



造血細胞移植

ガイドライン

多発性骨髄腫

2010年1月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン 多発性骨髄腫

目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	4
III. 病型分類	5
IV. 移植の適応とそのエビデンスレベル	6
V. 予後因子	10
VI. 臨床成績(病型、病期別)	11
VII. 幹細胞ソース	12
VIII. 薬物療法の成績	13
IX. 参考文献	14

I. はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、モノクローナルな免疫グロブリン (M 蛋白) の存在と骨病変や腎障害などの臨床症状を特徴とする形質細胞の腫瘍性疾患である。本症に対する化学療法として melphalan (MEL) と prednisolone (PSL) の併用 (MP 療法) がおこなわれてきたが、奏効率は約 50%、平均生存期間は約 3 年にとどまり、アルキル化剤を中心とした多剤併用療法も生存期間で MP 療法に優ることはなかった。1980 年代になって MEL 大量療法の有用性が報告され、現在では自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が若年者 MM における標準的治療となっている。他方、同種造血幹細胞移植は移植片対骨髄腫 (graft-versus- myeloma; GVM) 効果が期待でき、治癒が期待できる唯一の治療法であるが、治療関連死亡が多く、治療戦略上の位置付けは確立していない。近年、thalidomide (THAL)、lenalidomide (LEN)、bortezomib (BOR) といった新規薬剤が登場し、従来の化学療法剤を凌ぐ画期的な成績が報告され、治療ガイドラインも大きく変ることが予想される。本ガイドラインではこれまで蓄積された欧米の臨床試験から得られたエビデンスをもとに現時点での移植療法の適応とその方法を提示する。エビデンスレベルを表 1 に示す。

表 1. 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) および米国公衆衛生局 (United States Public Health Service) の診療ガイドライン推奨事項のグレード分類基準

カテゴリー、グレード	定義
推奨の強さ	
A	推奨を支持する良好なエビデンスがある
B	推奨を支持する中等度のエビデンスがある
C	推奨を支持するエビデンスが乏しい
D	否定的な中等度のエビデンスがある
E	否定的な強いエビデンスがある
エビデンスの質	
I	適正な無作為化比較試験が 2 件以上
II	非無作為化試験が複数、コホート、複数の時間シリーズの case-control 研究、あるいは劇的な結果
III	権威ある専門家の意見、臨床経験に基づく記述的研究、あるいは専門委員会報告

Ⅱ. 対象患者

International Myeloma Working Group (IMWG)による新しい診断基準¹⁾で症候性骨髄腫(symptomatic multiple myeloma)に該当する症例が治療の対象となる。従来のDurie-Salmonの病期分類²⁾では病期Ⅱ,Ⅲの症例がこれに該当する。無症候性骨髄腫(asymptomatic myeloma)やmonoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)は治療対象としない。特殊な病型として、非分泌型骨髄腫(nonsecretory myeloma)、骨の孤立性形質細胞腫(solitary plasmacytoma of bone)、髄外性形質細胞腫(extramedullary plasmacytoma)、形質細胞白血病(plasma cell leukemia)がある。症候性骨髄腫で年齢65歳以下の症例では、up-frontあるいは再発期に自家造血幹細胞移植が適応になる。同種移植は、移植治療が安全に実施できる可能性の高い40歳未満の若年者においては実施を考慮してもよい。

Ⅲ. 病型分類

IMWGによる新しい診断基準では、骨髄腫およびその関連疾患は8つの病型に分類される¹⁾。各病型の分類は、骨髄形質細胞の増加とM蛋白の存在および臓器障害(高カルシウム血症・腎障害・貧血・骨病変および過粘稠症候群、アミロイドーシス、反復性細菌感染症)の有無を評価して行われる。

症候性骨髄腫は血清あるいは尿中にM蛋白が存在し、骨髄にクローナルな形質細胞の増加を認め、かつ臓器障害を認めるものをいう。

無症候性骨髄腫 (asymptomatic myeloma) は臓器障害を伴わない骨髄腫であり、血清M蛋白量3g/dL以上、骨髄におけるクローナルな形質細胞10%以上と定義され、従来のくすぶり型骨髄腫 (smouldering myeloma) はこの範疇に入る。

MGUSは臓器障害を認めず、骨髄におけるクローナルな形質細胞10%未満、血清M蛋白量3g/dL未満と定義され、無症候性骨髄腫と区別される。

非分泌型骨髄腫は骨病変を含む臓器障害が存在するにもかかわらず血清あるいは尿中に免疫固定法でM蛋白を認めないものをいう。骨髄中にはクローナルな形質細胞が10%以上存在する。

骨の孤立性形質細胞腫は、一か所のみ骨融解病変を有する病型であり、病変部以外に臓器障害はみられない。脊椎に多い。

髄外性形質細胞腫は骨以外にクローナルな形質細胞による髄外腫瘤が形成されるものをいう。鼻腔、鼻咽頭などの上気道、消化管、リンパ節に生じやすい。

形質細胞腫が多発性に出現する場合は、多発性形質細胞腫 (multiple solitary plasmacytoma) と呼ばれている。軟部組織や骨にみられる。

形質細胞白血病 (plasma cell leukemia) は、末梢血中に形質細胞数2000/ μ L以上あるいは白血球分画の20%以上を占めるものをいう。

IV. 移植の適応とそのエビデンスレベル

1. 自家造血幹細胞移植

自家造血幹細胞移植は65歳以下の若年者MMの標準的治療として確立している(AI)。標準量化学療法との無作為比較試験(Intergroupe Francais du Myelome [IFM] 90試験、MRC VII試験)では、完全奏効率(complete response: CR, 免疫固定法によりM蛋白が消失)、無イベント生存率(event-free survival: EFS)、生存率(overall survival: OS)いずれも大量化学療法が優れていた^{3, 4)}。しかし、その後のUS IntergroupによるS9321試験やPETHEMA試験の結果からは、自家移植と標準量化学療法でOSや無増悪生存率(progression-free survival: PFS)に必ずしも有意差はみられていない^{5, 6)}。S9321試験では、化学療法群でIFM90やMRC VII試験と比較しより強力であるVBMCP(vincristine [VCR], carmustine, MEL, cyclophosphamide [CPM], PSL)とCPM大量療法が行われている⁵⁾。また、移植前処置としてMEL大量より劣るとされるMEL+12Gyの全身照射(total body irradiation: TBI)が行われている。さらに、化学療法群の52%が再発・増悪時に自家移植を受けており、その結果OSで有意差がみられなかった可能性も考えられる。PETHEMA試験は初期治療に奏効した症例をランダム化しているという点でIFM90、MRC VII試験と異なっている⁶⁾。一方、これらの試験を含む9つの無作為比較試験による2,411例のメタ解析では、自家造血幹細胞移植はOSで標準量化学療法と差はなかったがPFSで有意に優れていた⁷⁾。以上より、65歳以下の若年者において自家造血幹細胞移植は標準的治療と考えられる(AI)(表2)。ただし、これらの臨床試験はエビデンスレベルの高いものではあるが、thalidomide (THAL)、lenalidomide (LEN: わが国では未発売)、bortezomib (BOR)などの新規薬剤が導入される以前のものであること、また自家造血幹細胞移植における治療関連死亡のリスクは標準量化学療法より約3倍高いことに注意すべきである⁷⁾。

表2. 多発性骨髄腫に対する移植適応

病期	自家移植	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
40歳以上65歳未満			
初発	S	GNR	GNR
再発	CO	Dev	Dev
治療抵抗性	GNR	GNR	GNR
40歳未満			
初発・再発	S	CO	CO
65歳以上	GNR	GNR	GNR

S: standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO: clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR: generally not recommended 一般的には勧められない

一方、65歳以上の高齢者においては、Italian Multiple Myeloma Study Group (GIMM) の検討では、MEL 100 mg/m² の前処置によるタンデム移植はEFS、OSいずれもMP療法より優れていた(GIMM:M87G試験)⁸⁾。しかし、IFM99-06試験では、65-75歳の高齢者を対象としてMPとMP+THAL(MPT)、MEL 100 mg/m² のタンデム移植との3者無作為比較を行っている。その結果、

OS、PFSともにMPTが有意に優れ、CR+VGPR (very good partial response: M蛋白が90%以上減少)率は47%と若年者における自家造血幹細胞移植の成績に匹敵していた⁹⁾。後述するように新規薬剤が登場した現在、65歳以上の高齢者においては移植の適応はなくなると考えられる(AI)。移植時期についてはup-frontで実施される場合と再発後に実施される場合がある。up-frontで行う場合と再発時に行う場合とで生存期間に差はないが、up-frontで行うことによりEFSの延長、TWiSTT (The period of time without symptoms, treatment, and treatment toxicity, 無治療かつ副作用なく無症状の期間)が長くなるのが無作為化比較試験で示されている¹⁰⁾。したがって、up-frontで移植を行うことが推奨される(AI)。

初期治療に抵抗性の症例においてもup-frontで移植を行うことが推奨されてきた(C III)。Mayo Clinicにおける後方視的解析でも初期治療に反応した群と抵抗群との間で移植後の奏効率、CR率に有意差はみられていない¹¹⁾。しかし、後述するように今後は新規薬剤が寛解導入に使用され、引き続き自家移植が実施されることになると予想される。

移植前処置としてはMEL 200mg/m²が推奨される(IFM9502試験)¹²⁾(AI)。MEL 200mg/m²とMEL 140mg/m²+TBI 8 Gyとの比較試験ではMEL単独が生存率ですぐれ、毒性は少なく入院期間も短かった。

自家造血幹細胞移植における再発を低下させる目的で、移植片から腫瘍細胞の除去(purging)、CD34+細胞の純化が行われてきたが、無作為化比較試験の結果その有用性は否定されている¹³⁾(AI)。

2. タンデム自家造血幹細胞移植

自家造血幹細胞移植の治療成績の向上を目的として、PBSCTを6ヶ月以内に連続2回実施するタンデム移植が検討されてきた。これまでシングル移植とタンデム移植を比較した5つの臨床試験が報告されているが、OSでタンデム移植が優れていたのはIFM94試験のみである¹⁴⁻¹⁶⁾。一方、EFSは、4つの試験でタンデム移植が優れていた。とくに、初回移植でVGPR (IFM94試験)¹⁴⁾あるいはnear CR (蛋白電気泳動では陰性であるが免疫固定法では陽性)に到達しなかった症例(Bologna96試験)¹⁵⁾でタンデム移植の有用性が明らかにされた(BI)。2回目の自家移植の時期については3ヶ月程度をめどに実施されることが多い^{14, 15)}。上記の5試験のメタ解析では、タンデム移植は無イベント生存でシングル移植より優れていた¹⁷⁾。一方、後に撤回されたチュニジアの試験を含めた6試験のメタ解析ではタンデム移植で2回目の移植における治療関連死亡は高くなることが示された¹⁷⁾。したがって、初回移植後VGPR非到達例においてはタンデム移植を考慮してよいが、今後はこのような症例では新規薬剤による維持・強化療法が検討されることになると予想される。

3. 同種移植(ミニ移植)

同種移植では自家移植と異なり、ドナーリンパ球によるgraft-versus-myeloma (GVM)効果が期待できる。実際、同種移植による持続的な分子寛解と長期生存が報告されている¹⁸⁾。したがって、同種造血幹細胞移植はMMにおいて治癒が期待できる唯一の治療法といえる。しかし、MMにおける同種造血幹細胞移植では治療関連死亡が30%前後と高く、再発率の減少は生存率に反映されず積極的に勧められない^{19, 20)}(D II)。自家移植と化学療法の比較試験であるUS Intergroup Trial S9321では、HLA適合同胞ドナーがいれば骨髄破壊的同種移植を実施するように設定された。本試験では36例が同種移植を受け、6ヶ月での死亡率が45%と高く、早期にこのアームは中止されたが、生存曲線はその後プラトーに達し、7年OSは39%と自家移植や化学療法と同等となっている⁵⁾。したがって、治療関連死亡のリスクの少ない40歳以下の若年者でHLA適合同胞が存在する場合、とくに後述する予後不良な遺伝子異常を有する場合は骨髄破壊的同種移植も考慮される(C II)。

一方、治療関連死亡が多く、高齢者の多いMMにとってミニ移植は有用と考えられるが、その有

用性を証明した無作為化比較試験はない。本邦における45例の解析では、22例が移植時治療抵抗性であったが、100日以内の早期死亡は4例のみで、12例にCRが得られ、3年OS、PFSはそれぞれ38.5%、18.8%であった²¹⁾。前処置には約半数でfludarabine (Flu)が使用され、Flu + MELの組み合わせがもっとも多かった。EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) による229例の後方視的解析でも3年OS、PFSは41%、21%とほぼ同様の結果であった²²⁾。1年移植関連死亡 (transplantation-related mortality: TRM) は22%、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 発症例ではOS、PFSともに発症しなかった症例より良好であり、GVM効果の存在が示唆された。しかし、前治療の多い症例や進行期の症例では効果がみられていない。EBMTによる後方視的解析では、ミニ移植は標準的同種移植に比べ有意に治療関連死亡は少ないが、OSには差がなく、PFSはむしろミニ移植で劣っていたという²³⁾。再発率はミニ移植では標準的移植の2倍であった。以上より、ミニ移植はいまだ研究的治療といえる。

同種移植後、骨髄腫細胞が残存する場合はドナーリンパ球輸注も考慮される (C II)。

4. タンデム自家/同種ミニ移植

ミニ移植は腫瘍量の少ない時期に実施すると有効と考えられ、自家移植後に連続してミニ移植を実施するタンデム自家/ミニ移植が開発され、タンデム自家移植との無作為化比較試験が行われている²⁴⁻²⁶⁾。IFMでは162例の高リスク (β_2 -MG > 3mg/LおよびFISH法による13染色体の欠失) 症例を対象とし、VAD (VCR, doxorubicin [DOX], dexamethasone [DEX]) による寛解導入後MEL 200mg/m²による自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を実施し、HLA 適合同胞の有無によりFlu + busulfan (BU) + ATGの前処置による同種ミニ移植 (IFM99-03)、あるいはMEL 200mg/m²による自家PBSCTを実施した (IFM99-04)²⁴⁾。しかし、OS、EFSともに両群間で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、自家/ミニ移植群におけるATGの使用が再発の増加につながった可能性が考えられる。一方、Brunoらはミニ移植の前処置をTBI 2Gyのみとしたタンデム自家/ミニ移植をタンデム自家移植と比較し、OS、PFSともにタンデム自家/ミニ移植が優れていたと報告した²⁵⁾。同グループ (GITMO) による100例の前向き多施設共同試験では、CR率53%、5年の観察期間で無イベント生存37ヶ月、全生存率は到達していないと報告している²⁷⁾。一方、Rosinolらは、初回自家移植でPRあるいはminor responseの症例をHLA 適合同胞の有無で自家及びミニ移植群に割り付けているが、ミニ移植でCR率の上昇を認めたものの移植関連合併症、死亡が高率であった²⁶⁾。以上のように、現時点では同種ミニ移植の有用性は明らかではないが、米国ではミニ移植の前処置をTBI 2Gyのみとしたタンデム自家/ミニ移植とタンデム自家移植との大規模な比較試験が進行中であり、その結果によりタンデム自家/ミニ移植の意義が明らかにされるであろう (CI)。

5. 自家造血幹細胞移植後の維持療法

これまで自家造血幹細胞移植後の維持療法として確立されたものはなかったが、最近THALの有用性が明らかにされた。タンデム自家移植後、無治療、pamidronate (第二世代ビスホスホネート)、pamidronate+THALの3群にわけた無作為化比較試験では、THAL群でPFS、OSが有意に優れていた (IFM9902試験)²⁸⁾。THALの有用性は移植後VGPRに到達しなかった症例、del13を認めない症例においてのみ認められた。また、自家移植後PSLによる維持療法を行った群 (PSL群) とそれにTHALを12ヶ月間併用した群 (THAL群) との比較では3年後のPFS、OSともにTHAL群が優れていた (BI)²⁹⁾。一方、THALを寛解導入から維持療法にも使用した試験では、再発後の生存期間が短く、THAL使用群では無病生存は延長するが生存期間の延長はみられていない³⁰⁾。また、THALの長期投与による神経障害などの副作用が多かった。以上を考慮すると、THALの投与は副作用や再発時の耐性獲得を防ぐ意味でも2-3ヶ月の短期投与とし、VGPRに到達すれば中止することが推奨される (BI)。現在、THALと異なり非血液毒性の少ないLENの維持療法としての有用性が検討されている。

6. 再発期・治療抵抗期

十分量の幹細胞が保存されており、かつ急激で進行性の再発でなければ、再度自家移植を実施することも一つの選択肢である。

初期治療としての1回の自家移植後、2年以上経過後の再発であれば、2回目の移植が推奨される³¹⁾。一方、自家移植後の再発例を対象としたサルベージ療法としての自家移植と同種移植のmatched pair解析では、CR率やEFSは差がないがOS(3年)は自家移植が優れており、サルベージ療法として同種移植を推奨する十分なデータはない³²⁾。しかし、これらの解析は新規薬剤導入以前の後方視的解析結果である。Palumboらは後方視的解析であるが、自家移植後の最発例に対する治療としてTHAL/DEXが自家移植、化学療法より優れていることを報告している³³⁾。したがって、今後は自家移植後とくに早期再発例では新規薬剤が使用されると予想される(B II)。Mayo Clinicにおける後方視的解析では、1回目の自家移植1年以内の再発例の予後は不良であり新規薬剤が有用であった³⁴⁾。

V. 予後因子

多発性骨髄腫における予後不良因子として、 β_2 -MG 高値、CRP 高値、LDH 高値、血清 albumin (Alb) 低値、plasma cell labeling index 高値、末梢血形質細胞の存在などがあげられる。International Myeloma Working Group により提唱された International Staging System (ISS) では血清 β_2 -MG 値と血清 Alb 値の2つの予後因子より3期に分類しているが、ISS は自家造血幹細胞移植の症例にも適応可能である³⁵⁾。

遺伝子異常は強力な予後因子であり、染色体分析による13染色体欠失、FISH法によるt(4;14)、t(14;16)、17p13欠失を示す症例では自家造血幹細胞移植の効果は乏しく予後不良である。一方、t(11;14)は予後良好である³⁶⁻³⁸⁾。13染色体異常、17p13欠失はミニ移植においても予後不良因子である³⁹⁾。

最近のGEP (gene expression profiling) studyでは、cyclin D2と1q21領域に存在するCKS1B過剰発現を有する症例は予後不良とされている⁴⁰⁾。

VI. 臨床成績 (病型、病期別)

自家PBSCTにより、40%前後にCRが得られる。平均生存期間は4-5年である。治療関連死亡は3%前後である^{4, 5, 10)}。

本邦における193例の解析では、CR率40%、奏効率91%、3年OS 69.5%、PFS 34.1%、100日以内の早期死亡2.6%であった⁴¹⁾。日本造血細胞移植学会による1690例の解析(種々の病期を含む)では、5年OSは46.3%であった⁴²⁾。

一方、タンDEM移植ではIFMの報告では7年OS、EFSはそれぞれ42%、20%であった¹⁶⁾。BarlogieらはタンDEM移植前の寛解導入療法の強化と移植後の地固め療法の導入を行い、染色体異常を認めないgood risk症例ではタンDEM移植後4年のOSは76%と報告している⁴³⁾。

Ⅶ. 幹細胞ソース

自家造血幹細胞移植における幹細胞のソースとしては末梢血幹細胞が推奨される(AI)。末梢血幹細胞では骨髄移植に比較し、血球の回復が早く、血小板輸血の使用量が少ない⁴⁴⁾。また、PBSCTで生存率が高い傾向が報告されている⁴⁴⁾。末梢血幹細胞採取を予定している症例では、骨髄幹細胞に毒性のあるMELやnitrosoureaの使用、骨髄を含む骨への大量放射線照射は避けることが肝要である。幹細胞採取は、一般にCPMやetoposide大量療法にG-CSFを併用して採取されている。CPM+G-CSFはCPM単独、G-CSF単独より動員効果が優れている⁴⁵⁾。

Ⅷ. 薬物療法の成績

薬物療法としては、MP療法とMELをCPMに変更したCP療法、アルキル化剤を中心とした他剤併用療法(MCNU-VMP, ROAD, ABCMなど)、VAD療法、さらに近年導入された新規薬剤に大別される。MPの奏効率は50%前後、生存期間の中央値で約3年である。MPとアルキル化剤を中心とした多剤併用療法の優劣については長く議論が続いたが、Medical Research Council (MRC)で行われた27の比較試験の6633例を対象としたメタアナリシスの結果、奏効率は多剤併用療法が60%、MP療法は53%と多剤併用療法の優位性が示されたが、生存期間の延長はみられていない⁴⁶⁾。保険診療上新規薬剤を寛解導入に使用できない本邦の現状では、高齢者や自家造血幹細胞移植を予定しない患者の初期治療としてMPが標準的治療である(AI)。

一方、海外では高齢者に対しMPを主体に新規薬剤との併用が行われている。GIMMによる60–85歳を対象としたMPとMPTの比較試験では奏効率(47.6% vs 76%)、2年EFSともにMPTが優れていた(27% vs 54%)⁴⁷⁾。MPTにおけるCR+near CRは27.9%と自家移植に匹敵する成績である。この試験ではTHALによる深部静脈血栓症などの副作用で早期死亡はMPTでMPより多い。しかし、その後の長期観察結果では生存率で両群間に有意差を認めていない。前述したIFM99-06試験でもOS、PFSともにMPTがMP、MEL 100 mg/m²のタンデム移植より有意に優れていた⁹⁾。また、MPとMP+BOR(MPV)との比較試験でもMPVは生存率、無イベント生存ともにMPより優れていた⁴⁸⁾。MPと新規薬剤との併用により生存期間が有意に延長するかどうかは長期の観察が必要である。多剤併用療法は前述したように生存期間の延長という点ではMPと差がない。種々の併用療法が報告されているが、本邦ではROAD(ranimustine [MCNU], VCR, DOX, DEX)やMCNU-VMP(vindesine, MEL, PSL)などが行われている。

VADは初期治療として行われた場合、60%前後の比較的高い奏効率が得られ、効果発現までの期間が短く、造血幹細胞への影響が少ないことから大量化学療法の適応となる患者における寛解導入としてよく用いられる⁴⁹⁾。しかし、効果持続期間が短く他の多剤併用療法と比較し、長期にわたる生存期間延長効果はみられない。DEX大量も米国ではよく使用されている。後方視的解析であるが、DEX大量とVADでは奏効率やOS、PFSで有意差はない⁵⁰⁾。

インターフェロン(interferon: IFN)は単剤としては化学療法に劣り、もっぱら化学療法との併用で使用されてきた。しかし、寛解導入におけるIFNの役割は乏しく、現在では維持療法として使用されている。メタアナリシスの結果より、IFNのPFS、OSの延長効果は4–6ヶ月程度にとどまり、大量化学療法後の使用においても生存期間延長効果はみられず、費用と副作用を考慮すれば推奨されていない⁵¹⁾(AI)。幹細胞移植を前提とした若年者を対象とした臨床試験では、THAL+DEX(TD)やBOR+DEXによる寛解導入が行われている。TDによる寛解導入では、奏効率はVADより高く、末梢血幹細胞採取への影響はない(Bologna 2002試験)⁵²⁾。しかし、CR率は10%以下にとどまり、また深部静脈血栓症のリスクが増大する。一方、BORを中心とした新規薬剤の組み合わせではBORとDEXを交互に用いる寛解導入でVGPR以上の奏効率22.5%、奏効率65%、移植後のVGPR以上の奏効率55%と報告されている⁵³⁾。また、BOR+DEX(BOR/DEX)とVADの無作為比較試験では、中間解析でBOR/DEXは奏効率でVADに勝り、自家移植後のCR/VGPR率は65%に達している⁶⁵⁾。また、BORは幹細胞採取に影響はない。LENについては、LEN+DEX(LEN/DEX)と大量DEXとの無作為比較試験が行われ、1年PFSにおいてLEN/DEXが有意に勝っていた⁶⁶⁾。さらに、LEN+大量DEX(40 mg, days 1-4, 9-12, 17-20)(LEN/HD-DEX)とLEN+少量DEX(40 mg, days 1, 8, 15, 22)(LEN/LD-DEX)の無作為比較試験の中間解析では2年OSがLEN/LD-DEXで有意に勝り(88% vs 78%)、有害事象は有意に少なかった⁶⁷⁾。以上より、BORあるいはLENを含むレジメンが今後寛解導入の標準的治療となることが予想される。一方、高リスク症例では自家PBSCTの効果に限界がある。LENやBORは13染色体異常やt(4;14)症例にも有効とされ、これらの症例では自家移植より新規薬剤、同種移植を推奨する考えもある⁶⁸⁾。今後、このような新規薬剤によるCR率の向上がはたして生存率の向上につながるのかを明らかにする必要がある。

IX. 参考文献

1. The International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121:749-757,2003.
2. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36:842-854, 1975.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335:91-97, 1996.
4. Child JA, Morgan GJ, Davies FC, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348:1875-1883, 2003.
5. 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* 24:929-936, 2006.
6. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al: High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 106:3755-3759, 2005.
7. Koreth J, Cutler CS, Djurvegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:183-196, 2007.
8. Palumbo A, Bringhen S, Teresa M, et al: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 104:3052-3057, 2004.
9. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Major superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *Lancet* 370,1209-1218, 2007.
10. Fermand JP, Ravoud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 92:3131-3136, 1998.
11. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 34:161-167, 2004.
12. Moreau P, Facon T, Attal M, 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 Intergroup Francophone du myelome 9502 randomized trial. *Blood* 99:731-735, 2002.
13. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, et al. Relapse risk after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: Long-term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 92:1083-1090, 2007.
14. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495-2502, 2003.
15. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al: Prospective randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*

- 25:2434-2341, 2007.
16. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al: Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: A prospective randomized phase 3 study. *Blood* 101:2144-2151, 2003.
 17. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101:100-106, 2009.
 18. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al: Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 102:1927-1929, 2003.
 19. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 88:4711-4718, 1996.
 20. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: A comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centers. *Br J Haematol* 113:209-216, 2001.
 21. Shimazaki C, Fujii H, Yoshida T, et al: Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. Results from the Japan Myeloma Study Group (JMSG) . *Int J Hematol* 81:342-348, 2005.
 22. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105:4532-4539, 2005.
 23. Crawley C, Lacobelli S, Bjorkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower non-relapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109:3588-3594, 2007
 24. Garban F, Attal M, Michallet M, et al: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by a 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.
 25. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *New Engl J Med* 356:1110-1120, 2007.
 26. Rosinol L, Perez-Simon A, Sureda A, et al: A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112:3591-3593, 2008.
 27. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. Non-myeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: The experience of the Gruppo Italiano trapianti di Midollo. *Blood* 2008 online
 28. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108:3289-3294, 2006.
 29. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 27:1788-1793, 2009.
 30. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al: Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 354:1021-1030, 2006.
 31. Mehta J, Singhal S. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in

- myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant* 40:1101-1114, 2007.
32. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 21:887-892, 1998.
 33. Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT, et al. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Eur J Haematol* 75:391-395, 2005.
 34. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 42:259-264, 2009.
 35. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005.
 36. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 101:4569-4575, 2003.
 37. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 21:529-534, 2007.
 38. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 109:3489-3495, 2007.
 39. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 22:1250-125, 2008.
 40. Shaughnessy J, Barlogie B. Using genomics to identify high-risk myeloma after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:77-80, 2006.
 41. 島崎千尋, 村上博和, 高木敏之. 日本における骨髄腫治療の現状. 骨髄腫 Annual Report 2006, P12-14, 日本骨髄腫研究会, 2007
 42. 日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書. *JSHCH monograph vol. 12*, p264-273, 2008.
 43. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, et al: Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: Role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 107:2633-2638, 2006.
 44. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Sem Hematol* 38:226-230, 2001.
 45. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 16:1547-1553, 1998.
 46. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 16: 3832-3842, 1998.
 47. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trials. *Lancet* 367:825-831, 2006.
 48. San Miguel JF, Schlag R, Lhuageva N, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008.
 49. Alexanian R, et al. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 33:86-89, 1990.
 50. Kumar S, et al. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 34:485-490, 2004.
 51. Interferon as therapy for multiple myeloma: An individual patient data overview of 24 randomized

- trials and 4012 patients. The Myeloma Trialists' Collaborative Group. *Br J Haematol* 113: 1020-34, 2001.
52. 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* 106:35-39, 2005.
 53. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II Pethema trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: Efficacy and clinical implication of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 25:4452-4458, 2007.
 54. Harousseau JL, et al. Velcade/dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: Updated results of the IFM2005/01 trial. *Blood* 110:139a (abst 450), 2007.
 55. Zonder JA, et al. Superiority of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *Blood* 110:32a (abst 77), 2007.
 56. Rajkumar SV, et al. 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. *J Clin Oncol* 25:18S (LBA8025), 2007.
 57. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 21:151-157, 2007.
 58. 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* 82:323-341, 2007.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

- * 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 委員長

多発性骨髄腫ガイドライン部会

- 島崎 千尋 (社会保険京都病院 内科)
- 岡本真一郎 (慶応義塾大学医学部 血液内科)

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン 多発性骨髄腫

発行日 平成 22 年 1 月 31 日

発行者 日本造血細胞移植学会

印刷 名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会