

臨床研究

治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法

麥谷安津子¹、太田忠信¹、久村岳央¹、
青山泰孝¹、山根孝久²、日野雅之²

¹生長会府中病院血液内科

²大阪市立大学医学部附属病院血液内科

平成13年6月より治療抵抗性多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) 17例に対してサリドマイドによる治療を行った。サリドマイド投与量は100~300 mgを適宜増減しながら使用したが、11例において200 mgの継続投与が可能であった。治療効果はminimal response (MR) 以上が64.7%、partial responseが29.4%であった。副作用としては皮疹、末梢神経、めまいやふらつき、便秘および白血球減少が認められた。1例が下大静脈血栓と肺動脈血栓を合併し、急性心不全により死亡した。今回、Dダイマーを経時的に測定し、サリドマイドの血栓形成への影響を検討したが、サリドマイド投与前後に明らかな差はなく、サリドマイド投与前にDダイマーの高値例が多く見られた。現在、5例がMR以上の効果を持続しており、サリドマイドは治療抵抗性MMに対して有効であるものと考えられた。

Key Words : 多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、サリドマイド (thalidomide)、深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis)

はじめに

我々は平成13年6月より治療抵抗性多発性骨髄腫に対して17例にサリドマイドの投与を行い、サリドマイドの効果、副作用などについて臨床的検討を行った。またサリドマイドの副作用として深部静脈血栓症の報告があるが、Dダイマーが血栓傾向の指標になるかどうか検討したので報告する。

対象および方法

対象は標準的治療が無効または副作用などで施行困難な症例で患者に文書で同意の得られたものとした(表1)。またサリドマイドの使用について、当院倫理委員会の承認を得た。対象は17症例(男性9例、女性8例)、年齢中央値は66歳(47歳~83歳)であった。

病期分類はDurie-Salmonの分類¹⁾を用いた。17症例全例に前治療歴があり、病期Iが1例、病期IIが1例、病期IIIが15例であった(表1)。サリドマイド投与量は1日100 mgから300 mgを適宜増減しながら投与したが、11例に対しては継続して200 mgを投与した。投与方法は夕食後か寝る前1回投与とした。投与期間は27日から728日、中央値281日であった。4例目以降よりサリドマイド200 mgにデキサメサゾン1 mgを併用した。3例は副作用などによりサリドマイドを100 mgに減量した。

治療効果判定基準は今村の基準²⁾を用いた。無進行期間 (progression free survival, PFS) はサリドマイド投与開始から再悪化日および死亡日、ないし最終確認日までとした。

Dダイマーは11例を対象として1ヶ月おきに測定し、投与前後のDダイマー平均値をt検定により統計

学的に解析した。

結果 (表2)

治療効果では完全寛解はなく、部分寛解 (partial response, PR) 5例 (29.4%)、ミニマルレスポンス (minimal response, MR) 6例 (35.3%)、不応 (no change, NC) 6例 (35.3%)であった。その後効果が一時的で病勢が進行 (progressive disease, PD) した症例が7例にみられた。5例でヘモグロビン値が2 g/dl以上に上昇した。PRを維持している4例はPFSが717日から731日で現在も順調に経過している。PFSの平均値は294日、中央値は189日、全生存期間 (overall survival, OS) の平均値は355日、中央値は284日であった。

副作用は皮疹2例 (11.8%)、うち1例は投与中止となった。手指のしびれや足底のしびれなど末梢神経障害が7例 (41.2%)、めまいやふらつき5例 (29.4%)、うち1例は100 mgに減量が必要であった。白血球減少は2例 (11.8%)にみられた。便秘は軽度なものを含めるとほぼ全例に認めた。

転帰は9例が死亡 (52.9%)。うち5例は腫瘍死、急性心不全で死亡した1例については剖検で下大静脈血栓と肺動脈血栓が確認された (Dダイマー未測定)。2例は慢性心不全の悪化、1例は老衰死、3例は転院された。5例は現在もサリドマイド投与中である。サリドマイド投与前後のDダイマー (正常値0~1 µg/ml) の変動について検討したところ、3例がサリドマイド投与前から既に高値を示していた。投与前のDダイマーの平均値は2.05 µg/ml、投与後が1.39 µg/mlであり、投与前後の平均値に有意な差は認められなかったが、サリドマイド投与後に低下する傾向がみられた (p=0.12) (図1)。

表 1 対象症例

症例	年齢	性別	臨床病期	Ig type	罹病期間	前治療
1	63	F	III B	IgGκ	3年	VCAP、MP、IFN、Dexa
2	48	M	III A	IgGλ (腫瘍形成)	3年	VAD、RT、Dexa
3	66	M	III B	IgAλ	3年9ヶ月	VCAP、MCNU、MP
4	66	F	III A	IgGλ	3年	MP
5	75	M	III A	IgGκ	13ヶ月	MP、VCAP
6	60	F	III A	IgAκ	4年	MP、steroid
7	54	M	III A	IgGλ (PCL)	13ヶ月	VAD、ROADIN、ABMT、allo BMT
8	78	F	III A	IgGκ	7年	DMVM-IFN、IFN
9	56	M	I A	IgDλ	3年5ヶ月	VAD、MP
10	72	M	II A	IgGλ	4年	MP
11	56	F	III A	BJP-κ (腫瘍形成)	9ヶ月	VAD、PBSCT
12	72	F	III A	IgGκ	14年	MP、CP、VCAP、MP
13	83	M	III A	IgAλ	10ヶ月	MP、CP
14	77	F	III A	IgGκ (腫瘍形成)	8ヶ月	MP、VAD
15	73	M	III A	IgGκ	7年6ヶ月	MP、VCAP
16	68	M	III B	IgAλ	2年2ヶ月	VAD
17	47	F	III A	BJP-κ	2年	VAD

F, female; M, male; PCL, plasma cell leukemia; BJP, Bence Jones Protein; VCAP, vincristine, cyclophosphamide, adriamycin and prednisolone; MP, melphalan and prednisolone; IFN, interferon; Dexa, dexamethasone; VAD, vincristine, adriamycin and dexamethasone; RT, radiation therapy; MCNU, ranimustine; ROADIN, ranimustine, vincristine, adriamycin, dexamethasone and interferon; ABMT, autologous bone marrow transplantation; allo BMT, allogeneic bone marrow transplantation; DMVM-IFN, dexamethasone, methotrexate, vincristine, ranimustine and interferon; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation

表 2-1 臨床効果 1

症例	投与量 (mg)	併用薬剤	投与期間 (日)	最大効果	最終効果	無進行期間 (日)	生存期間 (日)
1	100→300	Dexa 38 mg	182	NC	PD	119	182
2	100→300	G-CSF	283	NC	PD	145	283
3	100	-	154	NC	NC	154	284
4	200→100	Dexa 1 mg	717+	PR	PR	717+	717+
5	200	Dexa 1 mg	281	PR	PD	223	281
6	200	Dexa 1 mg	728+	PR	PR	728+	728+
7	200	PSL 5 mg	27	MR	MR	27+	27+
8	200	Dexa 1 mg	354	MR	PD	329	354
9	200	Dexa 1 mg	443	NC	PD	246	443
10	200	Dexa 1 mg	175	MR	MR	175	175
11	200	Dexa 1 mg	611+	PR	PR	611+	611+
12	200	Dexa 1 mg	618+	PR	PR	618+	618+
13	200→100	Dexa 1 mg	325	MR	PD	193	325+
14	200→100	Dexa 1 mg	113	MR	PD	85	113
15	200	Dexa 1 mg	93	NC	NC	93+	93+
16	200	Dexa 1 mg	189	MR	MR	189	189
17	200	Dexa 1 mg	162+	NC	NC	162+	162+

Dexa, dexamethasone; PSL, prednisolone; NC, no change; PR, partial response; MR, minimal response; PD, progressive disease

表 2-2 臨床効果 2

症例	副作用	転帰
1	-	死亡 (腫瘍死)
2	白血球減少 (Grade 3)	死亡 (腫瘍死)
3	皮疹 (Grade 3), 便秘	皮疹のため中止→腫瘍死
4	めまい, 手の震え, しびれ (Grade 3), 便秘	投与中
5	めまい, 手の震え, しびれ (Grade 2), 便秘	死亡 (老衰)
6	便秘, 足底のしびれ (Grade 2)	投与中
7	白血球減少 (Grade 2), 便秘	転院
8	肺動脈血栓, 深部静脈血栓	死亡 (血栓症)
9	便秘	死亡 (腫瘍死)
10	ふらつき, しびれ (Grade 1), 皮疹 (Grade 1), 便秘	他病死 (心不全)
11	便秘, 手指しびれ (Grade 2)	投与中
12	便秘, 手指しびれ (Grade 2)	投与中
13	ふらつき, しびれ (Grade 1), 便秘	転院
14	便秘	死亡 (腫瘍死)
15	めまい	転院
16	失神	死亡 (心不全)
17	便秘	投与中

Grade, National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria に基づく分類

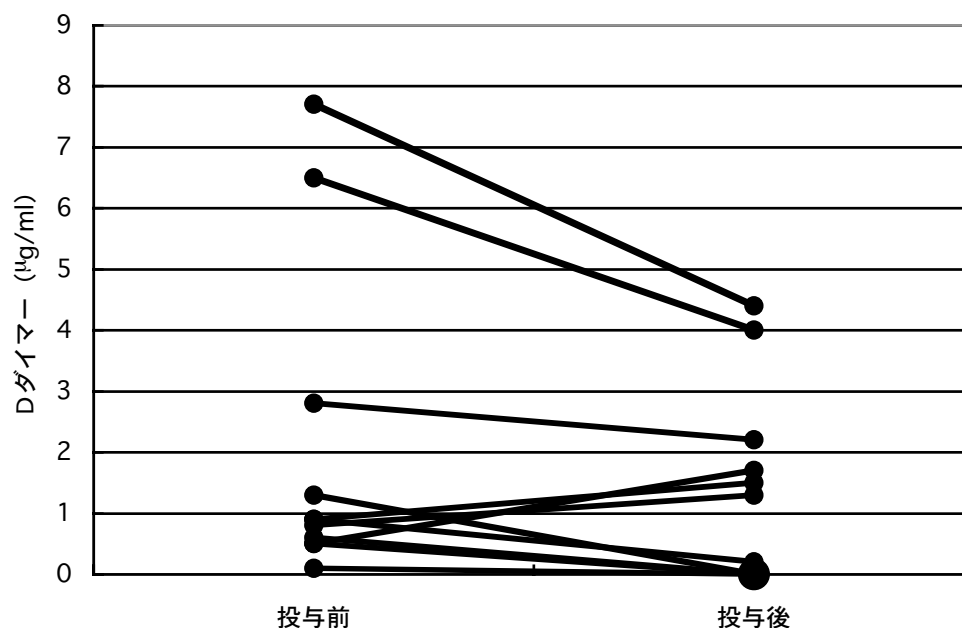


図 1 サリドマイド投与前後の D ダイマー

考察

Singhal³⁾らは難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法の成績を 1999 年に報告した。PR 24%、MR 以上 32%であった。また日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイドの検討では投与量は多くの症例で 100 mg から 200 mg であり PR 以上が 29%、MR 以上が 50%、PFS 中央値が 10.3 ヶ月であった⁴⁾。今回

の検討においても 100 mg から 200 mg の投与量で、MR 以上は 64.7%、PR は 29.4%でほぼ同様の結果が得られた。特に 4 例目以降のデキサメサゾン併用例の有効性が高い傾向があった。

サリドマイドの副作用として米国を中心に深部静脈血栓症が多く報告されている^{5,6)}。単独治療より抗癌剤併用時にその頻度が上昇し、ワルファリンカリウム

や低分子ヘパリンの併用により血栓症の予防が可能であると報告されている⁷⁾。日本人を対象とした報告では深部静脈血栓症の報告は少なく^{4,8,9)}、ワルファリンカリウムや低分子ヘパリンの併用による血栓症の予防が必要かどうか一定の見解はまだない。

D ダイマーは一般的に心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症などで上昇する。山田¹⁰⁾は深部静脈血栓症が疑われた症例で下肢静脈エコーをおこなった。D ダイマーを測定した265例のうち深部静脈血栓症合併例では $8.06 \pm 7.95 \mu\text{g/ml}$ 、非合併例では $1.25 \pm 1.15 \mu\text{g/ml}$ と合併例において明らかな上昇を認めている。今回の検討では深部静脈血栓症合併例を1例認めたが、同症例では残念ながらD ダイマーの追跡ができていない。

D ダイマーを追跡した11例では投与中にD ダイマーが上昇する傾向はなく、投与前のD ダイマーの平均値は $2.05 \mu\text{g/ml}$ と高値であり、投与後の平均値が $1.39 \mu\text{g/ml}$ で有意差は認めないものの、むしろ低下傾向がみられた。悪性腫瘍ではD ダイマーが上昇することも報告されており、腫瘍性に上昇していたD ダイマーがサリドマイドの抗腫瘍効果により低下した可能性もある。また、今回追跡した11例に血栓症合併を認めず、サリドマイド治療例に対して経時的にD ダイマーを測定する臨床的意義について検討することはできなかった。またサリドマイド投与前からD ダイマーが高値を示した症例は死亡や転院のため継続して経過観察ができなかった。サリドマイド投与前にD ダイマーが高値である症例に継続投与した場合、血栓症を合併する可能性は否定できなかった。

サリドマイド投与前のD ダイマーが高値を示す症例あるいは経過中にD ダイマーの上昇がみられるなど血栓傾向が明らかになった症例に継続してサリドマイドを投与する場合にはワルファリン、アスピリンなどによる血栓予防を行う必要があるものと考えられた。

おわりに

サリドマイドは治療抵抗性の多発性骨髄腫に一定の効果は得られたと考えられる。しかし、深部静脈血栓症には十分な注意を払う必要があり、D ダイマーの追跡を行い、超音波ドップラーなどの併用により血栓傾向の早期発見が必要と考えた。

文献

- 1) Durie BG: Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* **13**: 300~309, 1986
- 2) 今村幸雄: 骨髄腫. 癌の臨床別冊癌診断・治療マニユアル **27**: 1067~1074, 1981
- 3) Singhal S, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* **341**: 1565~1571, 1999
- 4) 村上博和, ほか: 日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績. *臨床血液* **45**: 468~472, 2004
- 5) Zangari M, et al.: Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* **100**: 1168~1171, 2002
- 6) Dimopoulos MA, et al.: Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* **21**: 4444~4445, 2003
- 7) Barlogie B, et al.: Treatment of multiple myeloma. *Blood* **103**: 20~32, 2004
- 8) 落合直也, ほか: 治療抵抗性および再発多発性骨髄

腫に対するサリドマイド療法の検討. *臨床血液* **43**: 1045~1049, 2002

9) 沖川佳子, ほか: 進行期多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討. *臨床血液* **44**: 368~374, 2003

10) 山田典一: 深部静脈血栓症の EBM に基づいた診断. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同シンポジウム抄録集補冊 pp34~35, 2005

受付: 2006年12月8日

受理: 2006年12月18日