ヘモグロビン<10g/dlもしくは患者の正常値より>2g/dl減少)

B - 骨病変(骨単純X線検査、CTもしくはPET/CTで溶骨性病変を1か所以上認める)

1つ以上形質細胞腫瘍に関連する臓器障害(CRAB)あるいは臨床的問題があった場合は症候性骨髄腫と診断

が明らかになってきています。環境や職業に関連した毒性物質への暴露との因果関係が明らかにされています。消防士、最初に危険な現場に向かう職種、農夫や農業従事者などのように毒性物質に暴露する職業では、肥満と同様、骨髄腫のリスクが高くなります。重金属や化学物質を含む海産物を食べることは骨髄腫の危険因子となります。免疫不全や感染症なども骨髄腫のリスクとなる可能性があり、いくつかの報告では骨髄腫の遺伝的危険因子についても検討されています。

病態生理

骨髄腫の進展には多くの要素が関与しています。

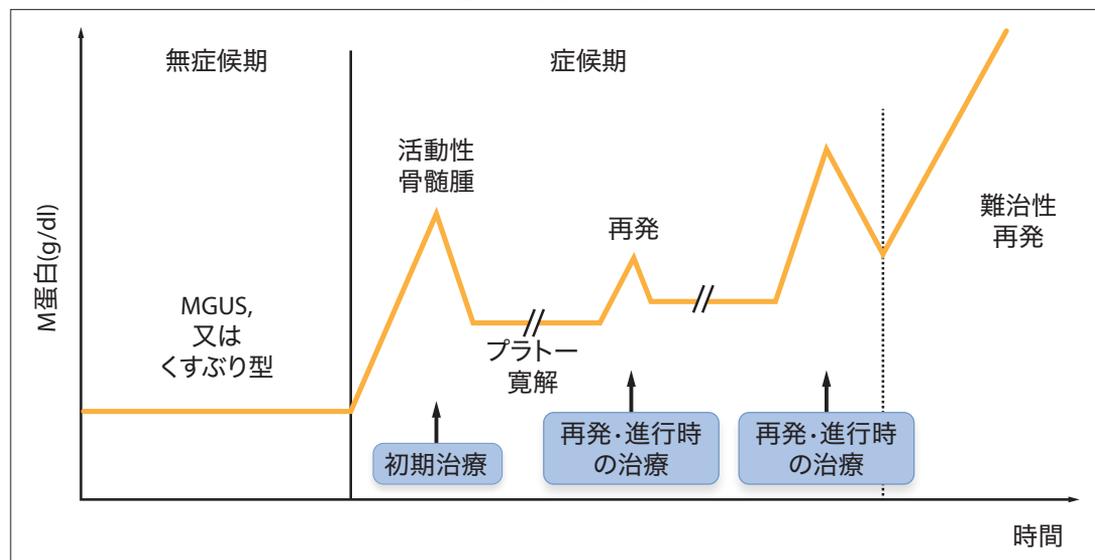
- 骨破壊
- 骨髄不全
- 血漿量増加及び過粘稠
- 正常免疫グロブリン抑制
- 腎機能障害

何年も無症候性であるにもかかわらず、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)に関する議論は注目されています。症候性となると、もっとも一般的な症状は骨痛です。血清あるいは尿中M蛋白は増加し、診断の際には明らかに高値を示します(M蛋白のMとはMonoclonal, Myeloma, Monoclonal immunoglobulin, M-componentとして用いられ、はっきりと特定されていませんが、同義語として用いられています)。骨髄腫患者の病状進展の全経過を図4に示します。多くの治療に奏効し寛解が得られる期間があることがわかります。骨髄腫の病態生理を要約して表2に示します。

骨病変

1844年に初めて骨髄腫が報告されて以降、異常で特徴的な骨病変については知られていました。しかしつい最近までそのメカニズムはよくわかっていませんでした。最初の手がかりは、骨病変部位に骨髄腫細胞と破骨細胞が増加していることでした。骨髄腫細胞が破骨細胞刺激因子(osteoclast-activating factors: OAFs)を産生していることからメカニズムの理解が始ま

図4. 骨髄腫の進展



り、IL-1β、IL-6、TNF-αやβのような局所のサイトカイン、MIP-αなどのケモカイン、β3インテグリンを介した細胞間接着、これらすべてが破骨細胞の数や活性を増強させていることがわかりました。そしてRANKリガンド(RANKL)と呼ばれる破骨細胞活性化に決定的なメディエーターが特定されました。骨髄腫における骨病変の詳細なメカニズムが今では明らかにされています。そして治療に応用できそうないくつかのターゲットが特定されています。

破骨細胞の活性化の一方で、骨髄腫の骨病変の原因としては新しい骨を造り、骨が修復していく過程に必要な骨芽細胞が抑制されるという側面もあります。破骨細胞と骨芽細胞が協調的に働くことが、正常の骨のリモデリングと修復には必要です。骨髄腫においてこの両者のバランスが崩れている原因はまだ研究中の課題です。コレステロールを低下させるスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬:リピトール, メバコールなど)が骨芽細胞を活性化し、骨修復を促進させるという新しい重要な報告があります。ボルテゾミブとレナリドミドはともに抗骨髄腫効果に加えて骨修復を促進することが示されています。さらに骨病変治療に有用ないくつかの研究が現在進行中です。

貧血

貧血は骨髄腫の特徴的な症状です。骨髄内で赤血球前駆細胞が骨髄腫細胞に物理的に置き換わったことも原因の一つですが、微小環境におけるサイトカインや接着分子の影響で赤血球産生が特異的に抑制されることが大きな原因と考えられます。骨髄腫による貧血において、ヘプシジン(鉄制御に関与するペプチドホルモン)が関与しているという報告が2つの研究チームから出されています。これらの研究は、骨髄腫により産生されるサイトカインであるインターロイキン6(IL-6)と骨形成蛋白質(bone morphogenetic proteins: BMPs)がヘプシジンを制御するという仮説が基になっています。したがって骨髄腫の治療により貧血は改善します。エリスロポイエチン製剤(EpogenあるいはProcrit)は、エリスロポイエチン製剤によって腫瘍が増殖したり、がん患者の生存期間を短縮させるとの報告や、骨髄腫細胞にエリスロポイエチン受容体があるか否かに注意しながら用いるべきです。

表2. 病態生理の一覧

骨所見	・孤発性あるいは多発性溶骨性病変	・びまん性骨粗鬆症(骨梁減少)
骨破壊関連事象	・高カルシウム血症 ・高カルシウム尿症(尿中カルシウム増加)	・骨折 ・身長低下(椎骨圧迫骨折)
髄外(骨外)骨髄腫	軟部組織浸潤: 頭頸部(鼻咽頭等)に多い、その他、肝、腎、皮膚等	
末梢血	・貧血 ・血小板減少 ・白血球減少	・凝固異常 ・形質細胞出現 ・形質細胞白血病
血清蛋白異常	・高蛋白血症(蛋白増加) ・循環血漿量増加 ・モノクローナルな免疫グロブリン(IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 軽鎖のみ)	・Anion gapの減少(低Na血症) ・血清β2-ミクログロブリン高値 ・低アルブミン血症 ・血清IL-6・CRP高値
腎機能障害	・蛋白尿, 白血球・赤血球を認めない円柱 ・尿細管性アシドーシス(Fanconi症候群)	・尿毒症(腎不全) ・アミロイドーシス、軽鎖沈着病、腎機能障害

腎機能障害

腎機能障害は骨髄腫患者さんでよく見られる合併症です。しかしながら、これはどの患者さんにもみられるわけではありません。骨髄腫蛋白、特にBence Jones蛋白が様々な機序で腎障害を引き起こします。例えば、軽鎖沈着による尿細管障害、軽鎖由来のアミロイド沈着、Fanconi症候群と呼ばれる代謝性の尿細管障害などです。Fanconi症候群は、アミノ酸とリン酸が尿中に漏れることにより選択的に腎尿細管障害を来す症候群です。その結果として代謝性の骨病変も来します。

骨髄腫患者さんに腎機能障害を来す他の重要な因子は、カルシウムや尿酸の上昇、感染症、腎障害性の抗生剤・非ステロイド解熱鎮痛薬(NSAIDs)・診断に用いられる造影剤などの薬剤です。MRIに用いられるガドリニウム系造影剤の毒性が報告されています。腎機能障害を有する患者さんではガドリニウム系造影剤の使用について医師とよく議論する必要があります。これら様々な腎障害を来す因子を避け、腎機能を保持するためには、腎障害の可能性を自覚し、十分な水分摂取を続けることが骨髄腫患者さんには重要です。

他の臓器障害

骨髄腫細胞は骨髄内あるいは様々な組織で増殖し、様々な合併症を来します。

- **神経障害** – 骨髄腫患者さんの神経組織は、M蛋白の直接的な神経(ミエリン鞘など)への影響やアミロイド沈着などによってしばしば障害され、機能障害を来します。骨髄腫による末梢神経障害は、糖尿病などからくる神経障害、多発性硬化症やパーキンソン病などの多くの神経疾患からくる神経障害と鑑別されなければなりません。骨髄腫患者さんは易感染性であるため、神経へのウイルス感染もしばしば見られます。特に水痘帯状疱疹ウイルス(带状疱疹)、単純疱疹ウイルス(ヘルペス)、エプスタイン-バーウイルス(単核症)などがよくみられ、またサイトメガロウイルスはベル麻痺(部分的顔面神経麻痺)やほかの合併症を引き起こします。
- **形質細胞腫** – 骨及び軟部組織にできた形質細胞腫は神経、脊髄あるいは脳組織でさえ圧迫したり置き換わったりします。これらの圧迫症状はしばしば緊急状態を呈し、大量ステロイド療法や放射線治療、脳神経外科的手術を要します。
- **感染症** – 骨病変に加えて、易感染性はもしかすると骨髄腫患者さんの最も特徴的な症状かもしれません。易感染性の原因は十分には解明されていません。骨髄内に骨髄腫細胞があると、正常の抗体産生が抑制されたり(低ガンマグロブリン血症)、T細胞機能障害を起こしたり、異常に活性化した単球/マクロファージが機能障害をもたらすなど免疫が正常に機能しなくなります。いくつかの研究で、活性化されたマクロファージによって、骨髄腫は活性化され、正常の免疫グロブリン産生とT細胞機能が抑制されることが示されています。

骨髄腫患者さんはウイルスや肺炎球菌など被包化された細菌に感染しやすい状態です。しかしながら、好中球減少や大量化学療法後でカテーテル(ヒックマン・グローションカテーテルまたはPICC)が挿入されているような治療中の骨髄腫患者にはあらゆる細菌や真菌、日和見感染症が起りえます。

まとめると、骨髄腫患者における感染症のキーポイントは:

- 骨髄腫によって免疫能が低下していること。
- 骨髄内の骨髄腫や治療の影響によって白血球が減少していること。

感染症、あるいは感染症の疑いがある場合は無視してはいけません。抗生剤や抗ウイルス剤の必要性について迅速に判断することが必要です。多くの患者は迅速な対応の上で治療が受けられることを学びます。

骨髄腫の種類

骨髄腫で産生されるモノクローナル蛋白の種類は患者さんごとに様々です。もっとも多いのはIgG型で、もっともまれなのはIgE型です。表3に骨髄腫の型別の割合を示します。それぞれの型で少しずつ病状が異なります。たとえば、IgA骨髄腫では骨外病変が多く(髄外病変)、一方IgD骨髄腫では形質細胞白血病や腎障害がより多くみられます。

臨床症状

約70%の骨髄腫患者でしばしば腰部や肋骨に、強度の差はあれ疼痛を認めます。突然の激痛は骨折あるいは椎体圧迫骨折の徴候かもしれません。全身倦怠感やはっきりしない訴えはよくみられます。明らかな体重減少はまれです。

好中球減少症や低ガンマグロブリン血症(免疫抑制)は感染症の頻度を高くします。肺炎球菌肺炎は骨髄腫診断時に昔からよくみられる感染症ですが、連鎖球菌やブドウ球菌のようなほかの細菌も近年しばしば検出されます。ヘモフィリス感染症や水痘帯状疱疹ウイルス感染症もまた起こります。

高カルシウム血症は、歴史的には診断時30%の患者さんに見られ、倦怠感、口渇、嘔気をもたらします。カルシウムの増加は腎機能を増悪させます。近年、新規患者さんにおける高カルシウム血症の頻度は10～15%に低下しています。これは早期診断によるものと思われる。早期診断が困難なラテンアメリカやアジアのいくつかの地域では高カルシウム血症はいまだによくみられます。

過粘稠度症候群は骨髄腫蛋白の異常高値により引き起こされ、あざ、鼻出血、霧視、頭痛、消化管出血、眠気、そして血液と酸素を神経組織に十分に供給できないための多様な虚血性神経症状など様々な症状をもたらします。過粘稠度症候群は骨髄腫患者さんの10%未満に起こり、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症(M蛋白としてIgMを有します)の約50%に起こります。血小板減少が出血を増悪させるのと同様に、モノクローナルな蛋白が凝固因子や血小板に結合することで出血はさらに増悪します。

神経浸潤した場合には、その部位によって特異的な症状を来します。特に脊髄圧迫、髄膜炎、手根管症候群はよく見られる症状です。最初の2つは、形質細胞が腫瘍形成、ないし直接浸潤するために起こる症状ですが、手根管症候群は通常、アミロイド沈着(ベンスジョーンズ蛋白が特異的なβシート構造を形成し沈着)により起こります。

表3. モノクローナルな蛋白の種類 (%)*

	%	Total
1. 血清		
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0.01	
2. 尿(ベンスジョーンズまたは軽鎖のみ) κ型及びλ型		11%
3. 2つ以上のモノクローナルな蛋白	< 1	2%
重鎖(GまたはA)のみ	< 1	
モノクローナルな蛋白なし	1	
4. IgM(骨髄腫ではまれで、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症に特徴的)		12%
Total		100%

*本表には、MGUSやワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症が含まれます。

出典は、PruzanskiとOgryzloが1970年に発表した1,827例の集積、解析結果。

病期分類及び予後因子

骨髄腫の予後は骨髄腫細胞の数とその性質の両方によって決定されます。この性質の中には、骨髄腫細胞の増殖率、モノクローナルな蛋白の産生率、組織や臓器を障害する様々なサイトカインや化学物質の産生の有無などが含まれます。1975年、デューリー-サーモン病期分類ができました(表4)。この病期分類は骨髄腫細胞の腫瘍量(体内の骨髄腫細胞の量)を反映する主要な臨床検査によって分類されています。デューリー-サーモン分類は、患者さんの臨床的特徴をもっとも直接的に示すことができるので、世界中で使用され続けています。ステージはくすぶり型骨髄腫、ステージIIとIIIは活動性骨髄腫です。2005年、新しい病期分類が国際骨髄腫財団が支援する国際骨髄腫ワーキンググループによって作られました。北米、欧州、アジアの17施設から10,750人の未治療症候性骨髄腫患者の臨床データ及び検査データが集められました。統計的手法によって予後予測に有用な因子が抽出されました。血清β2ミクログロブリン(sβ2M)と血清アルブミン、血小板数、血清クレアチニン、年齢が生存に関する強力な予後因子とわかり、さらに解析が進められました。

表4. デューリー-サーモン病期分類

病期	定義	推定骨髄腫細胞量 ($\times 10^9/m^2$)*
ステージI (骨髄腫細胞量 少)	以下のすべてを満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン値>10g/dl ・血清カルシウム値 正常または<10.5mg/dl ・骨X線 写真で正常 (Scale 0)または孤発性骨形質細胞腫のみ ・M蛋白量が少ない IgG値<5g/dl IgA値<3g/dl 尿中軽鎖M蛋白量(電気泳動)<4g/24h 	600
ステージII (骨髄腫細胞量 中間)	Stage I にも Stage IIIにも合致しない	600~1,200
ステージIII (骨髄腫細胞量 多)	以下のうちひとつ以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン値<8.5g/dl ・血清カルシウム値>12mg/dl ・進行した溶骨性骨病変 (Scale 3) ・M蛋白量が多い IgG値>7g/dl IgA値>5g/dl, 尿中M蛋白量(電気泳動)>12g/24h 	>1,200
亜分類 (AまたはB)	<ul style="list-style-type: none"> ・ A: 腎機能比較的正常(血清クレアチニン値)<2.0mg/dl ・ B: 腎機能異常(血清クレアチニン値)>2.0mg/dl 例: Stage IA (腎機能正常・腫瘍量少) Stage IIIB(腎機能異常・腫瘍量多)	

*全身骨髄腫細胞数

表5. 国際病期分類(ISS)

病期	値
ステージ1	$\beta 2M < 3.5\text{mg/l}$ $\text{ALB} \geq 3.5\text{g/dl}$
ステージ2	$\beta 2M < 3.5\text{mg/l}$ $\text{ALB} < 3.5\text{g/dl}$ or $\beta 2M = 3.5\text{--}5.5\text{mg/l}$
ステージ3	$\beta 2M > 5.5\text{mg/l}$

$\beta 2M$ = 血清 $\beta 2$ ミクログロブリン、
 ALB = 血清アルブミン

血清 $\beta 2$ ミクログロブリンと血清アルブミンの組み合わせによって、もっとも強力でシンプル、再現性のある3群の病期分類ができました。国際病期分類は十分検証され、表5のように定められました。国際病期分類は北米や欧州、アジアでも有用であることが検証されました。若い患者でも、65歳以上の患者でも、標準的化学療法を受けた患者でも自家移植を受けた患者でも、またデューリー-サーモン病期分類と比べても有用でした。国際病期分類はシンプルで入手しやすい検査値(血清 $\beta 2$ ミクログロブリンと血清アルブミン)に基づいており、広く用いられるようになりました。

骨髄腫はさらに骨髄骨髄腫細胞fluorescence in situ hybridization (FISH)や細胞遺伝学的異常によってリスク分類されます。これらの分類は治療法の決定に重要です。高リスク疾患とは次のいずれかの遺伝学的変異を有するものとされます: FISHによる(4;14)転座、(14;16)転座、(14;20)転座、17p欠失、または有糸分裂中期の染色体検査による13番染色体の欠失や低2倍体。これらの細胞遺伝学的リスクによって治療法選択が大きく影響を受けることを知っておくことは大切です。たとえば、以前は高リスクの異常として知られていた(4;14)転座はベルケイド(ボルテゾミブ)を含む治療によって克服されました。またいくつかのレプラミドの研究によりレナリドミドを含む治療も(4;14)転座を有する患者に有用であることが示されています。IFMからの最近の報告では(14;16)転座ももはや予後予測因子ではないとしています。一方で、2015年2月の報告では早期再発においてポマリストは17p欠失を有する症例に対して有効な治療であることを示唆しています。新しい併用療法の結果に基づいて、治療選択に有用な新しくより良いリスク分類が現在検討・開発中です。

新しいリスク分類のひとつは、診断時及び再発時に骨髄腫のリスクを評価するのに用いられたマイクロアレイに基づく遺伝子発現プロファイリング(GEP)です。臨床試験においてGEPで評価された新規骨髄腫患者さんの約15%が高リスクのGEPを呈しました。このような患者さんでは完全奏効持続期間、無事故生存期間、および全生存期間が短いことが示されています。GEPは従来の細胞遺伝学的な解析(染色体分析)やFISHよりさらに洗練されたリスク因子になり得る一方、現在のところ世界中で使用できる検査とはなっておらず、限られた施設でしか検査することができません。

治療効果判定基準

国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定基準では、治療効果を分類することを推奨しています(表6)。M蛋白量の改善は臨床的な改善(骨痛の軽減や貧血の改善)と関連していなければなりません。高率にM蛋白量が減少しても、それが必ずしも長期生存につながるものではないことは心に留めておくべきです。残存病変があった場合、残存している薬剤耐性の骨髄腫細胞の性質が予後を決定します。残存している骨髄腫細胞は急速な増殖能(再発)を有しているかもしれませんが、そうでない場合もしばしばあります。もし増殖がみられない場合、「プラトー」と呼ばれる状態です。プラトーとは骨髄腫細胞は残存しているが安定した状態です。耐性骨髄腫細胞の分画は、本来それぞれの骨髄腫細胞に内在している分子学的特徴や治療前の腫瘍量・病期に基づいています。奏効した患者は、高リスクの状態から、理想的には骨髄腫が残存している徴候がないほど低リスクになるか、あるいは測定可能な残存病変を有するものの安定したプラトー状態に到達します。プラトーに到達するまでの時間は様々で、3か月から6か月(早期奏効)から、12か月から18か月(晩期奏効)程度です。(図4)

治療方法が改善すると、治療効果をできるだけ正確に評価することがより重要になってきます。部分奏効(≥ 50%改善)、最良部分奏効(≥ 90%)、完全奏効(モノクローナルな蛋白の100%減少)(表6)などに評価されますが、奏効期間とともに深い奏効を得ることが必要です。新しい併用療法で奏効率が改善するにつれて、これまで骨髄腫では到達ないし測定できなかった「微小残存病変(MRD)」や「MRD陰性」という用語を効果判定基準に加える必要が出てきました。微小病変のレベルに到達可能になっただけでなく、次世代シーケンスや、スペインのサラマンカ大学で開発された骨髄細胞で行う新しい高感度・高特異性フローサイトメトリーである次世代フローサイトメトリーを用いて正確に測定可能になりました。FDAはこの新しい8色フローサイトメトリー検査を米国の骨髄腫臨床試験で奏効の深さを測定する標準的な方法として承認しました。さらに、別の高感度な新しい検査として、非常に低レベルな疾患活動性の血液マーカーとしてヘビーライトチェーン検査を治療効果判定基準に盛り込もうと考えられています。新しいMRDが定義する国際骨髄腫ワーキンググループ治療効果判定基準および、MRDを正確に測定するための検査を定義する作業が現在進行中です。

表6. 国際骨髄腫ワーキンググループ治療効果判定基準 – 完全奏効及びその他の奏効基準

奏効分類	定義 ^a
sCR (厳格な完全奏効)	CR(完全奏効)に加えて ・遊離軽鎖(FLC)比が正常, かつ ・免疫組織化学 ^b またはフローサイトメトリーで骨髄中の単クローン性細胞が消失 ^c
CR (完全奏効)	・血清及び尿の免疫固定法が陰性, かつ ・軟部組織形質細胞腫の消失, かつ ・骨髄中の形質細胞が≤5% ^b
VGPR (最良部分奏効)	・血清及び尿の免疫固定法は陽性だが電気泳動は陰性, あるいは ・血清M蛋白が90%以上減少し, かつ24時間尿中M蛋白が100mg未満
PR (部分奏効)	・血清M蛋白が50%以上減少し, かつ24時間尿中M蛋白が90%減少または200mg未満まで減少 ・血清及び尿中でM蛋白が測定不能な場合, involved FLCとuninvolved FLCの差(dFLC)が50%以上減少 ・血清及び尿中でM蛋白やFLCが測定不能な場合, 診断時の骨髄形質細胞割合が30%以上であれば, 治療後に骨髄形質細胞が50%以上減少 上記に加え, 診断時に軟部腫瘍があればサイズが50%以上縮小
SD (安定)	CR, VGPR, PR, または病状進行(PD)のいずれにも合致しない(奏効基準として使用を推奨しない。SDはtime to progressionを評価する際に記載される)

用語: CR = complete response; FLC = free light chain; PR = partial response; SD = stable disease; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response.

a – すべての奏効判定は連続する2回判定が必要。

すべての奏効判定は放射線学的検査による骨病変の進行や新病変を問わない。
放射線学的検査はこれらの判定基準には必要としない。

b – 複数回の骨髄穿刺は不要。

c – κ/λ 比によるクローナリティの有無。 κ/λ 比の異常、最低100個以上の形質細胞の解析が必要。
 $\kappa/\lambda > 4:1$ または $< 1:2$ で異常とする。

重要な用語:

- TTP – Time To Progression: 治療開始から再発までの期間。
 - PFS – Progression-Free Survival: 寛解を維持して生存している期間。
 - PFS1 – Palumboによって定義された治療開始から1回目の再発までの期間。
 - PFS2 – 治療開始から2回目の再発までの期間。1回目・2回目の寛解期間を含む。
- *寛解は一般的に少なくとも部分奏効(PR, $\geq 50\%$ 改善)が少なくとも6か月持続することと考えられています。

治療法

MGUSや無症候性骨髄腫を除く必要があります

最も重要なことは、治療が必要かどうかを判定することです。MGUS、無症候性・くすぶり型骨髄腫の患者さん(表1参照)には、治療よりも厳重な経過観察が優先されます。近年、早期骨髄腫の免疫機能を高めることや病勢の進行を抑制できる可能性があるかどうかを判別するためにいくつかの臨床試験が行われています。

注目すべきは、下記の2つの終了した試験です。スペインのグループ(PETHEMA)は、高リスクのくすぶり型骨髄腫患者さんを、レナリドミド、デキサメタゾン投与群と無治療経過観察群に分け比較し、NCIスタディでは、高リスクのくすぶり型骨髄腫患者さんに対して、カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンを投与しました。スペインの研究では、レナリドミド+デキサメタゾン治療群が無治療群と比較して、病勢の進行を抑制し、3年生存率を有意に延長させました。2014年の米国血液学会で発表されたNCIのパイロットスタディでは、登録された12例全員が完全寛解となり、11例では微小残存病変も消失しました。これらの症例の微小残存病変陰性の期間を評価するために現在もフォローアップ中です。

2010年にECOG/SWOGの大規模試験が開始され、高リスクのくすぶり型骨髄腫患者さんを、レナリドミド投与群とプラセボ群に割り付けました。他にも高リスクのくすぶり型骨髄腫に対する多くの臨床試験がありますが、いくつかは研究的な薬剤による介入試験です。また高リスクくすぶり型骨髄腫の定義は臨床試験ごとに異なり、標準化するのが困難となっています。

IMWG (International Myeloma Working Group, 国際骨髄腫作業グループ)は、最近、骨髄腫の診断に関する最新の基準(Rajkumarら、*Lancet*)を発表しました。これは、「くすぶり型骨髄腫患者さんの中で、早期にCRAB症状を呈する、つまり症候性骨髄腫に移行する患者さん」を正確に判定するためのものです。超高リスク骨髄腫の定義は、

- 骨髄中に少なくとも60%以上の形質細胞の浸潤を認める。
- 免疫グロブリン遊離軽鎖比(M蛋白成分のFLCとM蛋白成分以外のFLCの比) >100
- MRIで2か所以上の骨髄腫病変

なぜなら、これらの定義を満たす患者さんは、80%以上が18カ月～2年以内に(活動性)骨髄腫に移行するので、これらのうちどれかひとつは、「骨髄腫診断事象」と考えられるからです。それゆえ、無症候性骨髄腫においてもこれらの基準を満たす患者さんは、早期の活動性骨髄腫であり、経過観察ではなく治療を受けるべきと考えられます。これまで無症候性骨髄腫患者さんは、少なくとも1つ以上のCRAB症状が出現するまでは経過観察すべきと考えられてきたため、これは大きなパラダイムシフト(認識の変化)であります。なぜなら、現在、臓器障害をもたらす前に、病勢の進行を抑制したり、治癒をもたらす治療手段が出来たため、早期の活動性骨髄腫に対する治療介入が必須となります。

表7. 骨髄腫治療選択

1. 寛解導入療法
2. 造血幹細胞移植を伴った大量化学療法
3. 骨髄を保持する旧来の放射線療法
4. 維持療法
5. 支持療法
<ul style="list-style-type: none"> ・疼痛治療 ・ビスホスフォネート製剤 ・成長因子 ・抗生物質 ・救急処置(例えば、透析、血漿交換、外科手術、放射線照射)
6. 薬剤抵抗性ないし不応性骨髄腫の治療
7. 新規治療法
<ul style="list-style-type: none"> ・免疫調整薬 (IMiDs) サレド(サリドマイド)、レブラミド(レナリドミド)、ポマリスト(ポマリドミド) ・認可された静注プロテアソーム阻害薬 ベルケイド(ボルテゾミブ)、カイプロリス(カルフィルゾミブ)、試験的経口プロテアソーム阻害薬、オプロゾミブ、イクザゾミブ、マリゾミブ(臨床試験中) ・ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 ファリーダック(パノビノスタット)、ロシリノスタット(ACY-1215)(臨床試験中) ・抗SLAMF7モノクローナル抗体レナリドミド/デキサメタゾンとの併用で後期臨床試験中、他の承認薬や試験的薬剤との併用試験が進行中 ・抗CD38モノクローナル抗体であるグラツムマブや臨床試験中のSAR650984 ・臨床試験中の汎がん抑制遺伝子プロモーターであるセリネキサール

M蛋白の増加や緊急性のある臨床症状、CRAB症状(表1参照)などが出現し、活動性骨髄腫に進行した際には骨髄腫の治療が推奨されます。治療介入が必要な問題には、骨破壊(骨融解もしくは骨粗鬆症)、腎機能障害、進行性の血球減少(貧血、好中球減少)、高カルシウム血症、神経障害、もしくは骨髄腫およびM蛋白による他の臓器および組織障害などが含まれます。これらの事象があれば治療を開始すべきあり、これらをCRAB症状(C: 高カルシウム血症、R: 腎機能障害、A: 貧血、B: 骨病変)としてまとめています。治療の目標は、患者さんの個々の問題点に対処することと病勢の全体的なコントロールです。治療の要約は、表7に要約しています。

治療概要

現在使用されている治療法に関しては、歴史(History section)の項をご参照ください。1962年にメルファランが最初に骨髄腫治療に導入されて以来、様々な併用化学療法が使用可能となり、また造血幹細胞移植併用(骨髄移植、末梢血幹細胞移植)と伴った大量化学療法により予後の改善がもたらされました。通常の骨髄移植や末梢血幹細胞移植の「移植」とは「救援」という意味で、大量化学療法(大抵はメルファラン)治療後により骨髄中の造血幹細胞が破壊された後に正常骨髄を輸注して救援するということです。

1980年代から1990年代において、大量メルファラン療法併用造血幹細胞移植は、骨髄腫細胞を減少させ、よりよい治療効果を達成できる数少ない治療法の1つでした。サリドマイドが、骨髄腫の治療に用いられるようになったのは1997年であり、治療選択肢が拡大していきました。内服治療のみで完全奏効を達成することも可能になりました。続いての新規化学療法として、まずベルケイド(ボルテゾミブ、2003)、続いてレブラミド(レナリドミド、2005)、カイプロリス(カルフィルゾミブ、2012)、ポマリスト(ポマリドミド、2013)、そして最も新しいのは、ファリーダック(パノビノスタット、2015)などです。新規のメカニズムを有する試研段階の薬剤としてエロツズマブ、セリネキサール、そして抗CD38モノクローナル抗体であるグラツムマブやSAR650984などは、経口プロテアソーム阻害薬同様に、有望な治療効果を示しています。すべての骨髄腫患者さんにおいて、単剤で有効なものはなく、また単剤で治療を達成できるものもありません。むしろ骨髄腫細胞に対しては、複数の抗がん剤による併用療法がより有効です。

表8. 移植非適応患者さんに対する初期治療

脆弱な患者さん:2種類の薬剤による治療

- ・レブラミド+少量デキサメタゾン (Rd)
- ・ベルケイド+少量デキサメタゾン (Vd)

Fit(耐えうる)患者さん:3種類の薬剤による治療

- ・ベルケイド/レブラミド/デキサメタゾン (VRD, RVD)
- ・減量VRD (VRD-lite)
- ・ベルケイド/サイトキサン/デキサメタゾン (VCD, CyBorD)
- ・ベルケイド/サリドマイド/デキサメタゾン (VTD)
- ・サイトキサン/サリドマイド/デキサメタゾン (CTD)
- ・ベルケイド/メルファラン/プレドニゾン (VMP)
- ・VMP ± Rd (連続投与ないし交替投与)
- ・その他

「2015年現在、最も有効な治療法は何か？」というシンプルな質問に対する答えはありません。幸運なことに、非常に深い奏効、長い奏効期間(持続期間2年以上)、そして生存期間を改善させる治療法は数多くあります。個々の患者さんに対する最善の治療法の選択は、年齢、病期、染色体異常、腎機能、合併症などの因子に従って決定します。

骨髄腫患者さんは、担当医師と治療選択について十分なディスカッションをすることが必要であることを認識しなければいけません。

移植適応外患者さんに対する治療選択

新規薬剤であるサリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブなどの導入により、初回治療は変わりつつあります。患者の脆弱性や腎機能障害・末梢神経障害・高リスク遺伝子異常の有無などにより個々の患者さん毎に初回治療は選択されるべきです。現時点では、アメリカの98%の患者さんが、少なくとも1つ以上の新規薬剤を含む寛解導入療法を受けています。最近の統計では、レブラミド/デキサメタゾン療法とベルケイドを基本とする併用療法が、初回治療としてはほぼ同程度で用いられており、サリドマイド/デキサメタゾン療法の使用率は低いです。なぜなら、次世代免疫調節薬の利便さやサリドマイドに多い血栓症、倦怠感、血球減少、末梢神経障害などの有害事象が比較的少ないからです。

2015年のNCCNガイドラインでは、移植非適応の患者さんに対しては、ベルケイド/デキサメタゾン療法がカテゴリー2Aとされ、カテゴリー1としては、レナリドミド/少量デキサメタゾン (Rd) 療法、メルファラン/プレドニン/ベルケイド療法、メルファラン/プレドニン/レブラミド療法やメルファラン/プレドニン/サリドマイド療法などが挙げられています。2013年にIFMから、Rd療法を骨髄腫が進行するまで継続する群と、Rd療法を18回施行する群と、MPT (メルファラン、プレドニン、サリドマイド) 療法を施行する群を比較したFIRST試験の結果が論文報告されています。この論文では、Rd継続療法が、Rd療法18回群やMPT療法群に比し優れているだけでなく、移植非適応の初発骨髄腫患者さんに対するメルファランを用いた化学療法に対する疑問も提示されています。

国際骨髄腫ワーキンググループが提唱しているコンセンサスとして、移植非適応の患者さんに対しての管理、治療、支持療法を提示しています (Palumbo A, JCO 13 Jan 2014)。この中では、高齢者や脆弱な患者さんに対しては、脆弱性のレベルに応じた治療をすべきとされています。そして終わりに、Antonio Palumbo医師がとイタリアのトリノにある彼のチームは、合併症、認知機能、全身状態に応じた高齢者評価様式を開発しました (Palumbo A. et al. *Blood* 2015)。その様式では、高齢骨髄腫患者さんの死亡率や毒性リスクを予測することができ、適切な治療法の選択が可能です。このガイドラインでは、高齢脆弱患者さんに好ましい治療としては、2薬剤による化学療法(ベルケイド/デキサメタゾン、レナリドミド/デキサメタゾン)が、新規の移植非適応でfit(耐えうる)の患者さんは、RVDもしくはその変法である減量VRDやCyBorD (シクロフォスファミド、ボルテゾ

ミズ、デキサメタゾン)、そしてアメリカ以外で行われているCTD (シクロフォスファミド、サリドマイド、デキサメタゾン)やVMP (ベルケイド、メルファラン、プレドニン)などの3薬剤の化学療法が推奨されます(表8参照)。

2014年の米国血液学会で、サラマンカグループのMateos先生は、移植非適応患者さんにVMP療法を9回施行後にRd療法を9回施行する群と、VMP療法とRd療法を交互にそれぞれ9回施行する群を比較し、同等の成績であったことを報告しました。

幹細胞採取が予定される場合

移植適応患者さんに対する基本的な注意点としては、メルファランを含む寛解導入療法を避けることです。なぜならメルファランは骨髄に傷害を与えるからです。70歳以上の高齢者に対して、幹細胞移植は絶対的な非適応ではありません。自家移植が適切かどうかは、脆弱性、遺伝学的危険因子、家族の考え、個人の好みなどをよく考慮した個々の患者さん毎に検討されるべきです。

自家移植が、初回治療として行うべきか、または初回ないし初回以降の再発時に行うべきかは未解決の問題です。我々は、この質問に対する回答に関して、2015-2016年にかけて行われている3つの臨床第Ⅲ相試験の結果を待っています。最近、IFMによる臨床第Ⅱ相試験(VRDによる寛解導入療法後に自家移植併用大量化学療法を施行し、VRDによる地固め療法、そして1年間のレナリドミド維持療法)では、移植後にVRD療法終了時点より深い奏効を20%増加させました(Roussel Mら, JCO2014)。この結果や他の初回治療としての自家移植の成績から、臨床第Ⅲ相試験の結果を待ってはいるものの、移植適応患者さんに対しては初回治療で自家移植併用大量化学療法を施行することが妥当であると考えられます。

幹細胞採取前や幹細胞移植前の初回ないし寛解導入療法は、この20年間で大きく進歩し、変化してきました。かつての標準的寛解導入療法は、副作用ができるだけ少なく、より有効な併用療法に取って代わられました。NCCNよりカテゴリー1で推奨されている移植適応患者さんに対する初回化学療法は、ベルケイド/デキサメタゾン(VD)、ベルケイド/ドキシソルビシン/デキサメタゾン(PAD)、ベルケイド/サリドマイド/デキサメタゾン(VTD)、レナリドミド/デキサメタゾン(Rd)などです。レブラミド/デキサメタゾン療法後の幹細胞採取の場合には、G-CSF単剤ではなく、G-CSFとシクロフォスファミドないしプレリキサフォルを併用する必要があります。サイクロフォスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾン(CyBorD)、ベルケイド/レナリドミド/デキサメタゾン、そしてカルフィルゾミブ/レブラミド/デキサメタゾン(CRD)はすべてカテゴリー2Aに相当し、その他の併用療法であるデキサメタゾン単剤、ドキシソル/ビソクリスチン/デキサメタゾン(DVD)、そしてサリドマイド/デキサメタゾン(TD)などはカテゴリー2Bに相当します。2015年のコンセンサスとしては、自家移植前の寛解導入療法としては、3薬剤による併用療法が推奨されています。

数多くある寛解導入療法の注意点

3剤併用療法は、治療効果が早く現れ、また高い奏効率をもたらします。レナリドミドとデキサメタゾンを含む治療は、血栓症(深部静脈血栓症)の危険性を高めるため、アスピリン予防内服や他の抗凝固剤による治療が必要となります。末梢神経障害は、サリドマイドやベルケイドを含む治療の際に見られます。カルニチンやグルタミンなどのアミノ酸、ビタミンB6、B12などのサプリメントは、神経保護作用をもたらすかもしれませんが、ボルテゾミブ関連神経障害のリスクを持つ骨髄腫患者さんを見定める新しいmRNA検査が開発され、開始前の治療法選択に役立つかもしれません。ベルケイドは、静脈投与よりも皮下投与することで、末梢神経障害の発症頻度が著名に減

表9. 移植適応患者さんに対する導入療法

ベルケイドを基本とした3剤併用療法

- ・VCD(CyBorD)(ベルケイド、サイトキサン、デキサメタゾン)
- ・VRD(RVD)(ベルケイド、レブラミド、デキサメタゾン)
- ・VTD(ベルケイド、サリドマイド、デキサメタゾン)
- ・PAD(ベルケイド、アドリアマイシン、デキサメタゾン)

カイプロリスを基本とした3剤併用療法

- ・KCD(カイプロリス、サイトキサン、デキサメタゾン)
- ・KRD(カイプロリス、レブラミド、デキサメタゾン)
- ・KTD(カイプロリス、サリドマイド、デキサメタゾン)
- ・その他

少することが分かっています。ベルケイドは、帯状疱疹感染症を誘発するため、ベルケイドを投与中の患者さんは、抗ウイルス剤の予防内服を受けるべきです。

IFMの臨床第II相試験において、移植適応患者さんは、VRD療法による寛解導入療法を受け、自家移植、VRDによる地固め療法、さらに1年間のレナリドミド維持療法を受けており、これは将来の新たな標準治療を示唆

しています。この臨床研究終了後にフローサイトメトリーによる微小残存病変は、68%の症例で陰性となっています。発表されたフォローアップ期間39カ月の時点で、全生存率は100%で、微小残存病変陰性の患者さんでは再発例はありませんでした。これらのデータは、現在進行中のIFM/Dana-Farberの臨床第III相試験の前試験であり、この最終結果が待たれます。

個々の患者さんに最も適した治療を選択することは難題です。医師は、治療後の早期に発症する有害事象、奏効率、寛解の持続期間、深部静脈血栓症や末梢神経障害の危険性、簡便さ、そして経済性を考慮しないとはいけません。高リスクの遺伝子異常や腎障害を持つ患者さんでは、ベルケイドを含む併用療法がより選択されるでしょう。賛否両論についてオープンな会議で討論することが重要です。

移植

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

- 自家移植の役割はこれまで幅広く議論されてきましたが、初回治療で行うか、再発時やサルベージ療法として行うかは未だ検討すべき事項です。
- 自家移植併用大量化学療法は、骨髄腫患者さんの奏効率と生存期間を改善しました。しかし、治癒には至りません。新規薬剤による多剤併用化学療法と自家移植を組み合わせることによって、ある骨髄腫患者さんの一群(good risk)では生存期間を延長させ、機能的な治癒(4年以上の完全寛解)をもたらすと発表している研究者たちもいます。
- 初回治療としての自家移植併用大量化学療法による完全寛解達成率は90%以上であり、無進行期間は4年以上に延長されています。
- 自家移植を組み込んだ治療に更なる利点があるかどうか、また初回治療として自家移植を施行すべきか再発してから施行すべきかに関しては、現在検討中であり、来年に判明する3つの臨床試験の結果が期待されます。
- 合併症と死亡率—近年のG-CSF導入や抗菌剤・支持療法の発達もあり、大量化学療法に伴う治療関連死は非常に低くなりました(5%未満)。多くの施設では、移植前処置として大量メルファラン(200 mg/m²)の静脈投与が行われています。

最近の推奨

自家移植併用大量化学療法は、新規の移植適応症候性骨髄腫患者さんに対する初期治療として推奨されるべきです。

- 標準的な移植前処置はメルファラン200 mg/m²であり、全身照射は推奨されません。
- 幹細胞純化は推奨されません。なぜなら、高額であり、付加的臨床効果が乏しいからです。
- 幹細胞採取源は、骨髄よりも末梢血が推奨されます。なぜなら、採取が簡単で、より速い早期の生着が望めるからです。
- 移植前の化学療法については、前述しました。

初回再発における自家移植の意義

自家移植を行うことを決める際に、再発するまで待つという見解もあります。2つのフランスのランダム化臨床試験とMayo Clinicの後方視的解析によると、再発時まで待って自家移植しても全生存

表10. 最も一般的に用いられる化学療法薬

薬剤一般名	商品名	解説
旧来の薬剤		
メルファラン (M)	アルケラン (経口ないし静注)	最適な薬剤のひとつ。
シクロホスファミド (C又はCy)	サイトキサン (経口ないし静注)	効果はMと同等で、消化器症状は強いが、幹細胞障害は少ない。
プレドニゾン (P)	プレドニゾン (通常は経口)	直接効果あり。M, C, Bとの併用が有効。骨髄抑制がない。
デキサメタゾン (D)	デカドロン (経口ないし静注)	Pと同様であるが、効果は強い。副作用も多い。
新規薬剤		
リポゾーマルドキソルピシン	ドキシル (静注)	他剤との併用で著効する。Aより副作用は少ない。
ボルテゾミブ (B,V,P)	ベルケイド (静注ないし皮下注)	直接効果あり。単独ないし併用で使用。
サリドマイド (T)	タロミッド(日本ではサレド) (経口)	直接効果あり。Dや他の薬剤との併用で認可(米国)。
レナリドミド (R,L)	レプラミド (経口)	直接効果あり。Dや他の薬剤との併用で認可(米国)。
カルフィルゾミブ	カイプロリス(静注)	直接効果あり。単独ないし併用で使用。
ポマリドミド	ポマリスト(経口)	直接効果あり。単独ないし併用で使用。
パノピノスタット	ファリーダック(経口)	BとDとの併用で認可(米国)

期間の短縮はありませんでした。しかし、これらの研究では、免疫調節薬やとプロテアソーム阻害薬の併用などの強力な寛解導入療法は施行されていません。米国とフランスの大規模ランダム化臨床試験では、初回治療としてVRD療法とVRD療法に自家移植併用大量化学療法を行った2群とで比較しており、結果は前述したようにまだ発表されていませんが、この試験結果は、新規薬剤を用いた後に地固め療法として自家移植を行うことに意義があるかどうかを判別するに手助けになると思われます。QoLは十分考慮されなければなりません。一方で、もし移植療法が最初に計画されなかった場合、毒性や有害事象などを考慮した上で、維持療法も含めた一般的な化学療法が必要となります。一方で、患者さんの意思で移植を延期することも選択の一つです。

後に使用するための幹細胞採取と保存

通常幹細胞は直ちに使用しますが、使用計画を立てずに幹細胞を採取することは多くの施設で認められません。これは、治療計画の優先度、幹細胞採取と保存にかかる費用や利便性、およびその他の多くの要因のためです。それにもかかわらず、多くの患者さんは、すぐに自家移植併用大量化学療法を受けることを望んでいなくても幹細胞採取を希望します。

表 11. 大量化学療法

移植のタイプ	利点	欠点
単回自家移植	<ul style="list-style-type: none"> ・50%以上の奏効率 ・全生存期間の延長効果あり。血清Sβ2M高値例に有効。 ・寛解や治癒を目指す。 ・新たな移植前処置で完全奏効が得られる可能性あり。 	<ul style="list-style-type: none"> ・再発様式が標準量化学療法と同じ。 ・副作用が強く、高価。 ・治療前に移植が有効な症例であるか否か決定できない。 ・維持療法が未だ必要で、推奨される。
2回自家移植	<ul style="list-style-type: none"> ・2002年にアップデートされたフランスの報告より、CRやVGPR以下の症例に有効。 ・優れた成績（本文参照） 	<ul style="list-style-type: none"> ・1回と2回移植の位置づけが不明。 ・1回移植に比し、副作用が強く、高価。 ・1回目の移植でCRやVGPRを達成した症例には有用でない。
通常の間種移植	<ul style="list-style-type: none"> ・移植する幹細胞に骨髓腫細胞の混入が無い。 ・移植片対骨髓腫効果が寛解期間を延長する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・HLA一致ドナーであっても、早期の合併症が優位に多く、死亡率も20～30%と高い。 ・合併症を起こすリスクを予測できない。 ・適応年齢が55歳未満。 ・自家移植に比し、副作用が強く、高価。
ミニ同種移植	<ul style="list-style-type: none"> ・より毒性の低い同種移植。 ・移植前処置が比較的認容性がある。 ・抗骨髓腫免疫効果が期待できる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・移植前処置に抗骨髓腫薬が投与されない。 ・GVHDが起こる。 ・有効性がまだ明らかでない。 ・早期死亡率が17%。 ・臨床試験の範疇以外では、行うべきでない。
一卵性双生児間の同種移植	<ul style="list-style-type: none"> ・移植する幹細胞に骨髓腫細胞の混入が無い。 ・通常の間種移植より危険ではない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・移植片対骨髓腫効果が期待できない。 ・55歳未満の一卵性双生児が必要。

最近の推奨

- 将来使用するための幹細胞採取・保存は、個々の症例で検討した上で推奨されます。
- 幹細胞を保存しておき後に使用するの、医学的かつ科学的根拠があります。
- 遅れて移植するのも実行可能な治療選択です。
- 再発時の2回目の自家移植は実行可能な治療選択であり、特に2年以上の奏効期間があれば選択されます(「2回移植の項を参照」)。

2回/タンDEM自家移植の役割

- 現時点において、2回/タンDEM移植と1回自家移植との比較で、自家移植を追加することによる利益は明らかではありません。
- 最初からタンDEM移植を施行した時の治療成績は良好です(アーカンソー大学におけるTotal Therapy 1, 2, 3, 4, 5)。生存期間中央値は68か月であり、いくつかのサブグループではもう少し長い生存期間が得られています。Total Therapy3では、ベルケイドと併用することにより、高齢者、高LDH血症、染色体異常、進行期などの高リスク患者さんにおいても速い奏効と奏効率の上昇が得られています。
- フランスのランダム化試験を含む比較試験では、あるサブグループの患者さん(1回目の移植で最良部分奏効や完全奏効に到達していない)では、2回/タンDEM移植の有効性が認められました。

最近の推奨

- 現時点において、あらかじめタンDEM移植を予定するのは臨床試験としてであり、この治療の専門施設において行われるべきです。2回目の移植は、1回目の自家移植で最良部分奏効に到達していない症例に行われるべきです。
- 2回目の移植は、1回目の移植によく反応し、2年以上経過してから再発した患者さんに有効であり、実行可能な選択肢です。
- もし可能であれば、2回目や追加の移植のために幹細胞を保存しておくことは推奨されます。

同種移植の役割

- この20年間での医療の進歩にもかかわらず、HLA完全一致のドナーが存在しても骨髄破壊的同種移植は、骨髄腫治療において高リスクです。治療関連の合併頻度や死亡率は高いです。移植経験の最も多い施設において、最も良い状況で移植しても、治療関連死は少なくとも15~20%です。他の施設では、20~30%以上の死亡率がしばしば報告されています。呼吸器関連の合併症が骨髄腫患者さんにおいて最も重篤です。
- 同種移植の重要な利点は、骨髄腫細胞が含まれない幹細胞が使用できることと、移植片対骨髄腫効果(GVM)が期待できることです。しかし、これらの良い要素があっても治癒は稀です。長期的に経過観察すると、年間約7%の再発が続きます。移植片対宿主病(GVHD)は現実的な問題であり、治療が必要であり、QoLを低下させます。
- 移植片対骨髄腫効果(GVM)はドナーのリンパ球輸注により増強し、ある患者さんにおいては臨床的に有効なことがあります。
- 710名の患者を骨髄非破壊的同種移植(ミニ移植)とタンDEM自家移植に割り付けた臨床試験の結果が、2010年の米骨血液学会で報告されました(Krishnanら)。残念なことに、ミニ移植を最初からタンDEM移植の一部として導入することは、危険性を増やすのみで、生存期間の延長は認められませんでした。それゆえ、ミニ移植は、もはや推奨されません。

最近の推奨

- HLA完全一致の同種移植は、初回の治療として推奨されません。なぜならリスクが非常に高いからです。
- ミニ移植は、臨床試験としての設定のみに推奨されます。高リスクの患者さんの初期治療における同種移植には、関心が増えています。
- 一卵性双生児間の移植は稀ですが、安全かつ良好な結果が期待され、もしドナーが一卵性双生児である場合には、同種移植が推奨されます。

放射線療法

放射線療法は、多発性骨髄腫の重要な治療法のひとつです。

骨破壊や激しい痛み、かつ/または神経あるいは脊髄の圧迫のような重篤な局所症状のある患者さんに対しては、局所の放射線治療は非常に効果的な場合があります。最も大きな問題点は、照射野内の正常な骨髄幹細胞が回復不能なダメージを受けることです。正常骨髄が多く含まれるような広い照射野を設定することは避けるべきです。全般的な病勢をコントロールするには全身化学療法を用い、局所照射は特別な問題を抱える場所のみに行う、というのが一般的な治療戦略です。

維持療法

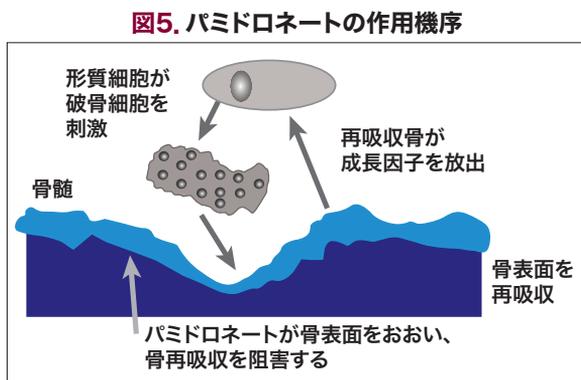
免疫調節薬(IMiDs) – 2012年、3つのプラセボ(偽薬)を対照群とした無作為化試験で、レナリドミド維持療法群では有意に無増悪生存期間が延長したと報告されました。レナリドミドは、この3つの報告の内の2つでは移植後の維持療法として、他の1つでは通常のリポソームメルフラン療法/自家移植後にSD (stable disease: 安定状態) 以上の効果が得られた患者さんに10mg/日で28日中21日投与することにより、無増悪生存期間が2倍に延長したとの結論が出されました。同試験の追跡調査によると、レブラミドによる維持療法は全生存期間も延長させることが示されました。IFM試験(Attalら)では、レブラミドを自家移植後の地固め療法として投与し、その後低用量で維持療法として用いることで、無増悪生存期間を有意に延長させることができましたが、全生存期間には影響を与えないことが示されました。

レブラミドにより二次発がんのリスク(危険)は増加しますが、レブラミドによる維持療法の有用性が勝ります。Palumboによるイタリアのグループの追跡調査によると、レブラミド単剤では二次発がんのリスク増加はみられないものの、骨髄障害をきたしうるメルフランとレブリミドの2剤の併用では増加すると報告されています。レブリミド維持療法の長期追跡調査の結果や、他の認可された薬剤や未認可の薬剤による維持療法の臨床試験の結果が待たれます。

ベルケイド – ベルケイド・アドリマイシン・デキサメタゾン(PAD)+ベルケイド維持療法と、ピンクリスチン・アドリマイシン・デキサメタゾン(VAD)+サリドマイド維持療法とを比較したHOVON/GMMG 第III相試験の結果が、2012年8月に発表されました。ベルケイドは無増悪生存期間と全生存期間を有意に延長したのに加え、隔週投与として用いられた維持療法は忍容性があり、さらに奏効率もあげました。初回の報告では、予後不良因子であるFISH遺伝子検査での17p欠損の患者さんにおける有効性も示されました。

支持療法

ビスホスホネート製剤 – ビスホスホネートは多発性骨髄腫の患者の障害された骨表面に結合する薬物です。結合することにより骨破壊の進行を抑制し、骨を修復し、骨密度と骨強度の回復を促すことができます。無作為試験では、ビスホスホネートのパミドロロン酸(アレディア)が化学療法の有効であった患者さんでは特に有益であることが示されました。2013年に発表されたIMWGの骨髄腫関連骨病変の治療指針では、初回の骨髄腫治療を受けているすべての患者さんで、通常の骨レントゲン写真で骨病変があるなしに関わらず、ビスホスホネート治療を考慮すべきとしています。他のビスホスホネート製剤としては、ヨーロッパで多発性骨髄腫の骨病変に経口薬として使用されているクロドロロン酸(ボネフォス)や、米国とヨーロッパで高カルシウム血症と骨病変に認可されているゾレドロロン酸(ゾメタ)があります。多発性骨髄腫関連の骨喪失を予防するための新しい治療薬として、RANKリガンドに対するモノクローナル抗体であるデノスマブ、抗DKKIモノクローナル抗体であるBHQ880、骨形成を促す複合蛋白であるソタテルセプトの臨床試験が行われています。



2010年の米国血液学会において、MRC Myeloma IX試験(Morganら)の中で、ゾレドロロン酸対クロドロロン酸の比較試験が行われ、ゾレドロロン酸は骨関連現象(SRE)の予防に有効であっただけでなく、SRE減少とは関係なく生存期間も延長し、ゾレドロロン酸には抗骨髄腫作用があることが発表されました。

ビスホスホネートの長期使用に関し、いくつかの懸念が持ち上がっています。このうちの二つ、腎障害および顎骨壊死(ONJ)に関しては、他のIMFの教育資料(*Myeloma Minute*, *Myeloma Today*, *Understanding Bisphosphonate Therapy*)に詳細に記載してあります。いずれも幸い比較的良好ですが、この副作用を知っていることが予防につながるため重要です。腎機能は、とりわけゾメタを投与している時は定期的に検査すべきです(毎回投与前に、特に血清クレアチンを測定する)。血清クレアチンが0.5から1.0mg/dlに上昇した場合は、アレディアあるいはゾメタの投与量や投与スケジュールの調整が必要です。ゾメタの最も簡単な調整法は点滴時間を15分から30-45分に延長することで、これにより腎機能障害の危険性を減らすことができます。

米国口腔内科学会のビスホスホネート関連ONJ(BONJ)に関する公式見解(position paper)が米国歯科医師会誌に最初に掲載されたのは2005年12月で、以後数回にわたり改訂され、最新のものは「薬物治療関連顎骨壊死-2014年版」です。第一に推奨されることは、定期的に歯科検診して薬物治療関連顎骨壊死を予防することです。もし何らかの問題があれば、熟練医(例:口腔外科医)へのコンサルト(相談)を強くお勧めします。大がかりな顎の手術はコンサルトするまでは控えるべきです。抜歯も同様にコンサルト後が終わるまで待機するべきです。感染のため抗生剤治療が必要となることもあります。最近ではビスホスホネート治療開始前後の歯科衛生に対する問題意識と注意の高まりによって、ONJの頻度が劇的に減少しています。

しかしながらビスホスホネートの長期使用に伴い、新たな問題が出現しています。非定型大腿骨骨折(転子下)はまれなのですが、5年以上のビスホスホネート治療と本症に関連があると報告さ

れています。2010年10月、アメリカ食品医薬品局(FDA)はすべてのビスホスホネート製剤の「注意と勧告」欄に大腿骨転子下骨折を追加しました。最近、経口ビスホスホネート製剤と食道がんとの関連について2本の論文で議論されました。同一のデータベースを用いて、一方の研究グループ(Cardwellら)では関連をみとめず、他方のグループ(Greenら)では、ビスホスホネート製剤投与群で発症リスクの上昇を報告しています。これらの結果はさらに詳しく調査する必要があります。

IMWGの2013年指針では、完全奏効(CR: complete response)あるいは非常に良い部分奏効(VGPR: very good partial response)になった患者においては、ビスホスホネートの最適な治療期間は明らかではなく、ビスホスホネートは最低12か月から24か月継続し、それ以後は医師の判断にゆだねる、としています。活動期の患者さんや、治療効果が得られていない患者さんや、2年以上重篤な骨病変が続いている患者さんでは、ビスホスホネート製剤の投与を3か月毎まで減らしてもよいとしています。米国臨床腫瘍学会(ASCO)(Kyleら、JCO 2007)による多発性骨髄腫におけるビスホスホネート製剤の役割に関する最新のガイドラインによると、ビスホスホネート製剤による治療は2年間継続し、現病が治療に反応、あるいは安定している患者さんにおいては中止を考慮するのが望ましく、その継続投与は医師の判断によるべきである、としています。

抗生剤 – 感染症は多発性骨髄腫患者さんにおいてしばしばみられ、かつ繰り返して起こる合併症です。感染症対策は入念に検討する必要があります。もし活動性のある感染が疑われた場合には、早急に抗生剤治療が開始されるべきです。反復する感染症に対して予防的に抗生剤を使用すべきか否かについては、いまだに意見が統一されていません。2010年のアメリカ血液学会で発表された比較試験(URCC/ECOG Vesoleら)では、「予防的な抗生剤治療は、重篤な感染症(>グレード3かつ/または入院を要するもの)の発生率を低下させず、また初回治療開始後2か月間の感染症の発生率も低下させなかった」と結論づけています。発表者らはこの臨床試験の結果に基づき、初回治療開始後2か月間は必須ではなく、症例により検討すべきと提唱しています。予防的に抗生剤を投与することにより、抗生剤に対する耐性を増す可能性がある一方で、反復する感染症の危険性を減らすことができるとも考えられます。急性で重篤な反復感染症の場合、高用量ガンマグロブリンの投与が必要のこともあります。感染症を治すために白血球数を増加させる目的で、GM-CSF(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)が有用なこともあります。G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)あるいはGM-CSFは、骨髄移植あるいは幹細胞移植のあとの回復期に有効です。また、G-CSFとGM-CSFは、幹細胞採取時にも用いられます。

抗ウイルス薬 – ベルケイドの治療を受けている多発性骨髄腫患者さん(ほかの悪性腫瘍ではみられない)の一部では、帯状疱疹の発症率の増加が指摘されています。**従ってベルケイド治療を行う場合には、予防的に抗ウイルス薬を投与することを考慮するべきです。**第二世代プロテアソーム阻害剤であるカーフィルゾミブを投与されている患者さんについても、同様に予防的抗ウイルス薬投与が推奨されます。帯状疱疹のワクチン(Zostavax®)は生ウイルスを含んでおり、免疫抑制状態では大きなリスクとなりうるため、多発性骨髄腫患者に対する接種は禁忌です。

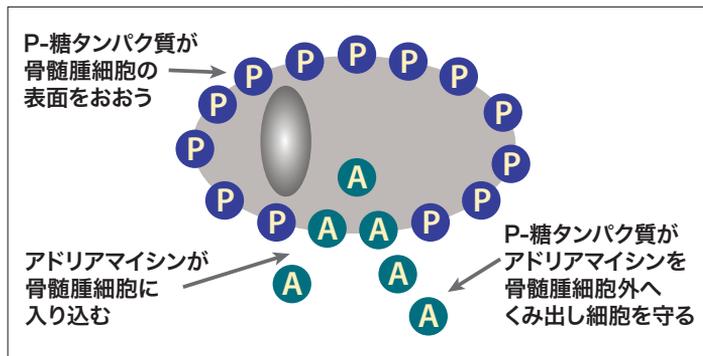
再発あるいは難治例の治療

病態生理学の項に記載されているように、多発性骨髄腫では1～3年の寛解のあとに再発してしまうことが大きな問題です。維持療法が初回の寛解期間を延長させるのに有効ですが、必ず再発するので再導入療法が必要となります。以下に再発時の一般的な治療戦略について述べます。

寛解が6か月～1年間続いたあとの最初の再発であれば、第一の戦略は初回導入療法を再度試みることです。NCCNガイドラインによると、「初回治療の終了後6か月以上経過してからの再発の

場合、初回治療と同じレジメンで治療してもよい」となっています。初回導入療法と同じ治療を行うことにより、約50%の患者さんで2回目の寛解に得ることができます。これは特に初回導入治療のあと、1年間以上寛解を維持できた患者さんにおいて明らかです。例えばレブラミド/低用量デキサメタゾン(Rd)による治療を受け、2年間寛解状態にあった患者さんでは、再度Rd療法を受けることができます。寛解が6か月以下しか継続しなかった場合は、一般的には他の治療法が必要です。また、初回導入に使われた治療がその後2回目、3回目と繰り返し行われた後に再発した場合にも同様です。この場合、レジメンに第三の薬剤を加えてみるのも重要な選択肢の一つです(図6参照)。

図6. 多剤耐性(MDR)骨髄腫細胞



再発例に対するベルケイド(ボルテゾミブ) – ベルケイドは再発例に対する多剤併用療法(VR,VRD,VCDなど)の中心薬剤として重要な役割を果たしています。2014年8月には、国際共同第II相RETRIEVE試験の結果に基づき、米国では、ベルケイド治療に反応し、かつベルケイド治療終了後6か月以上経過して再発した成人多発性骨髄腫患者さんに対して、同薬剤が承認されました。

再発例に対するカイプロリス(カルフィルゾミブ) – カイプロリスは単剤あるいは多剤併用療法の中心薬剤として、再発例に対する臨床試験でその有効性が検証されてきました。この薬剤は2012年のアメリカ血液学会で、KCyD、KRD、KTD、KCyTDといった多剤併用療法において、その安全性と有効性が示されました。再発多発骨髄腫に対するカイプロリス/レブラミド/デキサメタゾン(KRD)群とレブラミド/デキサメタゾン(RD)群の効果を比較したASPIRE試験で、KRD群の成績がRD群に比べて良かった、という最終結果が2014年のアメリカ血液学会で発表されました。ENDEAVOR試験では、既に1~3レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者さんに対するカイプロリス/デキサメタゾン群とベルケイド/デキサメタゾン群の効果が比較されました。2015年3月に発表された初期の結果では、カイプロリス/デキサメタゾン群は、ベルケイド/デキサメタゾン群に比し、無増悪生存期間が2倍であったことが示されました(18.7か月対9.4か月)。この試験の最終結果および他のカイプロリスの進行中の試験の結果によって、ENDEAVOR試験では、カイプロリスが認可されている以上の量が用いられていることや、ベルケイド治療をすでに受けていた患者の数が上記の結果に影響を与えたか否かを見極める必要があります。再発/難治性多発性骨髄腫に対するカイプロリス/ポマリスト/デキサメタゾンの臨床試験の結果は現時点ではまだ公表されていませんが、途中結果では、多くの前治療歴を有する患者さんにおいて全奏功割合は75%、無増悪生存期間は17か月を超えています。

ポマリストは再発例に対する多剤併用療法の臨床試験でその有用性が示されています(PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD)。IFMからの有望な報告が、2015年2月に*Blood*誌に掲載されました。それによると、高リスク染色体異常17p欠損かつ/または(4;14)転座を有する早期再発/治療抵抗性骨髄腫患者さんでは、ポマリスト/少量デキサメタゾン治療により、無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられました。

表12. 治療に対する反応をモニターするために必要な検査

血液検査	<ul style="list-style-type: none"> ・一般血算 ・生化学検査 ・肝機能検査 ・骨髄腫タンパク測定(血清タンパク分画および免疫グロブリン定量) ・血清遊離L鎖測定 (Freelite®) ・重/軽鎖測定 (Hevlyte®) ・血清β2ミクログロブリン ・C反応タンパク(CRP) ・末梢ラベリングインデックス(LI) ・血清エリスロポエチン値
尿検査	<ul style="list-style-type: none"> ・一般尿検査 ・24時間蓄尿による尿蛋白、尿蛋白分画、尿免疫電気泳動 ・24時間蓄尿によるクレアチンクリアランス(血清クレアチニン高値の場合)
骨評価	<ul style="list-style-type: none"> ・全身骨X線 ・MRI/CT(特別な問題のある症例に応じて) ・全身FDG/PET(病状が不明の場合) ・骨密度検査(DEXAスキャン) 治療前の評価として、ビスホスホネートの有用性評価のため
骨髄検査	<ul style="list-style-type: none"> ・穿刺と生検 診断と定期的チェックのため ・予後評価目的での染色体分析やFISH検査(染色体数、転座、欠失一例FISH13q-, t[4:14], 1q21等)
その他検査 (特殊な場合のみ)	<ul style="list-style-type: none"> ・アミロイドーシス ・神経障害 ・腎臓・感染合併症

他の選択肢 – 再発例あるいは難治例に対しては、単剤或多剤併用化学療法のプロトコールが多数存在するという点を念頭においておくことが重要です。それぞれの患者さんの抱える問題毎に、それに対応する様々な治療介入を選択することが可能です。例えば、もし1~2か所の骨病変という形で再発した場合、その部位への放射線照射が十分な対処法であるかもしれません。もし全身的な再発がおきた場合には、デキサメタゾン単剤による治療が病勢をコントロールするのに大変有効な手段であることがあります。デキサメタゾンは、経口薬であることと、脱毛や血球減少といった大きな副作用をきたさないという点で有用な薬剤です。

造血幹細胞移植を伴った大量療法後の再発は、多くの場合、他の標準的な治療後の再発と似た経過をたどることが多いという事は重要なポイントです。骨髄移植後の再発であっても、2回目もしくは3回目の寛解に至ることは可能です。2回目の造血幹細胞移植を伴った大量療法が他の治療法と比べてより有効であるかについては、現時点では明らかではなく、どの治療を選択するかは、患者さんごとに検討されるべきです。

第二世代プロテアソーム阻害薬、第三世代IMiD、モノクローナル抗体、分子標的治療薬、既存/新規薬剤の新しい組み合わせ、といった多発性骨髄腫の新しい治療が次々と開発されているという現状では、再発患者さんにとって臨床試験への参加も一つの選択肢になりえます。

表13. 臨床試験の各相

第一相	患者に対する投与量、安全性、毒性を評価するための初期段階の試験
第二相	選択された投与量とスケジュールによる治療が効果的かを評価するための次段階の試験
第三相	新規治療と既存治療を比較し、新規治療が優位かを検討するための試験
第四相	費用対効果、生活の質に対する影響、その他の指標を評価するための試験で、通常FDAによる認可のあとに行われる

多発性骨髄腫においては、あらゆる面からの支持療法が大変重要です。最初に診断された時には、透析、血漿交換、手術、神経・脊髄・重要臓器への圧迫を軽減するための放射線治療を含む緊急の治療が必要になることがあります。痛みの管理は多発性骨髄腫患者の初期治療において不可欠です。これは病勢が落ち着くまでは達成するのが難しい可能性があります。様々な新規薬剤や対処方がある中で、激しい痛みをがまんしなくてはならない理由はありません。患者さんや医師は薬物依存を懸念し、しっかり痛みを抑えることに消極的になってしまうことがあります。痛みのコントロールは常に最優先すべき事項です。そえぎやコルセットを装着すると、脊椎などを安定化させることにより、動きや痛みを減らすことができます。適度な運動は骨の強度と可動性を回復させ、全般的な痛みを軽減させるために重要です。

新たな治療法

ほとんどの新しい治療は臨床試験において受けることが可能です。臨床試験の各相についての説明を表13に示しました。経口プロテアソーム阻害薬、モノクローナル抗体、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬、腫瘍制御遺伝子刺激薬、化学療法剤、そして多発性骨髄腫に特異的な経路を標的とした薬剤といった、多様な薬剤が現在臨床試験中です。患者さんは参加できるような新しい臨床試験がないか、医師に確認することが勧められます。IMFへの質問等があれば、電子メール TheIMF@myeloma.org、米国内あるいはカナダからであれば通話無料 800-452-2873、他の地域からであれば +1-818-487-7455 にて受け付けています。Myeloma MatrixはIMFの機関紙であり、現在多発性骨髄腫の臨床試験で用いられている薬剤が全て記載されています。印刷したものは定期的に更新されますが、IMFウェブサイトの myeloma.org では随時更新されています。新規治療法をまとめたものはアメリカ血液学会 (ASH)、アメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO)、ヨーロッパ血液学会 (EHA)、国際骨髄腫作業部会 (IMWG) でのIMFリポートとして発表しています。これらは、myeloma.org あるいはIMFに電話連絡することで手に入れることができます。

文献

文献は形式的な脚注としてではなく、本書の各項の基礎的資料として記載しています。各項内では、文献はアルファベット順に記載してあります。

General

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.

- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

History

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellios GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellios GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiology

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Bone disease

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.

- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Hematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirrmester H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002.29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Anemia

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Clinical symptoms

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Chromosomes

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

MGUS and asymptomatic myeloma

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Staging and prognostic factors

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.

- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.

Response criteria

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chemotherapy & radiation treatment

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.

- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Refractory disease

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma -a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Cytokines and signal transduction

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Autologous transplant

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensingler WL. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaut P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.

- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.
- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

Syngeneic and allogeneic transplant

- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensinger WI, Demirel T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

Maintenance

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

Supportive care

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colon: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj/c4444.
- Hussein MA, Vronis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.

- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl); abstr 8021).
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma – a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006;108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid[lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orlowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orlowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108:abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.

New therapies

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.

- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006;108:abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson P, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

The IMF thanks the
Japanese Society of Myeloma translation team
for their contributions to this publication.

翻訳日本骨髄腫学会翻訳チーム

今井陽一
淵田真一
三木浩和
三村尚也
村上博和

10 STEPS TO BETTER CARE®

A UNIQUE TOOL FOR DIAGNOSTIC
AND TREATMENT INFORMATION

より良い治療を受けるための10のステップ 診断と治療情報を得るユニークな道具

多発性骨髄腫と診断されたとき最も気が滅入ることが、非常に複雑でなじみのない多発性骨髄腫という病気について学び理解することです。診断されたばかりから長期の経過に至るまでいつも「よりよい治療を受けるための10段階のステップ」は骨髄腫とつきあうあなたを導いてくれます。

1. 自分がなすべきことを理解する。まず、正しい診断を得る。
2. あなたに本当に必要な検査を知る。
3. 最初に選択すべき治療を判断する。
4. 支持療法とそれを受ける方法を知る。
5. 移植療法はあなたに必要か？
6. 治療効果判定：治療は効いているのか？
7. 地固め療法と維持療法を理解する。
8. 骨髄腫の経過の記録：きちっとした経過の監視
9. 再発時治療の変更が必要か？
10. 新しい臨床試験についての情報を得る。

この病気のよりよく理解し診断を得るためにインターネットで10steps.myeloma.orgに入り、最良の検査、治療、支持療法や現在受けられる臨床試験を知るためにこのステップを最後まで進んでください。

国際骨髄腫財団(IMF)はあなたの担当医とすべての医学的な問題について徹底的に話し合うことを強く勧めています。国際骨髄腫財団はあなたにあなたの骨髄腫を理解しよりよい治療をうけるのに必要な情報を提供します。国際骨髄腫財団のウェブサイトmyeloma.orgに入るか+1-818-487-7455にお電話ください。そこにはあなたの質問や心配にお答えする専門家がいます。国際骨髄腫財団は骨髄腫の患者さんを助けるためにあるのです。





12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

電話:

800-452-2873
アメリカとカナダ

+1-818-487-7455
世界的に

ファックス: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org