原 著

新規治療薬時代以降に診断された多発性骨髄腫患者における
治療モダリティーと予後の変遷

吉田 努¹⁾ 入山 規良²⁾ 内野 慶人²⁾ 高橋 宏通^{2,3)}
 中川 優²⁾ 濱田 高志²⁾ 飯塚 和秀^{2,3)} 小池 隆²⁾
 栗原 一也²⁾ 遠藤 聖英²⁾ 野口夕利花¹⁾ 三浦 勝浩²⁾
 八田 善弘²⁾ 中山 智祥³⁾ 武井 正美²⁾

¹⁾ 日日本大学医学部²⁾ 日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野³⁾ 日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野Changes in the Treatment Modality for and Outcome of Patients with Multiple Myeloma
after the Introduction of Novel Agents

Tsutomu YOSHIDA¹⁾, Noriyoshi IRIYAMA²⁾, Yoshihito UCHINO²⁾, Hiromichi TAKAHASHI^{2,3)},
 Masaru NAKAGAWA²⁾, Takashi HAMADA²⁾, Kazuhide IIZUKA^{2,3)}, Takashi KOIKE²⁾,
 Kazuya KURIHARA²⁾, Toshihide ENDO²⁾, Yurika NOGUCHI¹⁾, Katsuhiro MIURA²⁾,
 Yoshihiro HATTA²⁾, Tomohiro NAKAYAMA³⁾ and Masami TAKEI²⁾

¹⁾ Department of Medicine, Nihon University School of Medicine²⁾ Division of Hematology and Rheumatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine³⁾ Division of Laboratory Medicine, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine

This study investigated the outcomes of multiple myeloma (MM) patients after the introduction of bortezomib. We analyzed the backgrounds, treatment statuses, and prognoses of patients who were initially treated between December 2006 and May 2020. Because initial therapy with bortezomib was approved in May 2011 in Japan, the 154 eligible patients were divided into two groups according to whether initial therapy was started before May 2011 (before group, “B” group; n = 52) or after May 2011 (after group, “A” group; n = 110). There were no significant differences in the patient backgrounds between the two groups. The 3-year overall survival rates were 46% and 75% in the “B” and “A” groups, respectively, and the survival rate was significantly higher in the latter group. Thalidomide was more frequently used in the “B” group, while bortezomib, pomalidomide, elotuzumab, and daratumumab were more frequently used in the “A” group. These results suggested that the initial treatment intervention using a novel agent and an appropriate regimen contributed to the improved survival rate of MM patients.

Key words: multiple myeloma, novel agent, prognosis

多発性骨髄腫, 新規治療薬, 予後

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (1): 35–40)

要旨 本研究は bortezomib 導入以後の治療の変遷が多発性骨髄腫 (MM) 患者の予後の改善に寄与しているか検討した。2006 年 12 月～2020 年 3 月に診断された MM 患者を、2011 年 5 月をカットラインとして層別化し、患者背景、治療実態および予後を解析した。対象症例は 154 例で、2011 年 5 月以前の治療開始 (before 群, B 群) が 52 例で以降 (after 群, A 群) が 110 例であり、両群間で患者背景に有意な違いは認めなかった。3 年全生存率は B 群が 46%, A 群が 75% であり A 群が有意に良好であった。投与された薬剤としては、B 群は thalid-

omide の使用が有意に多く、A 群は bortezomib, pomalidomide, elotuzumab, daratumumab の使用が有意に多かった。新規治療薬の早期導入と各種レジメンの有効な活用が患者の生存率改善に寄与していることを示唆する結果であった。

緒 言

多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) は、骨髄における形質細胞の単クローン性増殖により特徴づけられ、M 蛋白や様々なケミカルメディエーターを分泌し組織を障

害する機能的な造血器悪性腫瘍である。高齢者に多くみられるため、発症率、死亡率ともに年々増加傾向にある疾患である^{1,2)}。

近年、MM 患者の予後は新規治療薬の登場により大幅に改善している^{3,4)}。bortezomib については、再発抵抗性患者に対するデキサメタゾン単剤とのランダム化試験 (APEX 試験)⁵⁾ および初発患者に対するメルファラン + プレドニゾロン (MP) 療法と bortezomib を加えた VMP 療法のランダム化試験 (VISTA 試験)⁶⁾ によって MM に対する有効性が証明されており、本邦でも前向き試験が実施されている⁷⁾。さらに様々な新規治療薬が新たに導入され、レジメンも多様化し、MM 患者の予後はさらに改善しているものと想定される。ところが、新規治療薬導入以降の予後の改善については海外から報告がなされているものの^{8,9)}、本邦において新規治療薬時代以降における予後の変遷については報告が皆無である。

また、臨床試験においては、それぞれの試験における適格性基準を満たした患者のみがエントリーされており、高度な臓器障害を有する患者や全身状態の不良な患者は除外されている。MM 患者は初発時に臓器障害や骨病変などで全身状態が不良な場合も多いため、実診療においては、治療の毒性がより高度になると想定される。

したがって本研究では、新規治療薬時代に治療を開始された実診療の MM 患者を対象として、新規治療薬導入以降の治療実態の変遷および患者予後の改善について検討した。

患者と方法

1. 患者

bortezomib が再発・抵抗性 MM に対して承認された 2006 年 12 月から、2020 年 3 月までに症候性 MM と診断され、日本大学医学部附属板橋病院で診療を受けた患者を対象とした。同施設のデータベースに登録された多発性骨髄腫患者の診療録を後方視的に解析した。bortezomib が初発 MM 患者に対して使用可能となった 2011 年 5 月をカットラインとして、患者を治療開始時期に基づいて before 群 (B 群、2006 年 12 月～2011 年 5 月治療開始) と after 群 (A 群、2011 年 6 月～2020 年 3 月治療開始) として層別化した。B 群と A 群の患者背景および観察期間を群間で比較した上、全生存 (overall survival, OS) 率について検討した。また群間での各新規治療薬の使用頻度および自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, aPBSCT) を実施された患者の割合を比較した。本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 RK-180710-28, 2018 年 6 月承認, 2020 年 6 月更新)。

2. 統計学的解析

群間の比較には Fisher 検定および Mann-Whitney U 検定を用いた。OS は死亡をイベントとし、多発性骨髄腫に対する治療開始日から死亡または最終生存確認日までで算出した。これらは Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank 検定で有意差検定を行った。B 群と A 群の予後について年齢および International Staging System (ISS) 別にサブセット解析をおこなった。p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなした。解析ソフトは EZR を用いた¹⁰⁾。

【結 果】

1. 患者背景

対象患者は 162 例であり、B 群は 52 例、A 群は 110 例であった。それぞれの患者内訳を Table 1 に示す。B 群と A 群で年齢、性別、腎機能および観察期間において群間に有意差を認めなかった。ISS はそれぞれ 37 例と 99 例で評価可能であり、B 群は stage I が 10 例、stage II が 13 例、stage III が 14 例、評価不能が 15 例であった。A 群は stage I が 34 例、stage II が 25 例、stage III が 40 例、評価不能が 11 例であり、ISS が評価可能例においては両群間の病期に有意な違いを認めなかった。

2. 予後

B 群と A 群の OS を Fig. 1 に示す。3 年 OS 率は本研究集団全体で 65 % (95 % 信頼区間 [confidence interval, CI] 55–73 %)、B 群が 46 % (95 % CI 31–60 %)、A 群が 75 % (95 % CI 64–83 %) であり、A 群が有意に良好であった ($p = 0.00073$)。次に本研究集団全体の年齢および ISS で層別化した予後を Fig. 2 に示す。65 歳以下とそれを超える年齢の患者の 3 年 OS 率はそれぞれ 72 % (95 % CI 56–83 %) と 60 % (95 % CI 47–70 %) であり、有意差は認めなかった ($p = 0.368$)。一方、ISS 別の 3 年 OS 率は、stage I、II および III の群でそれぞれ 81 % (95 % CI 62–91 %)、66 % (95 % CI 44–81 %)、54 % (95 % CI 38–68 %) であり、予後予測に有用であった ($p = 0.00494$)。年齢で層別化した場合の B 群および A 群の生存率を Fig. 3 に示す。65 歳以下の患者では、3 年 OS 率は B 群が 48 % (95 % CI 23–70 %)、A 群が 87 % (95 % CI 71–94 %) で A 群が有意に良好であった ($p = 0.0061$)。65 歳を超える患者の 3 年 OS 率は B 群が 44 % (95 % CI 24–62 %)、A 群が 68 % と (95 % CI 53–80 %)、A 群が有意に良好であった ($p = 0.0225$)。ISS で層別化した場合の B 群および A 群の生存率を Fig. 4 に示す。ISS stage I の患者では、3 年 OS 率は B 群が 45 % (95 % CI 14–72 %)、A 群が 96 % (95 % CI 74–99 %) であり A 群が有意に良好であった ($p = 0.00052$)。ISS stage II/III の患者の 3 年 OS 率は B 群が 38 % (95 % CI 18–58 %)、A 群が 69 % (95 % CI 54–80 %) であり A 群が有意に良好であった。

Table 1 Baseline characteristics of the patients at the time of treatment initiation. Patients who missed data were excluded from statistical analysis.

Factors	Before group (n = 52)	After group (n = 110)	p-value
Age (years), median (range)	70 (36–83)	68 (36–88)	0.955
Sex male, n	31	58	0.499
Immunoglobulin subtype, n			
IgG	33	57	
IgA	8	27	
IgM	0	1	
IgD	1	2	
Light chain only	9	21	
Non-secretory	1	2	
eGFR (mL/min/1.73m ²), n			
≥ 40	28	74	0.564
< 40	16	32	
Missing	8	4	
International Staging System, n			
I	10	34	0.509
II	13	25	
III	14	40	
Missing	15	11	
Observation period (months), median (range)	23 (1–130)	24 (1–97)	0.9285

Fig. 1 Kaplan-Meier curves showing the overall survival in the entire cohort (a), and in patients starting treatment before May 2011 (“B” group) and after May 2011 (“A” group) (b).

($p = 0.0187$).

3. 治療実態

B 群と A 群における治療実態の違いを Fig. 5 に示す。実際に使用された薬剤の割合としては、B 群は thalidomide の使用が有意に多く、A 群は bortezomib, pomalidomide, elotuzumab, daratumumab の使用が有意に多かった。また、aPBSCT の実施は A 群で有意に多かった。さらに、初期治療としては、B 群はほとんどの症例がアルキル化薬を中心とした、あるいは多剤併用の化学療法を実施されていたが、A 群は 110 例のうち 98 例 (89%) が bortezomib を含むレジメンで治療を開始されていた。

【考 察】

本研究では、bortezomib が再発・抵抗性症例に対して利用可能となった 2006 年 12 月以降に治療を開始された実臨床の MM 患者を対象とし、その後の予後の改善と治療実態の変化について検討した。我々は本研究において、bortezomib の導入以降も患者予後が改善している証拠を得ることができた (Fig. 1B)。

B 群と A 群は bortezomib が初発で利用可能となった 2011 年 5 月をカットラインとして層別化しており、A 群の患者の大部分が初期治療として bortezomib の投与を受けている。この点は初回治療で bortezomib を組み込ん

Fig. 2 Kaplan-Meier curves showing the overall survival stratified by patient's age (a) and International Staging System (ISS) (b).

Fig. 3 Kaplan-Meier curves showing the overall survival in the "B" group (therapy started before May 2011) and the "A" group (therapy started after May 2011) among patients aged ≤ 65 years ($n = 64$) (a) and > 65 years ($n = 98$) (b).

だレジメンを用いたことで OS が改善するという VISTA 試験の結果に合致する⁷⁾。また, bortezomib は重要な有害事象として末梢神経障害が挙げられ, これは不耐容の大きな原因であるが, twice weekly 投与から weekly 投与への変更や皮下注射の承認により毒性の軽減が図られ, 忍容性が改善された点も治療成績の向上に寄与していると推測された^{11, 12)}。

ただし, B 群に比して A 群は再発難治例に対するさまざまな新規薬剤が利用可能な時代の患者集団であり, bortezomib 不耐容あるいは抵抗性症例に対して利用可能な治療オプションが異なっていた。Thalidomide と lenalidomide は, それぞれ 2008 年 10 月および 2010 年 6 月に承認された薬剤であるが, その他の新規治療薬はいずれも本研究のカットライン (2011 年 5 月) 以降に承認となっており, 群間でこれらの新規薬剤の使用頻度は異なっていた (Fig. 5)。さらに, B 群に比べて A 群は

aPBSCT 実施率が高かったが, この理由としては初期治療として bortezomib を用いることで疾患のコントロールがより得られやすくなったこと, bortezomib は腎機能を改善するため, 初発時に高度の腎機能異常のため移植非適応と考えられたが, 治療中に腎機能が回復し aPBSCT が可能となる患者が A 群に見られたこと, それに ple-rixafor の導入により末梢血幹細胞の採取効率が改善したことが挙げられる。

したがって, A 群における有意な生存率の改善は, 初期治療としての bortezomib の積極的な使用のみならず, 忍容性を改善する bortezomib 投与方法の開発やさまざまな新規治療薬の利用可能性, それに支持療法の進歩の結果であると考えられた。したがって, MM 患者の予後を改善するためには, 適切な新規治療薬を積極的に使用してゆくことが重要であると解釈できる。

また, 年齢で層別化した B 群と A 群での OS の比較

Fig. 4 Kaplan-Meier curves showing the overall survival in the “B” group (therapy started before May 2011) and the “A” group (therapy started after May 2011) among patients diagnosed as stage I (a) and stage II/III (b) by the International Staging System.

Fig. 5 Treatment modality stratified by the date of starting anti-myeloma therapy. Patients who started initial treatment between December 2006 and May 2011 are classified into “B” group and those who started after that are classified into “A” group.

PIs: proteasome inhibitors, IMiDs: immunomodulatory drugs, Abs: antibodies, aPBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation.

においては (Fig. 3), 若年者および高齢者のいずれも A 群が B 群よりも有意に良好な OS を示した。本研究と同様の観点で時代別の予後を検討した他の研究では, 新規治療薬導入以降, 若年者, 高齢者ともに OS が改善しているとする報告と⁹⁾, 若年者の予後の改善は明らかでなかったとする報告がある⁸⁾。後者の Kumar ら⁸⁾の研究は本研究と結論が矛盾するが, この研究では初期治療として bortezomib の使用頻度が低いこと (18%) が, 若年者の予後を改善していない原因かもしれないと我々は推測した。実際に, 若年者で適応となる aPBSCT の前治療

としては, bortezomib を含むレジメンが最も推奨されている²⁾。したがって, bortezomib を初期治療に用いる治療戦略は, 若年者および高齢者いずれにおいても患者予後に良好な影響を与えるものと考えられた。

さらに, ISS による stage 別に OS を検討した結果では (Fig. 4), ISS I, ISS II/III のグループのいずれにおいても B 群に比べて A 群の OS が良好であった。ISS の stage 分類に関わらず, B 群に比べ A 群の OS が有意に良好であったことは, 実臨床の集団において新規治療薬が ISS 不良であっても予後の改善に有効であることを示している。新規治療薬の導入以降, ISS が予後予測に機能するかについては議論があるが^{13, 14)}, 本研究では新規治療薬導入以降も ISS は OS の予測因子として機能していた。しかし一方で, 我々は ISS が bortezomib 治療の奏功期間とは関連しないことを示している¹⁵⁾。ISS は $\beta 2$ -ミクログロブリンと血清アルブミン値の二項目で算出される予後因子であるため, 疾患自体が持つ特性よりも, 腎機能などの臓器予備能をより反映していると考えられる。新規治療薬は腎機能が悪くても使用可能であるものが多いため, ISS での stage に関わらず新規治療薬を適正に使用することで予後の向上が期待できるものと考えられた。

本研究の limitation としては, 単施設で実施する研究デザインのため, 集積する症例数に限界があったこと, 後方視的研究であるため, ISS の欠損データが存在すること, それに骨髄腫細胞の染色体異常が明らかでない症例が多く, Revised ISS¹⁶⁾ での評価が困難であったことが挙げられる。

【結 論】

我々の研究は, 初期治療で bortezomib の使用が可能になって以来, 実臨床の MM 患者の予後は改善したが, さまざまな新規治療薬を用いたレジメンの積極的な臨床

応用もまた、予後の改善に寄与していると考えられた。初発 MM 患者に対しては、患者背景に関わらず、新規治療薬を含むレジメンの積極的かつ適正な使用が推奨されると考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示

入山規良；講演料および謝礼（ブリストルマイヤーズ・スクイブ、武田薬品、小野薬品）、三浦勝浩；講演料および謝礼（武田薬品、小野薬品）、高橋宏通；講演料（ブリストルマイヤーズ・スクイブ）、中川 優；講演料（ブリストルマイヤーズ・スクイブ）、濱田高志；講演料（ブリストルマイヤーズ・スクイブ）、八田善弘；講演料および謝礼（ヤンセンファーマ、ブリストルマイヤーズ・スクイブ、武田薬品、小野薬品）、武井正美；共同研究（ブリストルマイヤーズ・スクイブ）

謝 辞

データ収集に携わった研究技術員、渡辺美遥および馬詰幸代に深謝する。

文 献

- 1) がん情報サービス：全国がん罹患モニタリング集計。国立がん研究センターがん対策情報センター。(http://gan.joho.jp/reg_stat/statistics/brochure/monitoring.html) Accessed 2020 July 25.
- 2) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版, III 章 骨髄腫。(http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/3_1.html#soron) Accessed 2020 July 25.
- 3) Ozaki S, Handa H, Saitoh T, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer Journal* 2015; **5**: e349.
- 4) Pulte D, Jansen L, Castro FA, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015; **171**: 189–196.
- 5) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2487–2498.
- 6) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 906–917.
- 7) Miguel JFS, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 448–455.
- 8) Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; **28**: 1122–1128.
- 9) Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv* 2017; **1**: 282–287.
- 10) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transpl* 2013; **48**: 452–458.
- 11) Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; **116**: 4745–4753.
- 12) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 431–440.
- 13) Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol Oncol* 2013; **31**: 356–362.
- 14) Kuroda J, Shimura Y, Ohta K, et al. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol* 2014; **99**: 441–449.
- 15) Kurihara K, Iriyama N, Miura K, et al. MPC-1 expression in myeloma cells is associated with the efficacy of bortezomib therapy. *Med Oncol* 2019; **36**: 75.
- 16) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2863–2869.