多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植

要 旨

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) の治療成績は新規薬剤の登場により劇的に向上したが、65歳以下の重篤な臓器障害のない症候性骨髄腫患者では、現在も自家末梢血幹細胞移植が治療の中心である。移植適応患者では診断時より寛解導入療法、幹細胞採取、自家移植、地固め・維持療法による一連の治療計画を立てる必要がある。同種移植は治癒の可能性のあるものの、治療関連死亡率が高いため、ハイリスク症例や難治例を対象とした研究的治療に位置づけられる。

〔日内会誌 105 : 1246~1254, 2016〕

中世古 知昭

Key words 自家末梢血幹細胞移植, 新規薬剤, 地固め・維持療法, タンデム自家移植, 自家/同種移植

はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は化学療法に対する反応性が不良で治癒困難な疾患であり、1990年以前は完全寛解 (complete response : CR) に到達する症例はわずかであり、CRは達成困難な目標であった。しかし、1990年代以降、自家末梢血幹細胞移植療法が確立し、従来の化学療法と自家移植の比較試験およびそのメタ解析が行われ、全生存率 (overall survival : OS) で有意な差はなかったものの、寛解率、無増悪生存率 (progression-free survival : PFS) で自家移植の優位性が示され、自家移植が65歳以下の若年症例の標準的治療として位置づけられるようになった。

近年、ボルテゾミブ (bortezomib)、サリドマイド、レナリドミド (lenalidomide) などの新規

薬剤が次々と登場してきたことから、多発性骨髄腫の治療方針は大きく変貌し、予後が改善されてきた。本稿では、新規薬剤の時代における造血幹細胞移植療法の位置づけについて述べる。

1. 新規薬剤導入後の自家移植の意義

Mayo Clinicにおける全骨髄腫患者を対象とした後方視的生存解析では、1970年以降、20年以上にわたって生存期間の延長はなかったが、1994年以降の症例は有意に生存期間の延長が得られた (図1A)¹⁾。これは自家造血幹細胞移植による大量化学療法の導入により生存期間が延長したものである。さらに、2001~2005年と2006~2010年を比較すると、後者でより生存期間の延長が得られている (図1B)²⁾。しかしながら、2006年以降に生存期間が改善しているの

千葉大学血液内科

Multiple myeloma : from diagnosis to the up-to-date treatment. Topics : VII. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma.
Chiaki Nakaseko : Department of Hematology, Chiba University, Japan.

図1 Mayo Clinicにおける多発性骨髄腫患者の診断からの予後の年代的比較 (文献1, 2)

A：2004年までの各年代における全生存率 (OS) の比較

B：全患者における2001～2005と2006～2010のOSの比較

C：66歳以上の患者における2001～2005と2006～2010のOSの比較

D：65歳以下の患者における2001～2005と2006～2010のOSの比較

は66歳以上の患者群であり (図1C), 65歳以下の患者群では前者と後者と全く改善がない (図1D). すなわち, これは自家移植適応患者において, 寛解導入療法に新規薬剤が導入されてさらに生存期間は延長したが, 治療全体に占める自家移植のインパクトは大きいため, 65歳以下の移植適応患者においては現在もなお, 自家移植療法の意義は非常に大きいことを示している.

フランスIFM (Interroupe Francophone du Myélome) と米国Dana-Farber Cancer Instituteは共同研究として, 65歳未満の症候性骨髄腫に対し, ボルテゾミブ, レナリドミド, デキサメタゾン (dexamethasone) (VRD) 療法3コースの後に幹細胞採取を行い, その後, upfrontに自家移植を行い, 移植後地固め療法としてVRD療法を2コース行う群と, 自家移植を行わずにVRD

療法をさらに5コース継続する群の無作為化比較試験を行った (図2A)³⁾. OSにおいて差はないものの, PFSにおいて自家移植群が勝っていた (3年PFS 61%vs 48%, $p<0.001$, 図2B). 以上から, 現在においてもなお, 自家移植は65歳以下の患者において標準的治療であるといえる.

2. 自家造血幹細胞移植の適応

初発未治療多発性骨髄腫に対する自家移植の適応は, 日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版」によれば, 65歳未満で重篤な合併症がなく, 心肺機能正常な初発症候性骨髄腫患者である (図3). しかし, 支持療法の進歩により, 65歳を超えて自家移植が行われる症例も増えてきている⁴⁾. 国際骨髄腫ワーキン

図2 フランスIFMと米国Dana-Farber Cancer Instituteの共同研究による自家移植+VRD2コースによる地固め療法と、VRD5コースの地固め療法のランダム化比較試験

A: 試験デザイン

VRD療法: ボルテゾミブ (iv) 1.3 mg/m² day 1, 4, 8, 11, レナリドミド 25 mg/d day 1 ~ 14, デキサメサゾン 20 mg/d day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

B: Progression-free survival

グループでは、65歳以上の全ての患者を自家移植の適応から除外せず、医学的に十分体力のある (fit) と判断される70~75歳までの症例は移植専門施設において移植を考慮してもよいとしている⁵⁾。しかしながら、そのような高齢者における移植の有効性の検証は十分とはいえ

ず、最適な前処置についてもコンセンサスはない。年齢だけではなく、合併症や心肺機能、活動性などから総合的に判断する必要がある。

図3 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版 (Web版) における移植適応骨髄腫患者の治療アルゴリズム

B: bortezomib, D: dexamethasone, L: lenalidomide, d: low-dose dexamethasone, A: doxorubicin, T: thalidomide, V: vincristine, HDD: high-dose dexamethasone, C (CPA): cyclophosphamide, HDT: high-dose therapy, MEL: melphalan, AHSCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation

3. 移植前寛解導入療法

移植前寛解導入療法の目的は、腫瘍量を減少し、臨床症状・徴候を改善させ、移植に必要な自己幹細胞を確保することにある。幹細胞採取効率を低下させないためには長期にわたる治療は避け、通常3～4コースの治療後に幹細胞採取を行う。寛解導入療法はボルテゾミブを基本骨格として用い⁶⁾、デキサメタゾンを加えた2剤療法や、さらにシクロフォスファミドやドキシロビンなどの化学療法剤、あるいはレナリドミドを組み入れた3剤による治療が移植前寛解導入療法として用いられる。初発移植適応多発性

骨髄腫の治療の詳細については別稿をご参照いただきたい。

4. 自家造血幹細胞採取

自己末梢血幹細胞を動員する方法としては、①化学療法後の造血回復期にG-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) を併用、②G-CSF 単独で採取の2種類の方法が行われる。さらに最近、CXCR4 抗体であるプレリキサフォルが開発され、poor mobilizer に対する有効性が示され、期待が持たれる。

骨髄腫では原疾患の治療も兼ねて化学療法に

G-CSFを併用する方法が一般に用いられるが、幹細胞に対する障害が少なく、比較的急峻な造血回復、の条件を満たす薬剤が望ましく、シクロフォスファミド、エトポシドなどが用いられる。シクロフォスファミドは、 4 g/m^2 を単回、もしくは2日に分けて投与される。最近では低用量シクロフォスファミドによる採取法も報告されている ($1.5\sim 3\text{ g/m}^2$)。原疾患が十分にコントロールされている状態では、G-CSF単独での採取も考慮されるが、採取効率はやや劣る。採取目標細胞数は、1回の移植あたりCD34陽性細胞数にして $2\times 10^6/\text{kg}$ 以上であり、可能な限り2回の移植に必要な量を確保する。

5. 移植前処置

自家移植前処置については、IFM95試験において、メルファラン (melphalan: Mel) 大量療法 (200 mg/m^2) とMel 140 mg/m^2 + 全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) 8 Gy の比較試験が行われた⁷⁾。寛解率は両者に差がみられなかったが、OSでは有意にMel単剤群が優れており、毒性も低く、以後、Mel 200 mg/m^2 が骨髄腫の自家移植における標準的前処置となり、現在に至っている。主な有害事象は、骨髄抑制、口内炎、消化器症状である。

一方、ボルテゾミブや静注ブスルファン、ベンダムスチンといった新しい抗腫瘍薬とMel大量療法の併用による前処置の開発が進んでいる。ボルテゾミブはDNA修復酵素に対する作用から化学療法と相乗作用を有し、特にMelとの相乗効果を有するとされ、フランスIFMは、Mel大量療法にボルテゾミブを併用する第II相試験を実施した。この試験では、Mel 200 mg/m^2 の前後にボルテゾミブ 1.0 mg/m^2 が計4回併用され、従来の臨床試験との比較により、奏効率の向上が示された⁸⁾。その他、静注ブスルファンとMel併用前処置やベンダムスチンとMelの併用前処置などの臨床試験が行われている。これ

までMel大量療法に対し、TBIや他の抗腫瘍剤の併用は生存率の改善に寄与しなかったため、前処置の面でも新規薬剤の可能性が期待される。

6. タンデム自家移植の適応

奏効率を高めるため、自家移植を2回行うタンデム移植が考案され、過去に3つのグループからタンデム移植とシングル移植の比較試験の成績が報告された。フランスIFM94試験では、タンデム移植の方がOSにおいて42%と21%で勝っていた⁹⁾。この中でタンデム移植により生存期間が延長したのは、初回移植によりVGPR (very good partial response) 以上の効果が得られなかった症例であり、この群の比較では、7年生存率はそれぞれ43%と11%であった。イタリアBologna96試験では、EFSは有意に延長するがOSに差はなく¹⁰⁾、オランダHOVON24試験でも同様な結果であった¹¹⁾。以上の結果から、初回移植にてVGPR以上の効果の得られなかった症例では、タンデム移植も治療選択肢と考えられた。

しかし、これらの報告は新規薬剤が登場する以前のものである。そこで、Cavoらは、ボルテゾミブを寛解導入療法に用いた欧州の3つの第III相臨床試験で、シングル移植またはタンデム移植が行われた症例について統合解析を行った¹²⁾。その結果、PFS、OSともにタンデム移植群の方が優れていたが、特に①ISS stage 3、②t (4; 14) またはdel (17p) のどちらかの予後不良核型を有する、③寛解導入療法の奏効がCR未滿、の3つの予後因子のうち、2つを有する群では特にPFS、OSの差が顕著であった (PFS中央値: 42カ月vs 21カ月, $p=0.004$, 4年OS: 76% vs 33%, $p<0.001$)。以上から、ボルテゾミブを用いた寛解導入療法後も、特に予後不良因子を有する症例で、寛解導入療法後の奏効が不十分の症例などではタンデム自家移植が有効であることが示された。

7. 自家移植後地固め療法と維持療法

これまで行われた多くの臨床試験において、奏効率、微小残存病変のどちらにおいても寛解導入療法・自家移植後の地固め療法において、より改善がみられている。したがって、自家移植後の地固め療法は行う価値があり、通常寛解導入療法と同じレジメンか、あるいは治療効果の乏しかった場合、薬剤を変えて2～4コース行う。

維持療法については、サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブが用いられるが、PFSは延長するものの、OSは改善しないという報告が多い。また、治療期間も移植後1年間などの固定治療と、増悪までの継続治療と様々である。今後は微小残存病変を十分に評価し、それによって地固め療法後の治療戦略を立てる必要があると考えられる。

8. 同種移植療法の位置づけ

1) タンデム自家・同種移植

同種移植では、移植片に骨髄腫細胞の混入がないこと、移植片対骨髄腫（graft versus myeloma：GVM）効果が認められることから、唯一治癒の可能性のある治療法と考えられてきた。以前は骨髄破壊的前処置が用いられたが、骨髄破壊的前処置では移植関連死亡率が高いため、近年は用量減量前処置による移植（reduced-intensity stem-cell transplantation：RIST）が用いられている。RIST単独では腫瘍量の多い症例では効果が乏しいため、同種移植前に腫瘍量を最大限減らし、GVM効果に期待して同種移植を行う、自家移植/RISTのタンデム自家・同種移植が主にHLA（human leukocyte antigen）一致同胞を有する症例で試みられてきた。

フランスIFMでは高リスク（ $\beta 2$ -MG>3 mg/lおよびFISH（fluorescence in situ hybridization）法による13番染色体の欠失）症例を対象とし、

Mel 200 mg/m²による自家移植後、HLA一致同胞がいればフルダラビン＋ブスルファン＋抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin：ATG）の前処置によるRISTを、なければMel 200 mg/m²による自家移植を実施した¹³⁾。しかし、この試験では、OS、PFSともに両群間に有意差はみられなかった。その原因として、高リスク症例を対象としていること、ATGを含む前処置の問題点が指摘されている。同様にオランダHOVON50試験でもOS、PFSともに有意差はなかった。

一方、イタリアのBrunoらも同様な試験を行ったがOS、PFSともにドナーあり群が優れていた¹⁴⁾（図4）。タンデム自家/同種移植を完了した58例中32例（55%）がCR、18例（31%）がPRに到達している。同種移植群における2年TRMは10%であり、両群間で有意差はなかったが、骨髄腫関連死亡は自家移植群43%、同種移植群7%であり、同種移植群で有意に低かった。EBMT（European Society for Blood and Marrow Transplantation）や米国でも同様の試験が実施されているが、このように、自家/同種タンデム移植とタンデム自家移植の優劣はいまだに結論が出ていない（表）。若年患者における自家移植後の再発例や難治例、新規薬剤不応例においては、同種移植によって予後が改善する可能性があり、現状においては、多発性骨髄腫に対する同種移植は研究的治療に位置づけられる。

2) 同種移植後の新規薬剤

サリドマイドやレナリドミド、ボルテゾミブといった新規薬剤は、宿主の免疫能に対する作用を有するため、同種移植後の投与ではGVHD（graft versus host disease）やGVM効果に影響する可能性がある。オランダのグループはHOVON76試験において、同種移植後のレナリドミド維持療法（10 mg/日、21日間、28日ごと）の試験を行い、急性GVHDを増悪させる危険性を報告した¹⁵⁾。一方、ドイツのグループは、

図4 イタリアグループにおけるHLA一致同胞の有無によるタンデム自家移植と、自家/同種移植の遺伝的ランダム化比較試験

表 HLA一致同胞の有無によるタンデム自家移植と自家/同種移植のランダム化比較試験

	臨床研究	症例登録期間	初回移植後割り付け症例数 (実際の2回目移植症例数)	治療成績	報告年
1	IFM99-03, IFM99-04 (フランス)	2000年4月～ 2004年8月	HLA一致同胞ドナーあり：65人 HLA一致同胞ドナーなし：219人	EFS中央値：35 m vs 31.7 m, p=NS OS中央値：47.2 m vs 35 m, p=0.07	2006
2	イタリア	1998年9月～ 2004年7月	HLA一致同胞ドナーあり：80人 (58人) HLA一致同胞ドナーなし：82人 (46人)	EFS中央値：2.8 y vs 2.4 y, p=0.001 OS中央値：not reached vs 4.25 y, p=0.005	2007 2011
3	BMT- CTN0102 (米国)	2003年12月～ 2007年3月	HLA一致同胞ドナーあり：226人 (185人) 標準リスク：189人 (156人) 高リスク：37人 (29人) HLA一致同胞ドナーなし：484人 (397人) 標準リスク：436人 (366人) 高リスク：48人 (31人)	標準リスク： 3yPFS : 43% vs 46%, p=0.671 3yOS : 77% vs 80%, p=0.191 高リスク： 3yPFS : 33% vs 40%, p=0.743 3yOS : 59% vs 67%, p=0.460	2011
4	EBMT	2001年2月～ 2005年1月	HLA一致同胞ドナーあり：108人 (91人) HLA一致同胞ドナーなし：249人 (104人)	5yPFS : 35% vs 18%, p=0.001 5yOS : 65% vs 58%, p=0.006	2011
5	HOVON-50 (オランダ)	2003年2月～	HLA一致同胞ドナーあり：138人 HLA一致同胞ドナーなし：122人	6yPFS : 28% vs 22%, p=0.17 6yOS : 55% vs 55%, p=0.72	2012

EFS : event-free survival, OS : overall survival, PFS : progression-free survival

同種移植後のレナリドミドの至適投与量と免疫学的効果を検討する前向き第I/II相試験を行い、用量規定毒性はGVHDによる臓器毒性であり、最大耐用量は5 mgであったと報告している¹⁶⁾。本試験におけるCR率は42%であり、2年のPFSは61%と良好であった。以上から、レナリドミドは同種移植後のGVHDを誘導する効果が極めて強く、10 mg以上の投与は推奨されないものの、5 mgの投与量でも強力にGVM効果を誘導し、抗腫瘍効果を発揮する可能性が考えられた。一方、ボルテゾミブはGVM効果を保持しながら、GVHDに対する抑制効果を有することが示されている。同種移植後ではこれらの新規薬剤を適切に使用することにより、成績向上が期待される。

おわりに

多発性骨髄腫の治療と予後は新規薬剤の登場により大きく変貌した。これらの新規薬剤は従来の予後不良因子を克服し、多発性骨髄腫の予後を改善することを可能とした。しかし、現在

においても自家造血幹細胞移植は多発性骨髄腫診療の非常に重要な部分を占めている。しかし、日本においては、複数の新規薬剤による寛解導入と自家移植を組み合わせた大規模な臨床試験は行われておらず、さらに新規薬剤による移植後の地固め・維持療法についても未検討であり、課題は多い。さらに、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドにも交差耐性を示さない新たなプロテアソーム阻害薬や免疫調整薬、抗体薬など魅力的な薬剤が今後次々と登場する。今後は65歳以下の患者においても自家移植が必要かどうかの臨床試験も必要である。また、ある一定の割合で極めて難治性の若年症例も存在する。このような症例ではやはり同種移植が選択されるが、同種移植後の新規薬剤による維持療法の適切な使用による治療成績の向上が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中世古知昭；講演料 (セルジーン, プリストル・マイヤーズ), 寄附金 (協和発酵キリン, 武田薬品工業, プリストル・マイヤーズ)

文献

- 1) Kumar SK, et al : Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111 : 2516–2520, 2008.
- 2) Kumar SK, et al : Continued improvement in survival in multiple myeloma : changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28 : 1122–1128, 2014.
- 3) Attal M, et al : Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs : A phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood ASH Annual Meeting Abstract* 126 : 391, 2015.
- 4) Kumar SK, et al : Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma : Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol* 83 : 614–617, 2008.
- 5) Cavo M, et al : International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 117 : 6063–6073, 2011.
- 6) Sonneveld P, et al : Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma : a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 31 : 3279–3287, 2013.
- 7) Moreau P, et al : Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma : final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 99 : 731–735, 2002.
- 8) Roussel M, et al : Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma : a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 115 : 32–37, 2010.
- 9) Attal M, et al : Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349 : 2495–2502, 2003.
- 10) Cavo M, et al : Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma : Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 25 : 2434–2441, 2007.
- 11) Sonneveld P, et al : Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma : long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 92 : 928–935, 2007.
- 12) Cavo M, et al : Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma : an integrated analysis of patient-level data from European phase III studies. *Blood ASH Annual Meeting Abstract* 122 : 767, 2013.
- 13) Garban F, 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* 107 : 3474–3480, 2006.
- 14) Bruno B, et al : A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 356 : 1110–1120, 2007.
- 15) Kneppers E, et al : Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible : results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 118 : 2413–2419, 2011.
- 16) Wolschke C, et al : Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD : Results from a phase I/II dose-finding study. *Exp Hematol* 41 : 134–142, 2013.