

[9] 多発性骨髄腫 第2版

9 多発性骨髄腫 第2版 (角南 一貴) 144

- I . 対象患者 144
- II . 病型分類 145
- III . 移植の適応とそのエビデンスレベル 146
 - 1. 自家造血幹細胞移植 146
 - 2. タンデム自家造血幹細胞移植 148
 - 3. 同種移植(ミニ移植) 148
 - 4. タンデム自家/同種ミニ移植 149
 - 5. 自家造血幹細胞移植後の地固め・維持療法 151
 - 6. 再発期・治療抵抗期 152
- IV . 予後因子 152
- V . 臨床成績(病型, 病期別) 153
- VI . 幹細胞ソース 153
- VII . 薬物療法の成績 154

多発性骨髄腫 第2版

(2014年3月改訂)

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メルファラン (MEL) とプレドニゾロン (PSL) の併用 (MP療法) が行われてきたが、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、治療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、サリドマイド (THAL)、レナリドミド (LEN)、ボルテゾミブ (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、また最近では寛解導入療法より使用され、従来の治療法より優れていることが報告されてきている。さらに、自家移植後の強化維持療法についても検討され、良好な成績が報告されつつある。

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¹⁾。

I . 対象患者

International Myeloma Working Group (IMWG) による新しい診断基準²⁾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³⁾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

表1 エビデンスレベルと推奨グレードのまとめ

| 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 |
| エビデンスの質 | |
| I | 適正な無作為化比較試験が1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 |

この基準を用いて移植療法の適応とその方法を決定した。

(文献1より引用改変)

(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。

II . 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²⁾。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，または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(smoldering 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，かつ血清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、一箇所だけの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。

形質細胞白血病は、末梢血中に形質細胞数 2,000/ 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。

Ⅲ . 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 歳未満の若年者 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 Francophone 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)のいずれも大量化学療法が優れていた^{4, 5)}。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^{6, 7)}。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(ビンクリスチン [VCR], カルムスチン, MEL, シクロホスファミド [CPM], PSL) と CPM 大量療法が行われている⁶⁾。また、移植前処置として MEL 大量より劣るとされる MEL + 12 Gy 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⁷⁾。

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⁸⁾。以上より、65 歳未満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)。近年では THAL, LEN, BOR などの新規薬剤が寛解導入療法に使用できるようになり、従来の治療法との比較試験についてさまざまな報告がされている^{9~16)}。いずれも新規薬剤を使用した群のほうが有効性が高い成績であり(AI), 現時点においても

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 | Dev | GNR | GNR |

S : standard of case 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 opinion 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 recommend 一般的には勧められない

65 歳未満の若年者においては自家造血幹細胞移植は標準的治療であるが, その他の場合は臨床試験として行うべきである。同種移植は一般的には勧められない。

(筆者作成)

65 歳未満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)。しかし, わが国では初発例に対する保険適応は BOR に限られる。

65 歳以上の高齢者において, 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)¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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ったと考えられていた。しかし最近, イタリアより 65 ~ 75 歳の高齢者に BOR を含むレジメンで寛解導入, 中等量メルファラン後に自家移植を行い, その後 LEN で強化維持療法をおこなった成績が報告され, CR 率 53%, PFS 48 カ月, 5 年 OS 63% という優れた成績を報告した¹⁹⁾。特に 70 歳以下にベネフィットがあるようで, 高齢者における自家移植も見直されつつある。しかし, 大規模な無作為化比較試験の結果ではないため, 現時点では臨床試験として行うべきであろう (BII)。

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, 無治療かつ副作用なく無症状の期間(The period of time without symptoms, treatment, and treatment toxicity : TWiSTT) が長くなることが無作為化比較試験で示されている²⁰⁾。したがって, up-front で移植を行うことが推奨される (A I)。

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²¹⁾。

移植前処置としては MEL 200 mg/m² が推奨される (IFM9502 試験²²⁾, A I)。MEL 200 mg/m² と MEL 140 mg/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。その後, スペインからブスルファン (Bu) (12 mg/kg) と MEL 140 mg/m² (BU/MEL) と MEL 200 mg/m² との報告がなされたが, BU/MEL は PFS では有意に延長していたが, TRM が有意に高く, OS に差がなかった²³⁾。最近では, BOR と MEL を併用する前処置も検討され, 有望な成績が報告されている²⁴⁾が, 無作為化比較試験はなく, 現時点では MEL 200 mg/m² が推奨される。

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²⁵⁾ (A I)。

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 カ月以内に連続 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^{26~28)}。一方, EFS は, 4 つの試験でタンデム移植が優れていた。特に, 初回移植で VGPR (IFM94 試験)²⁶⁾ 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)²⁷⁾ 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 カ月程度をめどに実施されることが多い^{26, 27)}。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²⁹⁾。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²⁹⁾。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, 新規薬剤が使用可能となった現在ではタンデム移植の有用性は低下している。

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 GVM 効果が期待できる。実際,

同種移植による持続的な分子生物学的寛解と長期生存が報告されている³⁰⁾。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^{31, 32)}。自家移植と化学療法と比較試験である 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 カ月での死亡率が 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⁶⁾。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、特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 (CII)。

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。わが国における 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³³⁾。前処置には約半数でフルダラビン (Flu) が使用され、Flu + MEL の組み合わせがもっとも多かった。European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 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³⁴⁾。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³⁵⁾。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 (CII)。

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^{36~40)}。IFM では 162 例の高リスク (β_2 -MG > 3 mg/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, ドキソルビシン [DOX], デキサメタゾン [DEX]) による寛解導入後 MEL 200 mg/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 + BU + ATG の前処置による同種ミニ移植 (IFM99-03)、あるいは MEL 200 mg/m²による自家 PBSCT を実施した (IFM99-

04)³⁵⁾。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 2 GyのみとしたタンDEM自家/ミニ移植をタンDEM自家移植と比較し、OS、PFSともにタンDEM自家/ミニ移植が優れていたと報告した³⁶⁾。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カ月、全生存率は到達していないと報告している⁴¹⁾。一方、Rosinól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およ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³⁸⁾。

European Bone Marrow Transplantation (EBMT)より、初発MM患者357例を対象とした今までの報告と比べ大規模な比較試験の結果が報告された³⁹⁾。HLA一致同胞がいればタンDEM auto-allo SCT群へ、HLA一致同胞がいなければauto SCT群となり、参加施設の判断でsingleでもtandemでも選択できることになっている。Auto SCTの前処置はMEL 200 mg/m²で、RISTの前処置はTBI 2Gy + Flu 90 mg/m²であった。60カ月時点のPFS、OSはタンDEM auto-allo SCT群がauto単独群より良好であった(それぞれ38% vs 18% : p = 0.001, 65% vs 58% : p = 0.006)。また、死亡リスクおよび再発リスクもタンDEM auto-allo SCT群で良好であった(それぞれp = 0.047, p = 0.003)。タンDEM auto-allo SCTのほうがタンDEM auto-SCTとくらべてCR率(51% vs 41% ; p = 0.02)は有意に良好であったが、TRM(16% vs 4% : p < 0.001)は有意に高かった。grade II~IV急性GVHDの発症率は20%であり、慢性GVHDの発症率は54%であった。この試験ではタンDEM auto-allo SCT群の優位性が示されている。

同時期にThe Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network(BMT CTN)より、イタリアの比較試験と同様の方法で初発MM患者710例を対象としたタンDEM auto-allo SCTとタンDEM auto SCTの大規模比較試験の結果が報告された⁴⁰⁾。この試験の特徴は、タンDEM auto SCT群は維持療法としてTHAL + DEX療法を行う群としない群にランダム化すること、 β_2 -ミクログロブリン高値と13番染色体欠失を持つ症例はハイリスク患者として別に解析することであった。結局、タンDEM auto SCT群間で維持療法の有無でのPFS、OSに差がなかったため、まとめて解析を行うこととなった。3年PFSはタンDEM auto SCT群とタンDEM auto-allo SCT群ではそれぞれ46%と43%(p = 0.67)で、3年OSはそれぞれ80%と77%(p = 0.19)、TRMはそれぞれ4%と11%(p = 0.04)であった。タンDEM auto-allo SCT群のgrade II~IV急性GVHDと慢性GVHDは、それぞれ26%と54%であった。ハイリスク患者においてもこの結果は類似していた。この試験ではEBMTからの報告と異なる結果であり、タンDEM auto-allo SCTの優位性が示されな

かった。

以上より、試験ごとに成績が一定しておらず、現時点ではダンデム自家 / 同種ミニ移植の有用性は明らかではなく、研究的治療である (CI)。

5 . 自家造血幹細胞移植後の地固め・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、最近新規薬剤を用いた地固め・維持療法を行うことで、CR の獲得や、PFS, OS の延長が期待されている。自家移植後の地固め療法については、IFM2005-02 試験で全例に LEN 単独投与による成績が報告され、CR 率の上昇が得られている⁴²⁾。また、Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) から自家移植後に地固め療法として、BOR + THAL + DEX (BTD) 2 サイクルと THAL + DEX (TD) 2 サイクルとの比較試験の結果が報告された。地固め療法開始からの PFS は BTD が優れていたが、OS には差を認めなかった⁴³⁾。また、BTD 群は t(4;14), del (17p) などのハイリスク染色体異常症例にも有効性がみられている。最近、北ヨーロッパから自家移植後地固め療法として BOR 単独群と無治療群との比較試験が報告された⁴⁴⁾。PFS は BOR 群で優れていたが OS は差がなく、さらに移植後 VGPR 以上の症例は、地固め療法の有無で PFS に差がなかった。以上より、地固め療法に関する報告は少なく、また、どの症例に行うべきかが明らかにされていないため、現状では臨床試験で行うことが望ましい (BI)。

自家移植後の THAL による維持療法の第Ⅲ相試験が 5 つ報告されている^{45~49)}。IFM99-02 試験では当初、THAL 群がプラセボ群に比べ EFS, OS とも優れていたが、長期フォローアップにて OS に差を認めなくなった⁵⁰⁾。HOVON-50 試験や MRC Myeloma IX 試験においても同様に OS に差がない結果であった^{48, 49)}。ALLGMM6 試験は自家移植後 PSL による維持療法を行った群 (PSL 群) とそれに THAL を 12 カ月間併用した群 (THAL 群) との比較であるが、3 年後の PFS, OS ともに THAL 群が優れていた⁴⁶⁾。一方、TT2 試験では THAL を寛解導入から維持療法にも使用し、当初は再発後の OS が短く、THAL 使用群では PFS は延長するものの OS の延長はみられていなかったが⁴⁷⁾、長期のフォローアップにおいては THAL 群の OS が優れていた⁵⁰⁾。いずれの試験でも、THAL の長期投与による末梢神経障害が中止の理由となっている。以上を考慮すると、必ずしも広く受け入れられる状況ではない (BI)。

LEN による維持療法は、IFM2005-02 試験⁴²⁾、CALGB100104 試験⁵¹⁾にてプラセボ群と比較して PFS の延長が得られている。しかし、OS については CALGB100104 試験のみで LEN 維持療法の優位性が示されているが、サブ解析において寛解導入療法に THAL 使用例や LEN 不使用例およびランダムイズ時点で CR 到達例に対しては OS の延長が得られて

いない。また、二次発癌が上昇するとの報告もある。よって現時点では、すべての症例で維持療法が有効ではないため、症例ごとに慎重に対応するべきである（BI）。

BORによる維持療法については、THALとの比較試験が報告されている¹²⁾が、各群寛解導入療法が異なり、維持療法としての評価が困難であり、現状では臨床試験として行うべきである（CI）。

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⁵²⁾。奏効期間が12～24カ月の場合は、2回目の自家移植は報告によりさまざまであり、新規薬剤を加えた治療法が望ましい⁵³⁾。奏効期間が1年未満の再発・進行は新規薬剤によるサルベージ療法か、研究的治療あるいは緩和医療が推奨される。1回目のHDTでVGPR以上の奏効に達しない例(このような場合はprimary refractoryに該当するが)では、新規薬剤によるサルベージ治療が推奨される。2回目のHDTを連続的に行うタンデム移植も選択肢ではあるが、効果は高くない。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⁵⁴⁾。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。

最近、イタリアのグループから、自家移植後再発例に対し、新規薬剤を用いてサルベージ療法を行った後、血縁者または非血縁者のHLA一致ドナーの有無により2群に分け、intention-to-treat (ITT)解析による比較が報告された⁵⁵⁾。実際に同種移植を行った群は91%は骨髄非破壊的であった。累積再発率、2年の累積非再発死亡率、PFSはドナーあり群で有意に高かった。2年OSの有意差はなかった。予後不良の染色体異常の有無は治療選択に重要である。13番染色体欠失, t(4;14), and/or 17番染色体短腕欠失(-17p13)異常を有する症例では、HDT後のPFSがこれらの染色体異常を有さない症例に比して、著しく短縮することが報告されている^{56～58)}。一方、予後不良染色体の症例に対する新規薬剤の有効性が報告されていることから、これらの症例には新規薬剤が推奨される⁵⁹⁾。したがって、自家移植後再発例では新規薬剤の使用が推奨される(AI)。

IV . 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

アルブミン (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 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⁶⁰⁾。

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) は標準リスクである^{56, 57, 61)}。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⁶²⁾。最近では, BOR により t(4;14), 17p13 欠失を示す症例の予後の改善が報告されている^{12, 15, 43)}。

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⁶³⁾。

V . 臨床成績 (病型, 病期別)

従来 of 寛解導入療法後の自家 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^{5, 6, 20)}。わが国における 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⁶⁴⁾。最近では新規薬剤を使用した寛解導入療法後の自家 PBSCT が主流であり, CR 率向上, PFS の延長が得られているが, OS に関しては観察期間が短いため差がない^{9~12, 15, 16)}と報告されていたが, 初発 MM に対して自家移植前に BOR-based 寛解導入療法を行った群と非 BOR-based 群の第 III 相比較試験のメタアナリシスが報告された。CR/nCR 率, PFS, OS とも BOR-based 群のほうが優れていた⁶⁵⁾。わが国ではまだまとまった報告はない。

日本造血細胞移植学会による 3,718 例の解析 (種々の病期を含む) では, CR/PR/MR 例の 5 年 OS は 54.8%, NC/PD 例は 44.4%であった⁶⁶⁾。

一方, タンデム移植について IFM の報告では, 7 年 OS, EFS はそれぞれ 42%, 20%であった²⁶⁾。Barlogie らは, タンデム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 症例ではタンデム移植後 4 年の OS は 76%と報告している⁶⁷⁾。

VI . 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 (A I)。末梢血幹細胞では骨髓移植に比較し, 血球の回復が早く, 血小板輸血の使用量が少ない⁶⁸⁾。また, PBSCT で生存率が高い傾向が報告されている⁶⁹⁾。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。新規薬剤において、BOR, THAL に関しては採取に悪影響はないが、LEN に関しては治療開始後半年以内の採取が望ましい⁶⁹⁾。

幹細胞採取は、一般に CPM やエトポシド大量療法に 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⁷⁰⁾。

VII . 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。移植適応患者の寛解導入療法はここ数年でかなり変化してきており、その概要を述べる (表3)。

古くから MM の治療において MEL は key drug であり、一般的に寛解導入療法に使用されていた⁷¹⁾。しかし、PBSC 採取効率が悪くなるため、奏効率では同等で PBSC 採取率の高い VAD もしくは大量 DEX が好んで使用されてきた。このレジメンは VGPR 以上の効果が得られにくく、新規薬剤との比較試験においても、効果の面で劣る結果が示されており、最近ではほとんど用いられることはなくなった。

THAL-based 寛解導入療法は従来の治療法と比べて、ORR は向上している。イタリアのグループによる TD (Bologna2002) と VAD (Bologna96) との後方視的比較試験では、PR 以上の効果は TD のほうが優れているが、VGPR 以上の効果はあまり変わらなかった⁷²⁾。しかし、その後の最終報告では、TD のほうが VGPR 以上の効果が優れていたと報告している⁷³⁾。その後、オランダのグループより TD に DOX を加えた TAD と VAD の前方視的比較試験が報告され、ORR, VGPR 以上の奏効率は TAD のほうが有意に優れていた⁹⁾。イギリスの大規模試験である Medical Research Council (MRC) myeloma IX では、TD に CPM を加えた CTD と VAD に CPM を加えた CVAD との前方視的比較試験を行い、ORR, VGPR 以上の奏効率は CTD が優れていた¹⁰⁾。以上の結果より、寛解導入療法としての THAL は従来の治療法と比べて優れていることが示されたが、TD は VGPR 以上の効果が乏しく、ほかの化学療法剤の併用が効果的である。

BOR-based 寛解導入療法は、最近よく用いられているレジメンである。Harousseau らは BOR + D (BD) と VAD の比較試験を報告した¹¹⁾。どちらも4サイクル施行した結果、BD のほうが CR + VGPR は良好であった。Sonneveld らは VAD と BD に DOX を加えた BAD の比較試験を報告した¹²⁾。どちらも3サイクル施行した結果、CR + VGPR は BAD のほうが良好であった。以上の報告から、BOR-based 寛解導入療法は有効である。

LEN-based 寛解導入療法も最近、さまざまな報告がされてきている。Mayo Clinic では

表3 移植適応患者における主な寛解導入療法の比較試験

| 著者 | レジメン | 試験方法 | サイクル数 | n | PR(%) | VGPR(%) | nCR(%) | CR(%) |
|--------------------------------|------------------|------|-------|-----|-------|---------|--------|-------|
| Cavo ら ⁷²⁾ | TD | 後方視的 | NA | 100 | 76* | 19 | 13 | 10 |
| | VAD | | NA | 100 | 52 | 14 | 13 | 8 |
| Cavo ら ⁷³⁾ | TD | 後方視的 | 4 | 135 | NA | 30* | NA | NA |
| | VAD | | 4 | 135 | NA | 15 | NA | NA |
| Lokhorst ら ⁹⁾ | TAD | 前方視的 | 3 | 268 | 71* | 37* | NA | 3 |
| | VAD | | 3 | 268 | 57 | 18 | NA | 2 |
| Morgan ら ¹⁰⁾ | CTD | 前方視的 | 6 | 556 | 82.5 | 43.3* | NA | 13.0* |
| | CVAD | | 6 | 555 | 71.2 | 27.5 | NA | 8.1 |
| Harousseau ら ¹¹⁾ | BD | 前方視的 | 4 | 240 | 78.5* | 37.7* | 14.8* | 5.8* |
| | VAD | | 4 | 242 | 62.8 | 15.1 | 6.4 | 1.4 |
| Sonneveld ら ¹²⁾ | BAD | 前方視的 | 3 | 413 | 78* | 42* | 11* | 7 |
| | VAD | | 3 | 414 | 54 | 14 | 5 | 2 |
| Gay ら ⁷⁴⁾ | LD/Ld | 後方視的 | NA | 228 | 80.3* | 34.2* | NA | 13.6* |
| | TD | | NA | 183 | 61.2 | 12 | NA | 3.3 |
| Zoder ら ¹³⁾ | LD | 前方視的 | NA | 97 | 78* | 63* | NA | 26* |
| | D | | NA | 95 | 48 | 16 | NA | 4 |
| Rajkumar ら ¹⁴⁾ | LD | 前方視的 | 4 | 223 | 81* | 50* | 18 | 5 |
| | Ld | | 4 | 222 | 70 | 40 | 14 | 4 |
| Cavo ら ¹⁵⁾ | BTD | 前方視的 | 4 | 236 | 93* | 62* | 31* | 19* |
| | TD | | 4 | 238 | 79 | 28 | 11 | 5 |
| Rosinol ら ¹⁶⁾ | VBMCP/VBAD + BOR | 前方視的 | 6 | 129 | 75 | 36 | NA | 21 |
| | BTD | | 6 | 130 | 85* | 60* | NA | 35* |
| | TD | | 6 | 127 | 62 | 29 | NA | 14 |
| Moreau ら ⁷⁵⁾ | btD | 前方視的 | 4 | 100 | 90 | 50* | 31 | 14 |
| | BD | | 4 | 99 | 81 | 36 | 22 | 12 |
| Kumar ら ⁷⁷⁾ | BDCL | 前方視的 | 4 | 40 | 80 | 33 | NA | 5 |
| | BDL | | 4 | 41 | 73 | 32 | NA | 7 |
| | BDC | | 4 | 32 | 63 | 13 | NA | 3 |
| | BDC-mod | | 4 | 17 | 82 | 41 | NA | 12 |
| Ludwig ら ⁷⁸⁾ | BTD | 前方視的 | 4 | 49 | 100 | 69 | 51 | 31 |
| | BTDC | | 4 | 49 | 96 | 69 | 44 | 35 |

VAD : vincristine , doxorubicin , dexamethasone TD : thalidomide , dexamethasone TAD : thalidomide ,doxorubicin ,dexamethasone CTD :cyclophosphamide ,TD CVAD :cyclophosphamide , VAD BD : bortezomib , dexamethasone BAD : bortezomib , doxorubicin , dexamethasone LD : lenalidomide, high dose dexamethasone Ld : lenalidomide, low dose dexamethasone BTD : bortezomib, thalidomide, dexamethasone VBMCP/VBAD : vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, prednisolone/vincristine, carmustine, doxorubicin, dexamethasone btD : reduced dose bortezomib, thalidomide, D BDC : bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide BDL : bortezomib, dexamethasone, lenalidomide BTDC : BTD, cyclophosphamide CR : complete response nCR : near CR PR : partial response VGPR : very good PR dexamethasone NA : not available. * p < 0.05, ^a効果判定は best response, ^b4 サイクル後に効果判定

新規薬剤を用いた寛解導入療法は、従来の標準化学療法と比べて優れた成績が報告されている。

(筆者作成)

LEN + DEX を施行した症例と TD を施行した症例を後方視的に比較した結果, ORR, 無増悪期間 (time to progression : TTP), PFS および OS のいずれも LEN のほうが良好であった⁷³⁾。Southwest Oncology Group (SWOG) で行われた LEN + DEX とプラセボ + DEX との比較試験では, ORR, CR + VGPR, CR は, LEN + DEX のほうが良好であった¹³⁾。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) で行われた LEN + high-dose DEX (LD) と LEN + low-dose DEX (Ld) との比較試験では, ORR や CR + VGPR は LD が優れていたが, OS は Ld のほうが優れていたと報告されている¹⁴⁾。以上より, LEN も初期治療における有効性が示されている。

最近では新規薬剤併用による臨床試験の報告がみられ, 有望な成績が得られつつある。Cavo らは, TD と BTD の比較試験を報告した¹⁵⁾。寛解導入療法後の CR + VGPR は, BTD のほうが良好であった。Rosinol らは, VBMCP/VBAD (VCR, カルムスチン, MEL, CPM, PSL/VCR, カルムスチン, DOX, DEX) 後に BOR を追加投与する治療法, TD, BTD の 3 群を比較した試験を報告した¹⁶⁾。ORR, nCR 以上および CR は BTD が最も良かった。Moreau らは, BOR と THAL の投与量を減量した BTD と BD との比較試験を報告した⁷⁵⁾。VGPR 以上の効果は BTD のほうが良好であった。Richardson らは, LEN + BOR + DEX (LBD) の第 I / II 相試験の成績を報告した⁷⁶⁾。症例数は 66 例で, ORR は 100% で CR + VGPR は 67% という優れた成績であった。Kumar らは, BOR (B), DEX (D), LEN (L) および CPM (C) を 3 ~ 4 剤併用した無作為化比較第 II 相試験 (EVOLUTION study) を報告した⁷⁷⁾。BDCL, BDL, BDC, BDC-mod (day 15 に C を追加) で比較した結果, どの併用療法も VGPR 以上の導入率は良好であったが, 4 剤併用した BDCL は 3 剤併用の BDR, BDC と比較して成績の向上は期待されたほど得られなかった。また, BTD と BTD に CPM を加えた BTDC の無作為化比較第 II 相試験の結果が報告された⁷⁸⁾。CR + VGPR 率やフローサイトメトリーによる微小残存病変の消失は両者とも高率でほぼ同等であるが, BTDC は BTD と比べ毒性の増加, health-related quality of life (HRQoL) の低下があり, 安全性に問題があるとして, CPM 追加の有効性が示されなかった。

上述の寛解導入療法において, VGPR 以上の効果が高率に得られる治療法は BOR-based レジメンであり, 2 剤併用より 3 剤併用の方がより高い効果が得られている。4 剤併用は 3 剤併用と比べ効果は変わらず, むしろ毒性が増強するため推奨されない。特に, BOR と iMIDs との併用療法は有効性が高い。わが国では保険診療上, 初発治療に使用できる薬剤は化学療法剤と BOR であり, 実臨床ではこれらの薬剤を組み合わせる治療法を選択することとなる。これらの成績をもとに, 日本骨髄腫学会の診療指針⁷⁹⁾ および日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン⁸⁰⁾ では, BD, BADなどを推奨している。

(角南 一貴)

文 献

- 1) The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* **121** : 1193-1254, 1979.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Koreth J, Cutler CS, Djurugovic 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.
- 9) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al: A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* **115** : 1113-1120, 2010.
- 10) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al : Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* **97**: 442-450, 2012.
- 11) Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma : results of the IFM 2005-01 phase III Trial. *J Clin Oncol* **28** : 4621-4629, 2010.
- 12) Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al : Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* **30** : 2946-2955, 2012.
- 13) Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al : Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma : a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* **116** : 5838-5841, 2010.
- 14) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **11** : 29-37, 2010.
- 15) Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al : Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before , and consolidation therapy after double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma : a

- randomised phase 3 study. *Lancet* **376** : 2075-2085, 2010.
- 16) Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al : Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma : a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* **120** : 1589-1596, 2012.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al : Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma : updated results. *Blood* **122** : 1376-1383, 2013.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al : Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* **95** : 1913-1920, 2010.
 - 24) Roussel M, Moreau P, Huynh A, 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, 2011.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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** : 2434-2441, 2007.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
- 31) Björkstrand 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand 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.
 - 36) 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.
 - 37) 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.
 - 38) 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.
 - 39) Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al : Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma : long-term follow-up. *J Clin Oncol* **29** : 3016-3022, 2011.
 - 40) Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al : Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102) : a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* **12** : 1195-1203, 2011.
 - 41) 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* **113** : 3375-3382, 2009.
 - 42) Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al : Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **366** : 1782-1791, 2012.
 - 43) Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al : Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* **120** : 9-19, 2012.
 - 44) Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al : Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma : a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* **121** : 4647-4654, 2013.
 - 45) Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al : Maintenance therapy with thalidomide improves sur-

- vival in patients with multiple myeloma. *Blood* **108** : 3289-3294, 2006.
- 46) 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.
 - 47) Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al : Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **354** : 1021-1030, 2006.
 - 48) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al : A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* **115** : 1113-1120, 2010.
 - 49) Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al : The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma : MRC Myeloma II results and meta-analysis. *Blood* **119** : 7-15, 2012.
 - 50) Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al : Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma : update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* **28** : 1209-1214, 2010.
 - 51) McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al : Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* **366** : 1770-1781, 2012.
 - 52) 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.
 - 53) Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al : Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma : a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* **26** : 73-85, 2012.
 - 54) 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.
 - 55) Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al : Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft : a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 617-626, 2012.
 - 56) Fonseca R, Blood E, Rue M, et al : Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* **101** : 4569-4575, 2003.
 - 57) Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al : Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* **109** : 3489-3495, 2007.
 - 58) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al : Clinical implications of t(11 ; 14) (q13 ; q32) , t(4 ; 14) (p16.3 ; q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* **106** : 2837-2840, 2005.
 - 59) Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al : Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* **21** : 151-157, 2007.
 - 60) Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al : International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* **23** : 3412-3420, 2005.
 - 61) 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.
 - 62) 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** : 1250-1255, 2008.
 - 63) Shaughnessy JDJ, Barlogie B : Using genomics to identify high-risk myeloma after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 77-80, 2006.
 - 64) 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, 日本骨髓腫研究会, 2007.
- 65) Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, 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.
- 66) 日本造血細胞移植学会:平成 24 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター, 名古屋, 2013, p216-218.
- 67) 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.
- 68) Attal M, Harousseau JL : Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* **38** : 226-230, 2001.
- 69) Kumar S, Giralts S, Stadmauer EA, et al : Mobilization in myeloma revisited : IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* **114** : 1729-1735, 2009.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al : Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* **27** : 5001-5007, 2009.
- 74) Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al : Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma : a comparative analysis of 411 patients. *Blood* **115** : 1343-1350, 2010.
- 75) Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al : Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* **118** : 5752-5758, 2011.
- 76) Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* **116** : 679-686, 2010.
- 77) Kumar S, Flinn IW, Richardson PG, et al: Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* **119** : 4375-4382, 2012.
- 78) Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al : Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* **31** : 247-255, 2013.
- 79) 日本骨髓腫学会編: 多発性骨髄腫の診療指針 第3版. 文光堂, 東京, 2012, pp34-51.
- 80) 日本血液学会編: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版. 金原出版, 東京, 2013, pp276-277.

各部会メンバー

急性骨髄性白血病(成人)第2版部会

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

急性骨髄性白血病(小児)第2版部会

足立 壯一* 京都大学医学研究科人間健康科学

富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

長谷川大一郎 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

高橋 浩之 済生会横浜市南部病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学小児科

湯坐 有希 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

急性リンパ性白血病(成人)第2版部会

宮村 耕一* 名古屋第一赤十字病院血液内科

上田 恭典 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・
血液治療センター外来化学療法センター

急性リンパ性白血病(小児)第2版部会

康 勝好* 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

骨髄異形成症候群(成人)第2版部会

森下 剛久* 愛知県厚生連江南病院血液腫瘍内科

金丸 昭久 近畿大学血液・腎臓・膠原病内科

東條 有伸 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

中尾 眞二 金沢大学大学院医学研究科細胞移植学

骨髄異形成症候群(小児)第2版部会

真部 淳* 聖路加国際病院小児科

悪性リンパ腫(成人)第2版部会

小椋美知則* 国立病院機構鈴鹿病院臨床検査科

悪性リンパ腫(小児)部会

森 鉄也* 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

多発性骨髄腫第2版部会

角南 一貴* 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター血液内科固形腫瘍部会

固形腫瘍(小児)部会

原 純一* 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

*部会長