

科学と臨床

プレリキサフォルと多発性骨髄腫における移植療法

セルジオ・ジラルト医学博士との対談

セルジオ・ジラルト、医学博士
幹細胞移植・細胞療法教授、副議長
テキサス州立大学
M.D.アンダーソンがんセンター
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン市

多発性骨髄腫治療における造血幹細胞移植の概要を教えてください。

1980年代初頭、ティム・マクエルウェイン（英国王立マースデン病院 内科的腫瘍学教授）による有力な所見によれば、短期間とはいえ、骨髄腫患者に大量メルファランを投与することで、通常量メルファラン投与に対して耐性のある骨髄腫が克服され、また、この様な骨髄腫が再び抑制されるとのことです。マクエルウェイン教授が他に立証したことは、メルファランの毒性が主に骨髄に悪影響を与えることでした。なお、骨髄は骨内に存在し、赤血球（体中に酸素を運びます）・白血球（感染症から人体を防御します）・血小板（出血を防ぎます）を産生する器官です。超大量メルファラン投与を受けた患者の中には、骨髄毒性による合併症のために亡くなった方もいました。バート・バーロジ博士は以下に述べる概念を考案しました。それは、骨髄腫患者から骨髄を採取し、大量メルファラン投与前にこの骨髄を凍結保存します。それから、大量メルファラン投与を受けた患者にこの骨髄を移植することで、骨髄腫患者が大量メルファラン投与による副作用からより早く回復するというものです。これが、骨髄腫治療を目的とした骨髄移植（英名：bone marrow transplantation、略称：BMT）に関する全分野の始まりとなる手法になります。

初期には、他の治療選択肢を使い尽くした患者に対して BMT を行いました。後に、BMT は初期治療選択肢になりました。この分野において多くの議論が起きました。しかし、大部分の研究により、非 BMT 群と比べ、BMT 群の方が、完全寛解（CR）率が高く、また、無疾患生存期間が長いことがわかりました。

1980年代後期には、骨髄腫患者が化学療法を受けた後には、骨髄造血幹細胞（全ての成熟細胞をつくります）が血液内を循環することがわかりました。骨髄腫患者に高用量サイトキサン®（シクロホスファミド）を投与後、造血幹細胞を血液から採取することができました。これと同時に、白血球増殖因子（例、ニューボジェン®（フィルグラスチム）、ニューラスタ®（ペグフィルグラスチム）、リューカイン®（サルグラモスチム））が市販されたことで、以前と比べて骨髄毒性が減少した化学療法を骨髄腫患者は受けることができるようになりま

した。ヨーロッパで実施された研究によると、化学療法と先述の顆粒球コロニー刺激因子（英名：granulocyte-colony stimulating factor、略称：G-CSF）を併用することで、造血幹細胞が「動員されて」、骨髄から末梢血液内に遊走することがわかりました。骨髄腫患者に全身麻酔をかけてから、直接体に針を刺し、骨から骨髄を吸引することで、骨髄造血幹細胞を採取する必要はもはやなくなりました。献血するかのよう、直接血液から多数の骨髄造血幹細胞を採取することができました。これにより、自家幹細胞移植（英名：autologous stem cell transplantation、略称：ASCT）が自家骨髄移植（英名：autologous bone marrow transplantation、略称：ABMT）に取って代わりました。

骨髄腫治療における ASCT の現状を教えてくださいませんか。

他の治療法と同様に、ASCT の目標は、治療効果を最大にし、また、その持続期間を最大限まで延長させることで、全生存率を最大限まで上昇させることです。今日の北米では、骨髄腫は ASCT を伴う高用量化学療法の中でも一般的な適応症になっています。この事実から、骨髄腫治療においては、上記の治療法により CR 率は最大になっています。また、従来の化学療法と比較して、ASCT により生存率が上昇しました。

この症例は現在利用可能な新薬と関連するものであり続ける可能性がありますか。

サリドマイド・ベルケイド®（ボルテゾミブ）・レブリミド®（レナリドミド）の承認後も、骨髄腫治療に実施された ASCT の件数が増加するのが現状です。先述の新規抗骨髄腫薬と新規併用療法と関連する大量化学療法の役割は再検討中です。しかし、大量化学療法は、初期・再発性骨髄腫治療における重要な要素であり続けると思います。新規療法と関連する骨髄腫治療において、ASCT と造血幹細胞動員に関する議論は続いています。

ASCT の 1 回実施と 2 回実施の違いを教えてくださいませんか。

興味深い質問ですね。イタリアやフランスで実施された研究により、1 回目の ASCT が良好に奏功すれば、2 回目から恩恵を受けないことが示されました。しかし、この結論は非常に少数の被験者から得られた結果に基づいていました。しかも、この研究はよく計画されたものではありませんでした。私の見解では、この主張は統計上有効ではありません。

米国血液・骨髄移植臨床試験ネットワーク（英名：The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network、略称：BMT CTN）は、米国国立がん研究所（NCI）と米国国立心肺血液研究所（NHLBI）（2 研究所とも米国国立衛生研究所の下部研究所）から資金を得ている協同団体です。BMT CTN は被験者 750 名を対象にした無作為化臨床試験を実施しています。同試験において、被験者は全員高用量メルファラン投与後に 1 回目の ASCT を受けることとなります。次に、新規療法 4 サイクルもしくは 2 回目の ASCT、または、維持療法だけを受けます。全被験者や全担当医が同試験への参加を検討するように勧めています。ASCT 1 回分が 2 回分と同様に有効な場合、新規療法との関連において、同試験の結果を私た

ちは知るはずです。

造血幹細胞動員に関する話題に戻っていただけますか。

造血幹細胞動員は、骨髄から血液内に遊走した造血幹細胞を採取する過程です。ASCT を目的とした造血幹細胞採取は最も一般的に行われています。その際、事前に実施された化学療法の有無にかかわらず、G-CSF を使用して造血幹細胞を動員します。

骨髄腫患者における造血幹細胞動員において化学療法を実施するかどうかについて決定する要因を教えてください。

その要因に関しては、活動性骨髄腫か否か、事前に実施された治療の範囲（・種類）、及び、罹患期間によって変わることが一般的です。時にその判定は主治医が関わっている治療プログラムに基づくことがあります。現代の医療技術により、骨髄腫患者の約 95%において、1、2 回の ASCT に十分な量の骨髄造血幹細胞が順調に動員されます。殆どの臨床試験から、大量化学療法後造血幹細胞動員の実施後に、より多くの骨髄造血幹細胞を採取できることが示唆されます。しかし、化学療法による幹細胞動員では、より重大な治療関連毒性が示されているものの、より良好な予後が示されてはいません。また、化学療法による幹細胞動員の失敗率は、G-CSF 投与のみで実施される骨髄造血幹細胞動員の失敗率と同程度です。

順調に動員されない骨髄腫患者に対する治療選択肢を教えてください。

数年前は、骨髄造血幹細胞動員が困難な患者、すなわち、様々な方法を試みても動員できなかった患者は、ASCT を受けることはできませんでした。造血幹細胞動員に関する殆どの遡及的研究により特定されたことは、年齢、動員方法、動員までの時間、事前に受けた治療の回数、並びに、事前に受けたメルファラン投与及び／もしくは放射線治療が、最小量の造血幹細胞すら採取できない患者に関する予測の判断材料になることです。この遡及的研究と平行して、他のところでは、骨髄腫に関する生物学や造血幹細胞が骨髄から遊離する機序が研究されています。このような研究分野は、造血幹細胞が骨髄内微小環境を見つける過程と比較して、非常に確立されてきています。私たちが生きている限り、造血幹細胞は生きるよう設計されています。また、私たちが生きるために必要な赤血球・白血球・血小板を産生します。造血幹細胞は、接着分子（造血幹細胞を骨髄内に固定する接着剤の役割を果たす分子で、その遊走を防ぎます。）と呼ばれる物質で「張り付きます」。今日、新規の造血幹細胞動員戦略は「接着剤」の効果を妨害することです。具体的には、造血幹細胞を遊離させてから、末梢血液内に循環させることで、幹細胞採取の収率・効率を上げることです。

プレリキサフォルがこの様な状況に入り込む過程を教えてください。

プレリキサフォル（商品名モゾビル®）は、元来後天性免疫不全症候群（AIDS）治療に開発された薬剤です。AIDS 治療にプレリキサフォルを使用した臨床試験で、プレリキサフォルが

投与された被験者の白血球数が大幅に増加したという所見がありました。更に研究を進めた結果、プレリキサフォルが骨髄造血幹細胞と骨髄細胞の間の結合を壊し、その結果、より多くの骨髄造血幹細胞が血液内に遊走することがわかりました。

骨髄腫とリンパ腫において、2件の重要な臨床試験から、プレリキサフォルは **G-CSF** と併用することで安全性や効果が上がり、また、**G-CSF** 単剤投与と比較して短縮した採取期間において骨髄造血幹細胞動員数が増加することがわかりました。

更に、プレリキサフォルは、例外的使用プロトコールに明示される通り、従来の造血幹細胞動員法が使えない被験者の3分の2に対する適正な幹細胞動員に有効であることを示しました。骨髄腫に罹患している被験者では、プレリキサフォル・**G-CSF** 併用療法は **G-CSF** 単剤療法と比較して、初期動員療法として有効であることも示されています。骨髄腫治療におけるプレリキサフォルの役割を更に明確にするために、更に多く研究を行う必要があります。しかし、造血幹細胞動員剤としてプレリキサフォルを使用することが安全、かつ、（造血幹細胞収率に関して）予測可能であることがわかっています。

骨髄腫治療において、プレリキサフォルの存在は **ASCT** における大きな進歩です。その毒性プロフィールは非常に管理しやすいです。毒性プロフィールにおいて、最も一般的な有害事象は注射部位反応や軽度の胃腸障害です。プレリキサフォルにより、良好な奏功を示す患者から更に効率的に多くの造血幹細胞を採取し、従来の造血幹細胞動員法が使えない患者を動員し、患者資源の確保に役立ち、そして、非常に多くの造血幹細胞を移植することで患者の予後が良くなる可能性の有無を研究することができます。

締めくくりのコメントをお願いします。

大量メルファラン投与は現在でも適応患者に推奨されます。また、造血幹細胞採取は、骨髄腫治療過程の初期において、**ASCT** に適応を示す全患者に対して検討すべきです。骨髄腫患者は、主治医と相談して、**ASCT** を受けるか否かを決めなければなりません。骨髄腫患者が **ASCT** を受ける場合、必ずしも造血幹細胞動員にプレリキサフォルが投与されるわけではありません。しかし、プレリキサフォルがなければ成功しない場合は、その存在は非常に有益なものになります。

締めくくらせていただきますが、**G-CSF** 単剤療法に対立するものとして、プレリキサフォル・**G-CSF** 併用療法の利点について、患者が主治医と相談することを、私は推奨するでしょう。その理由は、特に、プレリキサフォルを使用しても、大量化学療法後骨髄造血幹細胞動員と関連する重大な毒性は加わらないためです。

MT

出典：「Myeloma Today」2009年 Summer Volume 7, Number 10

http://myeloma.org/pdfs/mt710_c1web.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法は、サリドマイド、ベルケイド登場した今でも標準治療の一つです。しかし骨髄腫患者では十分な量の幹細胞が採取ができないこともあり、そこが問題となっておりました。あらゆる面で医学が進歩していることでまた選択肢が広がることとなります。可能性が広がる一方でどの治療を選択すべきかという悩みも広がりますが、将来に期待できます。

翻訳者：渡邊

監修者：日本の顧問医師