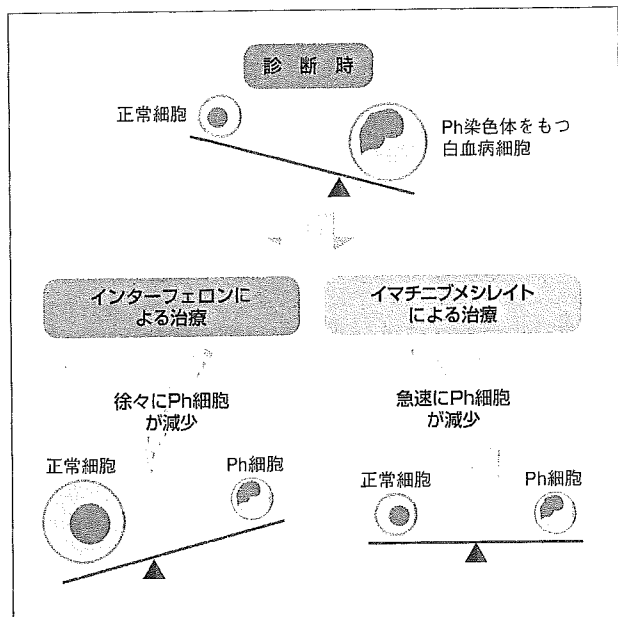


が、前記のように条件が許せば、同種造血幹細胞移植を行うこともあります。

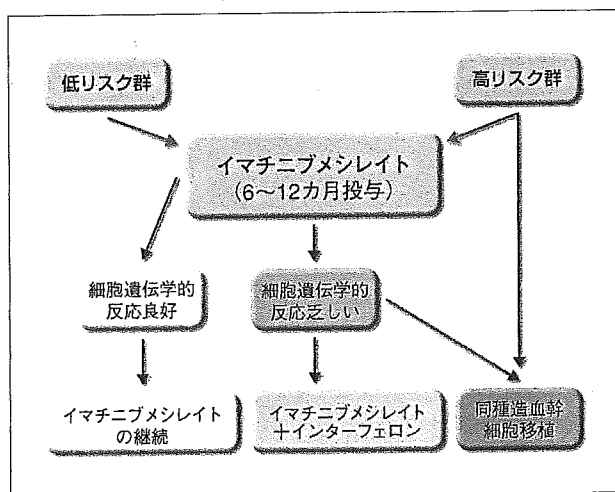
7) 治療の副作用

同種造血幹細胞移植の副作用としては、感染や移植片対宿主病(GVHD：他人の細胞がドナーの臓器を攻撃する)によるものが一般的です。また、薬物療法によるものとしては、イマチニブメシレイト、インターフェロン、ハイドロキシウレアなどの



【図3】 治療による白血病細胞の減少

イマチニブメシレイトはPh転座をもつ異常な細胞を急速に減少させる。一方、インターフェロンが有効な場合(約30%の患者さん)は、正常の細胞とPh転座をもつ異常な細胞が徐々に入れ代わる。



【図4】 慢性骨髄性白血病(慢性期)の標準的な治療の手順

薬剤でもさまざまな副作用がみられます(表3、図5)。そのため、体調や症状の変化に気がいたら、直ちに主治医に相談して下さい。

8) 日常生活での注意事項

日常生活でとくに注意が必要なことは、慢性期および急性期の治療薬剤や治療法によって異なります(表4)。脾臓が極端に大きく腫れている場合には、左の上腹部に衝撃を与えないように注意することが大切です。

【表3】 治療でよくみられる副作用

慢性期：一般的に外来治療となります。	
イマチニブメシレイト	
・浮腫(とくに目の周りから前頭部にかけて) ・吐き気、胃の不快感 ・発疹(一度治療を中断して、もう一度投与することがあります) ・血球減少(投与初期に急激に進行することがありますので、2週間に1回は血液検査を行います) ・関節痛、筋肉痛 ・間質性肺炎(息切れ) ・肝障害	
インターフェロン	
・発熱、倦怠感(投与初期にみられ、1週間以内に消失します) ・脱毛 ・抑うつ症などの精神障害(家族の方にも注意していただきます) ・間質性肺炎(息切れ) ・糖尿病性網膜症の悪化(定期的な眼底検査が必要です) ・腎障害(尿の沈渣を調べます) ・甲状腺機能障害(だるさがあります)	
ハイドロキシウレア	
・血球減少 ・間質性肺炎(息切れ) ・下腿の潰瘍(くるぶしの傷には注意してください) ・爪が黒くなりますが、心配ありません。	
急性期：一般的に入院治療となります。	
急性白血病に用いられる抗がん剤での治療	
急性白血病に用いられる薬剤の副作用と同じですが、投与されている薬剤によりさまざまな副作用がみられます。	
同種造血幹細胞移植療法	
感染(ウイルス感染、細菌感染、真菌感染などがあります)	
移植片対宿主病(GVHD)(発疹、肝機能障害、消化管障害など)	

【表4】 日常生活での注意事項

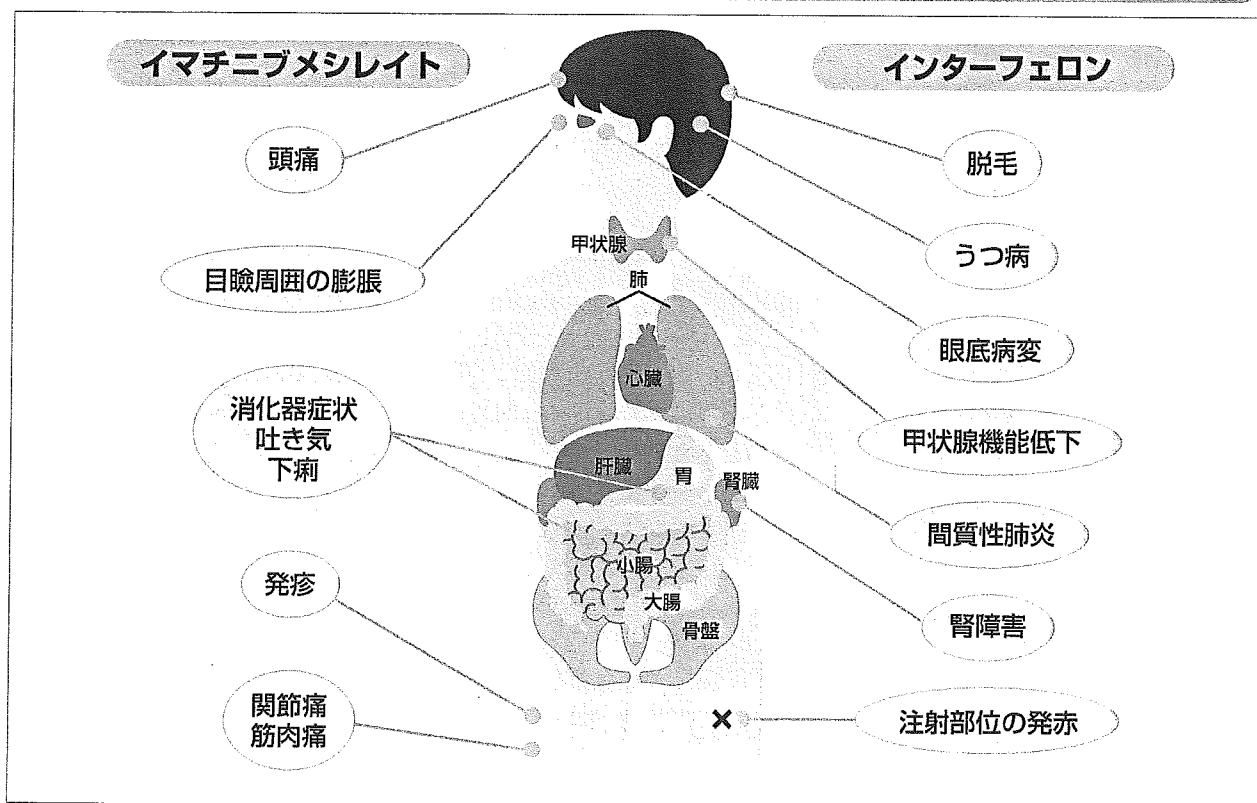
慢性期：一般的に外来治療となります。	
イマチニブメシレイト	空腹時の服用は、消化器症状の悪化の原因になりますので、一番多い量の食事の後に、多めの水で服用してください。また、発疹や浮腫がみられた時は直ちに受診してください。
インターフェロン	製剤の種類により冷所保存のものがあるため、旅行など長時間出かける場合にはクーラーでの移送が必要なものもありますので、注意が必要です。 注射部位での感染に注意し、発赤が持続する場合や皮膚が変色する場合は、直ちに受診してください。また、呼吸がしにくいと感じたら、大至急受診してください。 気分が落ち込んだり、意欲が無くなるような場合は、主治医に相談することが大切です。
ハイドロキシウレア	足、特に下腿の傷や火傷は難治性の潰瘍の原因となりますので、注意してください。また、深爪をしないように注意してください。
急性期：一般的に入院治療となります。	
抗がん剤投与時	口腔内、肛門部の清潔に気を配る。治療薬剤により種々の副作用がみられますので、主治医の説明をよく聞いてください。外来で治療を継続されている方は、発熱、出血斑などに注意してください。
同種造血幹細胞移植療法	入院しての治療になりますので、医療スタッフより日常生活の説明を受けるようにしましょう。

●日常生活におけるアドバイス ④

－ 旅行 －

「血液疾患の治療中は、日常生活ではどのような制限を受けるのですか？」という質問を患者さんからよく受けます。今回は慢性骨髄性白血病の患者さんの「旅行」についてです。慢性期の患者さんでは、旅行を含め日常生活での制限はほとんどありません。

- 海外旅行に行かれる場合は、念のため薬剤などのリストや病状を説明した手紙を主治医からもらっておくようにすると良いでしょう。
- インターフェロンを投与している場合は、シリンジや注射針を携帯する必要がありますので、主治医が書いた英文の手紙があると便利です。インターフェロンの中には、冷所保存が必要（スミフェロン、イントロンA）なものもありますので、この点も主治医に確認しておいてください。飛行機の中では乗務員に頼んで冷所保存してもらい、旅行先ではホテルの冷蔵庫に保存すればよいでしょう。
- 長期の国内旅行では、冷所保存が必要なインターフェロンの場合は、簡易型のクーラーに入れて持っていき、宿泊先の冷蔵庫で保存すれば問題ありません。
- イマチニブメシレイトを服用している場合は、とくに問題はありますが、旅行先で消化器症状が強くなったときには、服用回数を4錠1回から朝夕の食後2錠ずつに変更しても結構です。
- 急性期の患者さんでも、定期的な輸血や抗がん剤の服用で、血液所見が比較的安定している場合は、国内旅行は可能ですから、主治医に相談してみてください。血小板数が10万未満の時には、スキーなど骨折の危険が伴うスポーツは控えてください。



【図5】 慢性骨髄性白血病治療の副作用



エリスロポエチンこと始め

埼玉医科大学名誉教授

平嶋 邦猛

Kunitake Hirashima

エリスロポエチン(EPO)製剤は、今日では腎性貧血治療に不可欠の医薬品となった。さらに自己血輸血への応用から癌の貧血などへの適用拡大に伴い、ごく最近の市場調査では、5年後には世界で年商100億ドルの売上が期待される程の医薬品にまで成長するものと予想されている。

EPOが医薬品として実用化するまでには、古くて長い数々のエピソードがある。EPOの開発物語は高山と血液に始まる。16世紀、スペインのインカ進攻時にPizarro將軍のスペインの兵士は、高地を自在に駆け回るインカ兵士に対し原因不明の高山病に悩まされて大苦戦した。高山のソロケヤプナと呼ばれる毒素の為と民衆は信じたが、賢明なAcosta神父は、当時既に高地では空気中の必要元素が欠乏するためと推論している(1569年)。酸素発見に先立つ200年前である。18世紀の登山ブームにより高地生理学が発展し、Paul Bertにより高山病が酸素不足に起因することが証明された(1878年)。彼は実験医学序説の著者Claude Bernardの弟子である。高地に適応して多血症になることは、Viaultの3週間の高地旅行前後の赤血球の増加により証明された(1890年)。この高地での赤血球産生の亢進は、当初、骨髓の低酸素状態によるとMiescherは考えた(1893年)。しかし、CarnotとDeflandreは、貧血家兎血清を正常なウサギに注射すると赤血球が増加することから、貧血動物の血清中には[HEMOPOIETIN]と呼ぶ造血因子が存在すると主張した(1906年)。このCarnotらの実験は、追試実験で証明不能であった。[ERYTHROPOIETIN]との命名は、1948年のBonsdorffらによるものとされている。しかし、熊本医大の小宮悦造は、既に1935年に[ERYTHROPOIETIN]の名称を提唱し、動物実験での証明もしている。



EPO研究に熱中した頃(1959年)
高久史磨先生と私

1950年代になり、EPOの存在を確定づける3大発見がなされた。Reissmann(1950年)のParabiosisラットの実験系での証明、Erslev(1953年)の貧血ウサギ血漿注射法による証明、そして、Stohalman(1954年)の動脈管開存症患者血液の酸素飽和度の解析からの証明である。1950年代から1970年までの間は、EPOに関する基礎的事項が精力的に行われた。シカゴ大学のJacobsonによるEPOの産生部位が腎臓であることの証明(1957年)、Alpen(1959年)、Filmanowicz(1961年)によるEPOの作用機序解明などである。この間に、EPOの精製がシカゴ大学のGoldwasserを中心になされていたが、1977年、熊本の宮家隆次は、再生不良性貧血患者の尿から7,400U/mgのEPOの精製に成功した。そして、この標品を用いて、1985年、LinとJacobsは別個にrecombinant-EPO(r-HuEPO)の作製に成功した。医薬品としてのr-HuEPOの登場である1986年以降、透析療法中の腎性貧血患者の治療を手初めに、卓抜した薬効を示していることはご承知の通りである。

次に、私にとってのEPO事始めについて述べたい。中尾喜久先生に指導されて、高久史磨先生と私がEPO研究を開始したのは1958年春頃からである。当時、中尾先生は、米国留学中にシカゴ大学のJacobson先生の下で学ばれたヘム合成の仕事を研究テーマとされていた。臨床と基礎の結び付けとの構想で、トリ赤血球のヘム合成系に貧血患者の血漿を添加して促進効果をみたところ、再生不良性貧血患者の血漿が際立って著しい合成促進効果を示した。当時、再生不良性貧血血中には造血抑制物質があるとの説が流布していたので、信じ難い結果であった。その頃、Ann. Int. Med.にJacobsonの貧血患者血清のEPOバイオアッセイの成績が出て、再生不良性貧血血清が極めて高値とのことであった。我々は、一気に元気が出て、EPO研究がグループの仕事から中尾内科教室の主な仕事となった。シカゴ大学との交流は、Jacobson、Goldwasser教授と続いた。1950~70年代のEPO研究の米国での熱気は、国際学会に出席するたびに若い我らを刺激して、新しい動的血液学への魅力を沸かせ、やがて血液幹細胞研究への途を開かせていったと思う。EPOは、私にとって青春時代のかげがえのない伴侶であった。

● 編集顧問

高久 史麿： 自治医科大学学長

齋藤 英彦： 国立名古屋病院院長

● 編集委員

堀田 知光： 東海大学医学部長、
血液・腫瘍・リウマチ内科教授

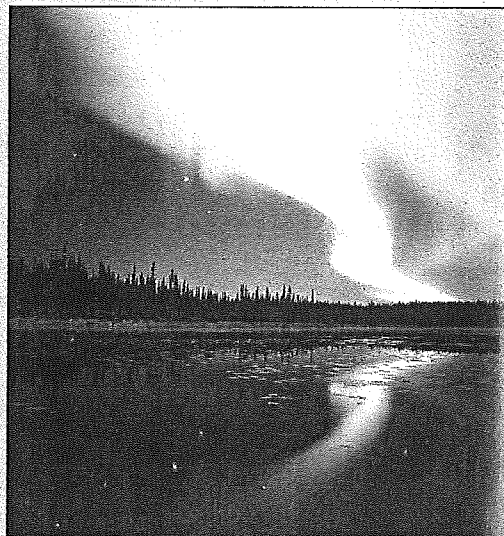
上田 龍三： 名古屋市立大学医学研究科
臨床分子内科学(第二内科)教授

押味 和夫： 順天堂大学医学部血液内科教授

大屋敷一馬： 東京医科大学第一内科教授

畠 清彦： 癌研究会附属病院化学療法科部長

表紙photo



カナダのノースウエスト準州の州都であるイエローナイフはカナダ最北の都市であり、北緯62度、標高206メートルに位置している。オーロラの出現頻度の高いところはオーロラベルトと呼ばれており、イエローナイフはオーロラベルトの直下に位置している。

さらに、冬の晴天率が高いため、オーロラ鑑賞の最適なスポットとして知られ、日本からも多くの観光客が訪れている。また、街は世界で10番目の大きさを誇るグレートスレイブ湖などの湖に囲まれ、豊かな自然に恵まれている。

水面と天空で競い合うように舞うオーロラの美しさと雄大さは、想像以上である。

撮影者： 坂本昇久

タイトル： イエローナイフの雄大なオーロラ

提供： ネイチャー・プロダクション

●発行：オーシーシー・ジャパン株式会社

☆本誌の内容を許可なく複製、転載することを禁じます。

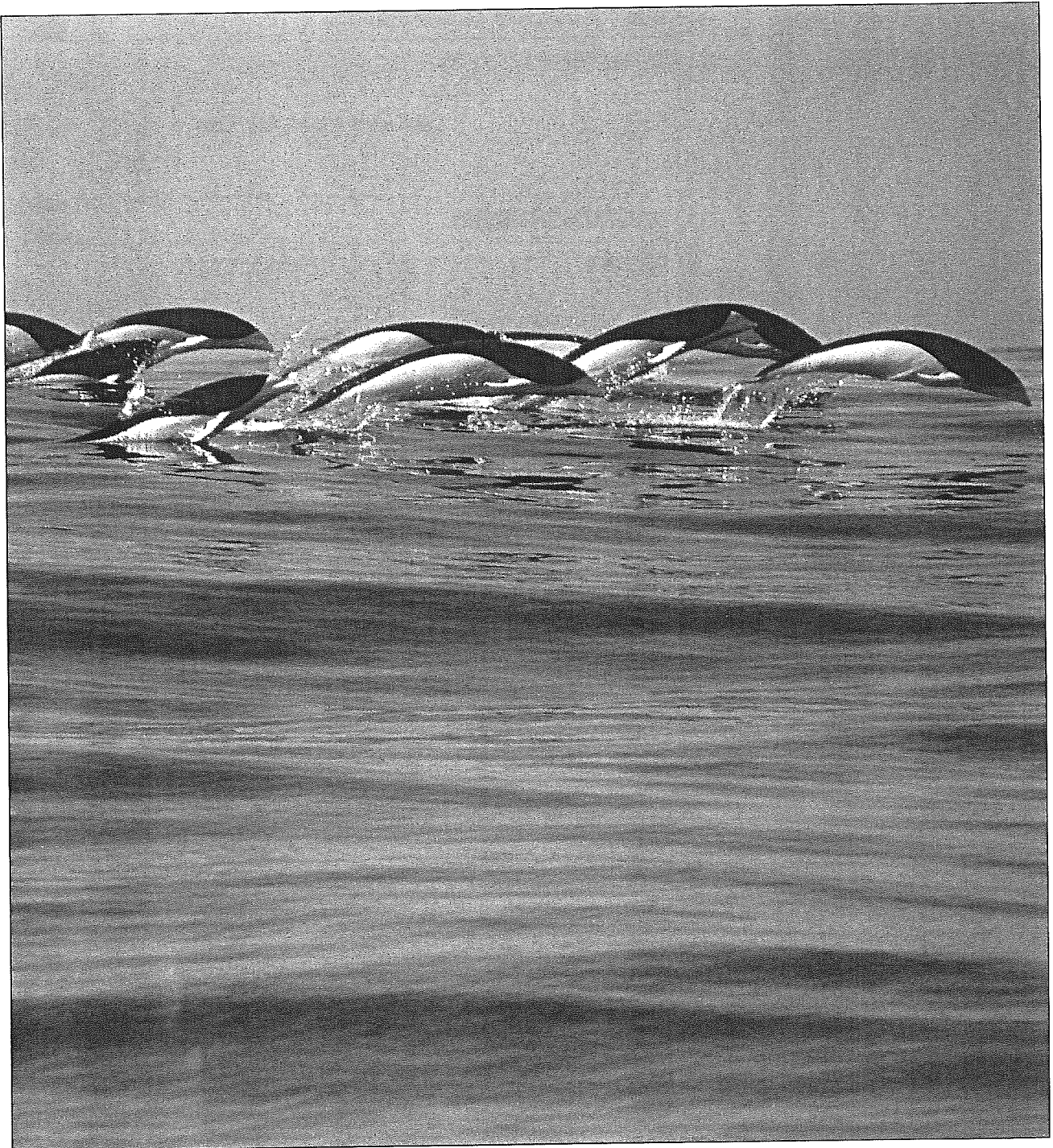
※この雑誌に関するお問い合わせ等は、下記にご連絡ください。

オーシーシー・ジャパン株式会社 『Front Wave in Hematology』編集部

〒153-0052 東京都目黒区祐天寺2-8-16 KITビル

TEL: 03-5721-0451 FAX: 03-5721-0445

FRONT WAVE **in** HEMATOLOGY



CONTENTS

Introduction

1

日本の血液研究に独自性を望む

東京医科大学第一内科教授 大屋敷 一馬

写真で見る血液癌／Case Report

2

中枢神経原発悪性リンパ腫

福岡大学医学部内科学第一教授 田村 和夫
高松 泰

血液腫瘍治療の最前線

4

抗骨髓腫瘍としてのサリドマイドの復活：現状と問題点

慶應義塾大学医学部血液感染リウマチ内科講師 木崎 昌弘
服部 豊

Diagnostics Update

8

DNAマイクロアレイの基礎と実際（1）—DNAマイクロアレイとは何か？—

自治医科大学医学部ゲノム機能研究部教授 間野 博行

海外臨床報告

10

ATG療法とシクロスポリンの有無：再生不良性貧血治療の無作為比較試験後の11年の追跡調査

Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A : 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia (Blood 101:1236-1242, 2003)

NTT関東病院血液内科部長 浦部 晶夫

Communication with Patients—患者さんへの説明用資料としてご使用下さい

12

多発性骨髓腫

順天堂大学医学部血液内科教授 押味 和夫

血液よもやま話

16

α_2 -プラスミンインヒビターの発見

東京医科歯科大学・自治医科大学名誉教授 青木 延雄
青梅市立総合病院顧問

日本の血液研究に独自性を望む

アメリカ血液学会 (ASH) が開かれる12月初旬は何かと行事が多く、私自身ASHに参加するのはシアトル以来であった。2002年のASHはフィラデルフィアで開催されたが、9.11テロから1年以上が経ち、日本人の参加者もずいぶん増えたとのことであった。研究テーマとしては分子標的療法の花盛りであった。マイクロアレイを駆使して造血器腫瘍患者の層別化と分子異常を同定する一方で、様々な分子標的薬剤の効果を調べ、マイクロアレイの結果と照合し個別治療を検証する……今後、このような方向性が定着するのかと目を見張った。

日本ではミレニアム・プロジェクトが進行しているが、欧米での研究にはとても太刀打ちできるものではないように思われる。欧米の検体収集能力、解析規模、大規模臨床試験のどれをとっても進み方は目覚ましいものがある。日本の人口は約1億と少し、母集団から考えてもアジアでの多国間共同研究でも行わなければ、とても欧米には追いつかないし、国内の限られた施設での検討では限界がある。

このような現状の中で、日本において真に必要とされる血液研究も含めた医学研究とは何だろうか。日本から発信できるような医学研究の必要性が望まれているにもかかわらず、いつも海外からの平行輸入しかできていないような気がしてならないと感じているのは、私だけだろうか。

日本において、血液を専門にする医師の数はここ数年ほぼ横ばいで、基礎研究者の数も必ずしも増加していない。一部を除き、企業との実質的な交流も必ずしも活発ではないように思える。血液臨床医や研究者の数的低迷および血液内科医の実質的高齢化は、これからの日本における血液診療の裾野の狭小化を加速させ、ひいては血液研究の低迷化に繋がりはしないだろうか。その悪循環の原因はどこにあるのだろうか。

研修期間が終わると、「血液は非常に面白いのですが、自分はちょっと…」という研修医が多くなっているような気がする。これは制度上の問題も多いのではないだろうか。今年の4月からは包括医療の導入、平成16年からは臨床研修医の必修化さらに国立大学の独立法人化が実施され、血液専門医のおかれている状況はますます厳しさを増してくる。このような状況の中、かけ声だけでは日本の血液研究の興隆は望めない。欧米に圧倒されっぱなしのASHであったが、日本からの独自な研究を発信したいと思っているのは私だけではないと思う。

東京医科大学第一内科教授 大屋敷 一馬

写真で見る
血液癌
Case Report

中枢神経原発悪性リンパ腫

福岡大学医学部内科学第一教授

田村 和夫
高松 泰

Kazuo Tamura / Yasushi Takamatsu



Kazuo Tamura



Yasushi Takamatsu

中枢神経原発悪性リンパ腫は、中枢神経悪性腫瘍の1~2%と稀な疾患であるが、最近発生率が増加してきている。特に65歳以上の高齢者の発生率が高くなっている。また、AIDS患者で高頻度に発症することが知られている。中枢神経原発悪性リンパ腫症例の臨床所見、画像、病理組織を提示するとともに、自験例の治療成績および今後の治療の課題について考察する。

症例：65歳 女性 主婦。

家族歴・既往歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：6年前より高血圧で内服加療を受けていた。10日前より左手の握力が低下し、左上肢の触覚が鈍くなった。次第に左下肢の脱力も出現し、頭痛・嘔気を生じたため来院した。体重減少、盗汗は認めていない。

診察所見：身長150cm、体重50kg、血圧158/72mmHg、脈拍72/分、体温37.3℃、瞳孔は正円同大、眼結膜に貧血・黄疸なし、眼球運動に異常なし、項部硬直なし、心音・呼吸音に異常なし、腹部は平坦・軟、肝脾および表在リンパ節は触知せず、左上肢・左下肢の筋力低下あり、左上肢・左下肢の深部腱反射は軽度亢進、左上肢のBarre's sign陽性、顔面を含む左半身に触覚低下あり。

検査所見：[血算] WBC 4,800/ μ L、RBC 438 $\times 10^4$ / μ L、

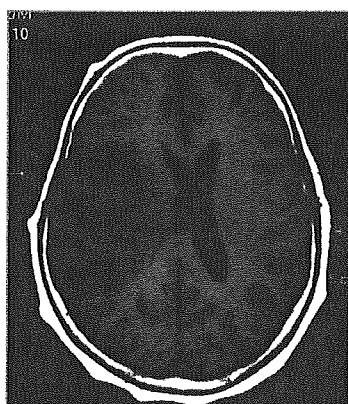
Hb 13.2 g/dL、Ht 39%、Plt 24.5 $\times 10^4$ / μ L。[検尿] 蛋白(-)、糖(-)、潜血(-)。[生化学] TP 6.9 g/dL、Alb 4.5 g/dL、T.bil 0.5 mg/dL、AST 24 IU/L、ALT 30 IU/L、LDH 316 IU/L、ALP 114 IU/L、 γ -GTP 27 IU/L、FBS 89 mg/dL、BUN 14 mg/dL、Cr 0.5 mg/dL、Na 141 mEq/L、K 3.6 mEq/L、Cl 106 mEq/L、Ca 9.5 mg/dL、CRP 0.0 mg/dL。

経過：診察で左半身の不全麻痺および感覚障害、頭部CTにて右側頭葉に腫瘍性病変を認めたため脳外科に入院となった。MRI所見(図1)から悪性リンパ腫を疑いCTガイド下でstereotactic biopsyを施行し、中枢神経原発悪性リンパ腫(diffuse large B cell type)と診断した(図2)。40Gyの放射線照射施行後に内科に転科しメソトレキサート大量療法を行った。治療により左半身麻痺および感覚障害は改善し、その後4年半を経過しているが、患者は寛解生存中である。

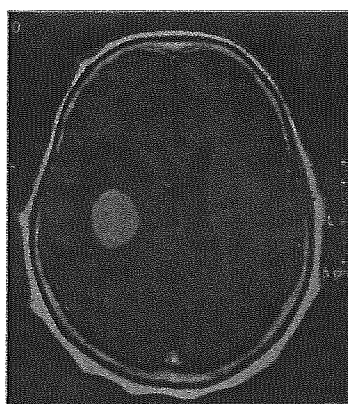
考察：中枢神経原発悪性リンパ腫は、55~70歳の高齢者に好発し、見当識障害、人格の変化で気づかれることが多い。組織学的には大半がびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma)で、診断時および治療後を含めて中枢神経系以外へ播種することは稀である。

治療として放射線療法(40~50Gy)が有効であるが、放射線療法単独では再発が多く、メソトレキサート大量療法(1 g/m²

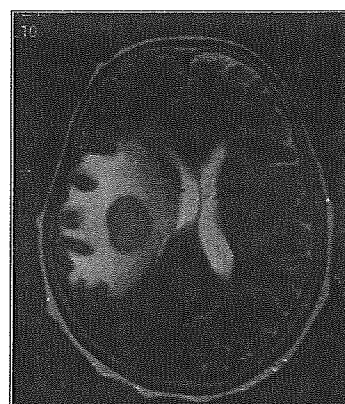
■ A



■ B



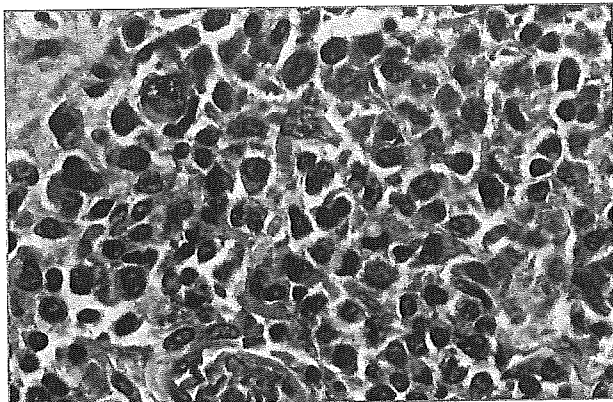
■ C



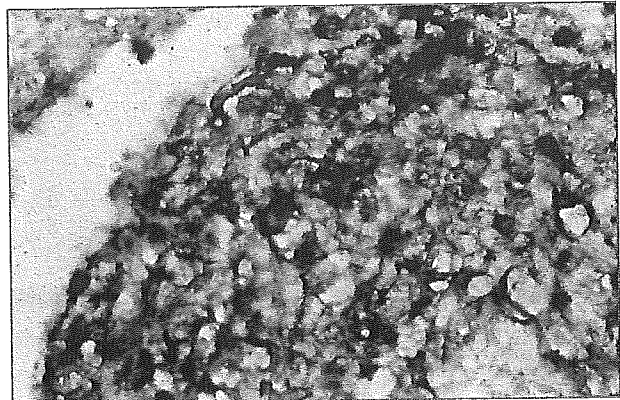
【図1】 頭部MRI像

右側頭葉にmassを認める。T1強調画像(A)では辺縁がring状のiso intensity、内部がlow intensityを呈し、gadolinium造影(B)では著明にenhanceされている。T2強調画像(C)では辺縁がring状のiso intensity、内部がhigh intensityを示している。

■ A



■ B



【図2】 病理組織像

HE染色 (A) では、大型で核小体の明瞭な異型リンパ系細胞のびまん性増殖を認める。

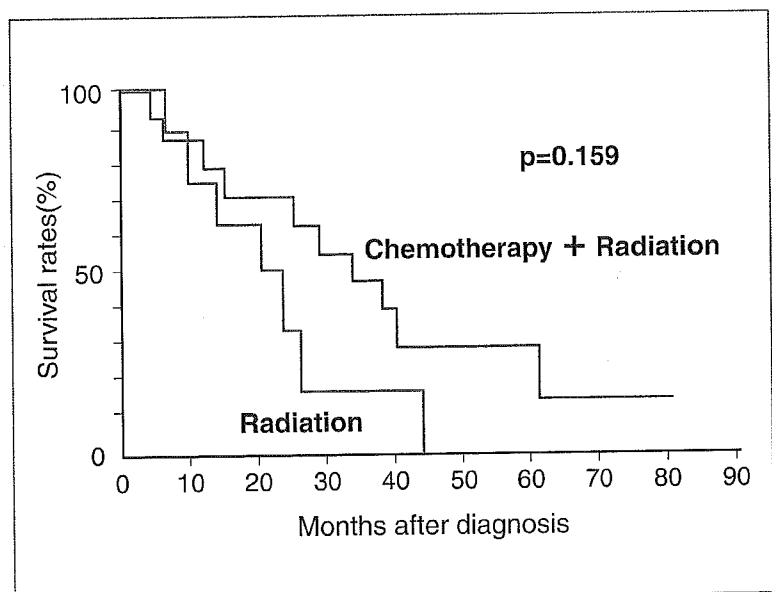
免疫組織染色 (B) ではCD20が陽性で、中枢神経原発悪性リンパ腫 (diffuse large B cell type) と診断した。

以上)などの化学療法を行った後に放射線療法を併用することが推奨されている²⁾。

自験例22例の解析では、化学療法と放射線療法を併用した14例の生存期間中央値は34カ月で、症例数が少なく統計学的有意差は見られないものの、放射線療法単独で治療した8例の22カ月に比べて、生存期間が延長する傾向が見られている³⁾ (図3)。

化学療法・放射線療法の併用により長期生存者が増加するにしたいが、治療に関連した神経症状 (leukoencephalopathy) が問題となっている。自験例22例中3例で、放射線単独療法後もしくは化学療法・放射線併用療法後1年以内に痴呆、無表情・無動状態、記憶力低下、歩行障害などの神経症状が見られている。

放射線療法を併用せず、化学療法単独で治療することにより神経症状の発症は低下するが、再発率が増加することが危惧されている。治療成績を低下させることなく神経症状の発症を減らすことを目的に、寛解後治療として、放射線療法の代わりに、大量化学療法を伴う自己末梢血幹細胞移植術を行う臨床試験が欧米で実施されている。



【図3】 自験例22症例の治療成績

放射線療法のみを行った8例および化学療法と放射線療法の併用療法を行った14例の overall survivalを示す (文献3より引用)。

文 献

1. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al: The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 95: 1504-1510, 2002.
2. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al: A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58: 1513-1520, 2002.
3. Shibata T, Suzumiya J, Tomonaga M, et al: Primary central nervous system lymphoma: The clinical features and treatment of 22 cases. *Internal Med* 41: 283-289, 2002.



抗骨髄腫薬としてのサリドマイド の復活：現状と問題点

慶應義塾大学医学部血液感染リウマチ内科講師 木崎 昌弘

服部 豊

Masahiro Kizaki / Yutaka Hattori



Masahiro Kizaki



Yutaka Hattori

はじめに

もう10年以上前のこと、私が国立がんセンター研究所勤務時代、オリジナルにクローニングされたHST-1/FGF4遺伝子の発現がどうしても捉えられないことが問題となっていた。同遺伝子は胎児期の四肢原基に局限して発現しており、その成長に必須であることが判明した。カンファレンスに出席されていた名誉総長杉村隆先生は、その発現部位に着目され、サリドマイドはHST-1/FGF4の抑制を介して四肢原基の伸張を妨げるのではないのかと質問された。サリドマイドの抗血管新生作用がまだ知られていない当時、私はただ唖然とするだけであったが、今になって思えば、サリドマイドがFGFによる血管新生を抑制し、その結果、生理的な四肢の伸張が阻害され奇形を引き起こすのではないかという示唆に富む指摘であったと思う。

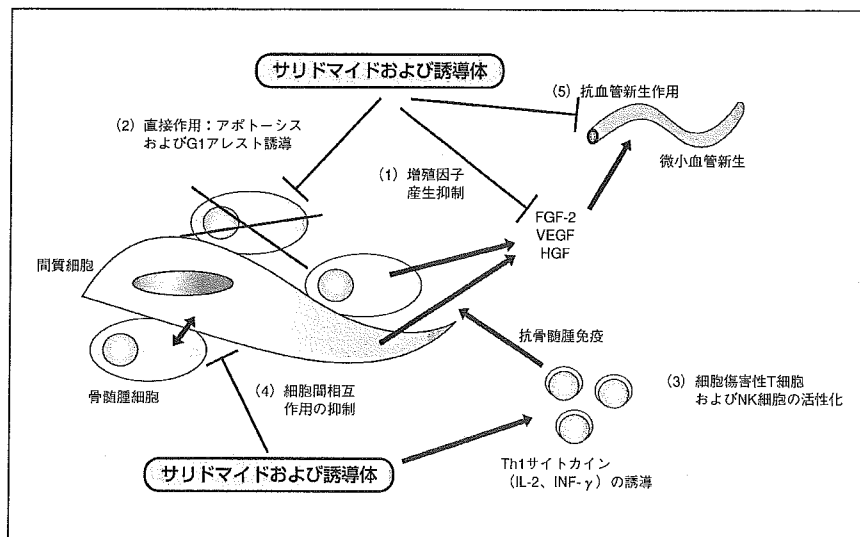
その後私は大学に戻り、1998年になって、骨髄腫の受け持ち患者の一人が、Barlogieらの未発表の情報を知り、サリドマイドを服用したいと言い出した。この時、がんセンターでのことが思い出され、臨床・基礎研究の両面からプロジェクトを動かしてみたいと考えた。池田康夫教授からは、倫理委員会の承認を得てきちんとした臨床試験として使用を開始するようという指示をいただき、教室をあげて研究が開始された。

サリドマイド抗腫瘍効果のメカニズム

サリドマイド自体は、それほど強い生物学的活性を持たず、肝臓で代謝を受けた未知の産物が主に抗腫瘍作用を持つと推測されている。In vitroでの検討が容易ではないのはこの理由による。

サリドマイドは当初、腫瘍血管新生抑制を通じて抗腫瘍作用を示すと考えられていたが、実際にサリドマイド投与前後で骨髄中の微小血管密度を測定してみると、たとえ著効例でも、血管密度が明らかに低下している確証は得られなかった (Du W, et al. 投稿中)。これは、サリドマイドが抗腫瘍血管新生作用以外のメカニズムによって抗骨髄腫作用を示すのか、あるいは、単位面積あたりの血管内皮数を数えるという測定法に問題があるのかもしれない。すなわち、でき上がった血管ではなく、真の血管新生を評価するには、たとえば、治療前後で骨髄あるいは末梢血中の血管内皮前駆細胞を定量化して比較するなど、別の感度の高い計測法を開発する必要があるのかもしれない。

サリドマイドの抗腫瘍効果は、多方面からの総合的な作用の結果と考えるのが妥当であろう。具体的には、(1) 腫瘍細胞や間質細胞からのサイトカインや増殖因子産生の抑制、(2) 骨髄腫細胞に直接作用して、アポトーシスや細胞周期G1期への停止を引き起こす、(3) 細胞傷害性T細胞およびNK細胞の活性化、(4) 骨髄腫細胞と間質細胞との相互作用の抑制などが推測されている (図)。われわれは、活動性多発性骨髄腫患者では、骨髄腫細胞が産生する塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2)、血管



【図】 サリドマイドの抗腫瘍効果

【表1】 難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイド単独による治療効果

著 者	症例数	1日投与量 (mg)	M蛋白50%減少率	予後
Barlogie (Arkansas CC)	169	200~800	30%	3年 EFS 45% 3年 OS 86%
Grosbois (IFM, France)	120	200~800	17%	—
Neben (U Heidelberg)	83	100~400	not known	1年 EFS 45% 1年 OS 86%
Mileskin (Australia)	75	<800	28%	EFS 中央値 5.5M OS 中央値 14.6M
Weber (MD Anderson CC)	46	200~800	25%	—
Durie (Cedars Sinai)	36	50~400	25%	—
Raza (NY Medical Colledge)	35	200~800	46%	—
Juliusson (Sweden)	23	200~800	43%	—
Kneller (Tel-Aviv U)	17	200~800	65%	—
Hideshima (Dana-Farber)	17	100~800	71%	—

EFS: event-free survival, OS: overall survival

内皮増殖因子 (VEGF)、肝細胞増殖因子 (HGF) といった血管新生促進増殖因子の血漿中濃度が高値を示すこと、およびサリドマイドが有効であった症例では、治療後有意にこれらの値が低下することを見出ししている。

難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独による抗骨髄腫効果

1999年に米国のアーカンソーがんセンターのSinghalらより、治療抵抗性骨髄腫89例に対してサリドマイドを投与したところ、約1/3の症例に有効であり、副作用についても許容範囲内であったという報告が発表された¹⁾。同グループは、その後も症例数と観察期間を拡大して検討を続け、M蛋白の50%以上の減少を30%の症例で認めた。2002年の米国血液学会の報告において、4年全生存は、正常核型かつ β_2 -microglobulin値3mg/L以下の群では51%であったのに対し、いずれかの危険因子を有する症例は14%であったとしている¹⁾。

彼らの報告を受けて、欧米を中心

に、わが国も含め治療抵抗性および移植後再発骨髄腫に対する同薬の投与の報告が相次いだ(表1、表2)^{1, 2, 3)}。サリドマイド単剤投与により、いずれの報告においても25%以上のM蛋白の減少が30~60%の症例に認められている。サリドマイドによる抗腫瘍効果は通常2~4週の間に明らかとなり、8週間観察すればほとんどの症例において有効性が判明する。至適投与量について、Barlogieらは、投与量を200mgから800mgまで段階的に増加させると腫瘍縮小効果も上昇すること、3カ月総投与量が42g以上の群(1日あたり約470mg)

では、それ以下の群に比して有意に反応率が良好で生存期間も長いことから、サリドマイドの抗腫瘍効果は用量依存性であると推論している。

これに対し、Durieらは、50~400mg(中間値200mg)でも25%の症例に50%以上のM蛋白の減少を認め、少量投与の有用性を報告している。なお、サリドマイドの有効性を投与前から予測することは今のところ困難であるが、オーストラリアでの多施設研究では、65歳以上の高齢者では反応が悪いとしている。

【表2】 わが国における難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイドの投与

発表者(所属)	症例数	投与量 (mg)	M蛋白の減少 >50% 25~50%	副作用
上山(虎の門病院)*1	11	100~200	2 5	眠気、便秘
柿本(慶應義塾大)*3	40	100~400	7 8	眠気、便秘、皮疹、末梢神経障害、好中球減少
佐々木(順天堂大)*2	22	100~800	NC+PR=13	眠気、注意力散漫、皮疹、便秘、下痢、浮腫、低血圧、徐脈、末梢神経障害
沖川(広島大)*2	15	200~400	NC+PR=4	—
岡野(京都府立医大)*2	7	100~300	2	眠気、倦怠、便秘、口渇、汎血球減少
岩崎(兵庫医大)*2	5	—	—	—
続(熊本大)*2	1	100	1(骨髄線維化の改善)	—

*1 2001年および*2 2002年日本血液学会・日本臨床血液学会総会抄録集より。*3 2003年2月末現在。

サリドマイドの副作用

Singhalらによると、難治性骨髄腫に対するサリドマイド単剤投与時には、(1)意識障害・傾眠・眩暈・感覚障害などの神経学的異常を75%に、(2)便秘・吐気・嘔吐・口腔粘膜障害などの消化器症状を66%に、(3)衰弱・体重減少・発熱など全身症状を60%に認めたが、いずれも軽度ないし中等度とされている。

日本人を対象に100～400mg単剤使用した場合、眠気・末梢神経障害・便秘・皮疹などを30%以上の症例に認め、grade 3以上のものとして、好中球減少症を40例中10例に、間質性肺炎および下肢筋力低下をそれぞれ1例に認めた²⁾。

副作用は一般に、サリドマイドの血漿中濃度依存性に発現頻度が高くなるが、好中球減少は、たとえ少量使用で濃度が低い症例にも発生し、骨髄予備能の低下といった患者側の背景因子が重要と考えられる。末梢神経障害については感覚神経障害が主体とされ、その一部は不可逆とも言われる。

近年、サリドマイド投与患者に重篤な深部静脈血栓症を認めたという報告が散見される。米国の報告では、単剤投与時には5%程度とされているが、抗癌剤との併用時にはこの頻度が著明に高くなる。特にドキソルビシンとの併用時にはこの頻度が有意に高まる。Barlogieは、少量のワーファリン(1mg/日)投与がサリドマイドによる血栓症の予防に有効としている。

得ている²⁾。京都府立医大における検討でも、サリドマイド耐性症例への併用療法の有用性が示されている³⁾。

化学療法との併用の代表的な報告を表3にまとめる。Barlogieらは、移植後再発例のうち腫瘍量・腫瘍増殖性が高く核型異常を有する高リスク群に対し、DCEP療法(デキサメサゾン+シクロホスファミド+エトポシド+シスプラチン)のみの群とこれにサリドマイドを併用する群に無作為割り付け試験を行った。M蛋白が90%以上減少した著効例は、サリドマイド併用群では25%、未使用群では10% (p=0.07)と併用群の方が有効率では若干上回るものの、2年生存率では全生存、無再燃生存ともに両群に差は認められなかった。

Barlogieらは次に、寛解導入時にサリドマイドを含むDT-PACE(デキサメサゾン+サリドマイド+シスプラチン+ドキソルビシン+シクロホスファミド+エトポシド)を2コース行い腫瘍縮小が認められた症例を2回自家造血幹細胞移植群と、さらにDT-PACEを4コース追加して行う群に無作為割り付けを行った。無作為割り付けに進んだ80例について、超大量療法群では39例中26例が完全寛解(CR)に至ったが、DT-PACE継続群では41例中11例しかCRに至らなかった。

従来、予後不良の指標とされた第13番染色体異常を有する症例でも、DT-PACEに良好に反応し寛解に至っている。なお、2年無再燃生存は両群ともに73%と差を認めなかったとしている。

ステロイドおよび抗癌剤との併用療法

難治例に対するサリドマイドとステロイド、特にデキサメサゾンとの併用療法も多くの施設から報告がある。

Weberらは、サリドマイド抵抗例に対しデキサメサゾンを併用したところ、サリドマイド抵抗例の約40%にM蛋白の減少を認め、ステロイドとの相乗効果を報告している。その後、多施設から化学療法抵抗例に対し軒並み50%を超える反応率が発表されている。慶應義塾大学においても、サリドマイドおよびデキサメサゾン耐性12例に両者を併用し、評価可能10例中4例に部分寛解を

【表3】 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの併用療法

	著 者	症例数	M蛋白50% 減少率
難治例に対するサリドマイド+デキサメサゾン			
T (200～800mg) +Dx (40mg)	Weber (U. Texas)	47	52%
T (100mg) +Dx (40mg)	Palumbo (U. Torino)	44	48%
T (200～800mg) +Dx (40mg)	Dimopoulos (U. Athens)	44	55%
T (100～600mg) +Dx (40mg)	Tosi (Italy)	27	55%
T (50～400mg) +Dx (4～12mg/w) +Biaxin	Durie (Cedars Sinai)	9	86%
未治療活動性症例に対するサリドマイド+デキサメサゾン			
T (200mg) +Dx (40mg)	Rajkumar (Mayo Clinic)	50	64%
未治療非活動性症例に対するサリドマイド+デキサメサゾン			
T (200mg) +Dx (40mg)	Rajkumar (Mayo Clinic)	16	69%
難治例に対するサリドマイド+デキサメサゾン+化学療法			
T (400mg) +Dx+CDDP+Ad +CTX+VP16 (DT-PACE)	Barlogie (U. Arkansas)	135	54%
T (400mg) +CTX+VP16+Dx (T-CED)	Moehler (U. Heidelberg)	50	68%
T (100～400mg) +CTX+Dx	Kropff (Germany)	20	86%

T: サリドマイド、Dx: デキサメサゾン、CTX: シクロホスファミド、Ad: ドキソルビシン、VP16: エトポシド、CDDP: シスプラチン

ドイツのMoehlerらは、難治例50例に対しT-CED療法(サリドマイド+シクロホスファミド+エトポシド+デキサメサゾン)を行い、34例(68%)にM蛋白の50%以上の減少を認めたとしている。このうち、18名は造血幹細胞移植が可能となり、無再燃生存中央値は16カ月であったとしている。

以上をまとめると、サリドマイドは、ステロイドあるいは抗腫瘍薬と併用することによって相乗効果を示し、サリドマイド抵抗例や第13番染色体異常など予後不良因子を有する症例に対しても抗骨髄腫効果が期待できる。しかし、生存期間延長についてはさらなる観察が必要であり、かつ血栓症などの重篤な副作用にも注意を払わねばならない。

初期治療としてのサリドマイド

Mayo ClinicのRajkumarらは、未治療活動性骨髄腫に対して、サリドマイドとデキサメサゾンの併用療法を行った。50例中32例(64%)にM蛋白の50%以上の減少を認め、そのうち26名は自家末梢血幹細胞移植に進むことができた。しかし、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)、深部静脈血栓症、便秘、呼吸困難といったgrade 3以上の副作用を16名に認め、治療関連死亡も3例に生じたとしている。活動性骨髄腫に対するサリドマイドとデキサメサゾン併用療法の有効性が示されたとともに、重篤な副作用も起りうることを示唆された。

サリドマイド誘導体およびプロテアソーム阻害剤の開発と臨床試験

サリドマイド抵抗性の活動性骨髄腫に対して、新薬の開発が進行している。サリドマイド誘導体(Immunomodulatory Drugs: IMiDs)は、IFN- γ やIL-2の産生を促進することによってT細胞の増殖を来し、また、*in vitro*において骨髄腫細胞のアポトーシスを引き起こす。

米国ダナファーマーがん研究所のRichardsonらは、難治性骨髄腫70例を対象にIMiDsの1つ、CC-5013 (RevimidTM)の第II相臨床試験を行い、評価可能46例のうち54%に25%以上のM蛋白の減少を認めた⁴⁾。この中には、サリドマイド抵抗例も多く含まれていた。副作用については、25mg/日を超える投与群ではgrade3の骨髄抑制を認めた。

PS-341 (bortezomibあるいはVelcadeTM)は、プロテアソーム阻害剤であり、I κ B α 分子の分解を阻害することによって骨髄腫細胞の増殖に必須なNF- κ B分子の核内移行を抑制すると考えられているが、近年、直接腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することも判明した。その臨床第II相試験が2002年の米国血液学会において発表された。またRichardsonらは、サリドマイド抵抗性骨髄腫78例に同薬を投与し、CR4%を含む32%に反応(CR+PR+MR)が得られ、有効期間中間値は12カ月であったとしている⁵⁾。副作用としては消化器症状が多く、神経障害や血小板減少も認められた。

おわりに

過去にわが国において309名の被害者を出したサリドマイドは、現在国内でも多数の施設で使用されている。難治例・移植後再発例に対して、同薬はもはや標準的選択肢と言っても過言ではない。世界の流れは適応の拡大と、新薬の臨床試験とその認可へと向かっている。

今年になって、わが国でサリドマイドに関する市民シンポジウムが開催された。同薬の使用に当たって、医師の患者指導責任や国の管理指導責任が強調された。厚生労働省も使用実態アンケート調査を近々公表する。まずは、同省指導のもと血液腫瘍科の専門医が集まって全国規模の臨床試験を遂行しながら、安全な使用体制を確立することが必要であろう。そのためには、製薬企業の協力による安価で安定した薬の供給は不可欠である。

また、現在わが国で使用されているサリドマイド製剤は、英国、メキシコ、ブラジルなどから個人輸入されたものであるが、それらの品質について今のところ検証するシステムはなく、供給元を信用する以外にはない。精度管理についても、ぜひ製薬企業の参画を願いたい。サリドマイドの安全な使用という点では、最終的には患者自身の自己管理責任に委ねざるを得ないと思う。

文 献

1. Barlogie B, et al: Long-term follow-up of 169 patients receiving thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma. *Blood* 100:210a, 2002.
2. Kakimoto T, et al: Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Jpn J Cancer Res* 93:1029-1036, 2002.
3. 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.
4. Richardson PG, et al: Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 100:3063-3067, 2002.
5. Richardson PG, et al: A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor Bortezomib (VELCADE, formerly PS-341) in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Blood* 100:104a, 2002.



DNAマイクロアレイの基礎と実際(1) —DNAマイクロアレイとは何か?—

自治医科大学医学部ゲノム機能研究部教授

間野 博行

Hiroyuki Mano



2001年2月にヒトゲノムのドラフト配列が公表され、さらに、完全版配列が決定された染色体も日々増え続けている。本年中には、ヒト全euchromatin配列の完全版が公表されると予定されており、いよいよ「ポスト・ゲノム時代」が現実のものになりつつある。ヒトの多くの遺伝子構造が(機能は不明であるにしろ)明らかな時代においては、医学研究のあり方も大きく変化すると予想される。

たとえば、ヒトのさまざまな疾患の発症機序を考えてみても、特定の遺伝子産物が過剰になったり、不足することが原因で発症することが多い。疾患の発症機構が未だ不明の疾患を解析する際に、これまでであれば、ノーザンブロットング法やサブトラクション法を用いて責任遺伝子の同定を試みていた。

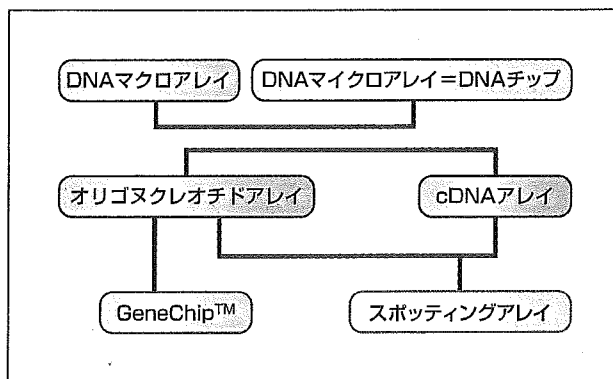
しかし、ヒトゲノムプロジェクトの完成に伴って全てのヒト遺伝子が同定されれば、これからの医学研究は「膨大ではあるが、あくまで有限な遺伝子プールの中から効率よく目標遺伝子をスクリーニングする」ことが重要になってくる。このような目的には、数個の遺伝子発現を解析するようなノーザンブロットング法は不適切であり、現在のところ、DNAマイクロアレイ・DNAチップ(以下DNAマイクロアレイ)が最適なアプローチといえよう²⁾。

DNAマイクロアレイの原理は、いわば超高密度ドットブロット法である。実際にはスライドガラスなどの小さな担体上に、解析したい遺伝子由来のcDNAあるいはオリゴヌクレオチドを高密度に配置したものであり、チップ上の全遺伝子の相対的発現量を一度の実験で明らかにすることができる。

「DNAマイクロアレイの種類」

図1に現在使われているDNAアレイの種類をまとめてみた。まず遺伝子を配置する担体の大きさから、ノーザンブロットなどに用いる大きなナイロン膜上にスポットした「DNAマクロアレイ」と、スライドなどの小さなものに配置した「DNAマイクロアレイ」とに分けることが可能であり、後者はDNAチップとほぼ同義語である。

一方、配置する遺伝子の種類から区分すると、cDNAをスポットした「cDNAアレイ」と、オリゴヌクレオチドを載せた「オリゴ(ヌクレオチド)アレイ」とに分けることもできる。さらに担体へ配置する方法から分類すると、遺伝子溶液をスライドにスポットして作る一般的な「スポッティングアレイ」とAffymetrix社が作製する、担体上でin situにてオリゴヌクレオチドを合成する「GeneChip™」とに区分できる。



【図1】 DNAアレイ・DNAチップの種類

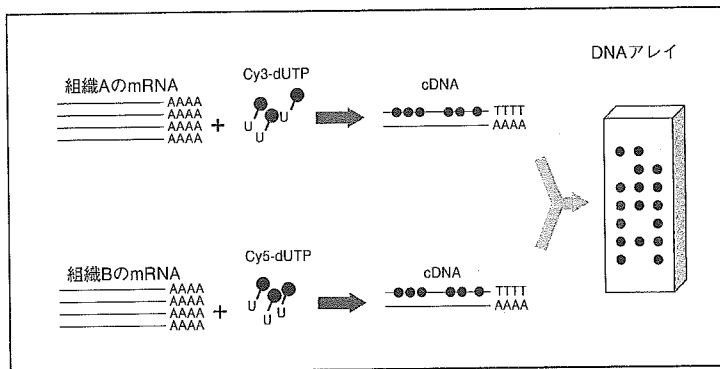
DNAアレイは、DNA断片をのせる担体のサイズから「マクロアレイ」と「マイクロアレイ」に分けられ、後者はDNAチップとも呼ばれる。これらはスポットするDNA断片の種類から「オリゴ(ヌクレオチド)アレイ」と「cDNAアレイ」に分けることも可能であり、また担体へのDNAの結合のさせ方で、担体上でオリゴヌクレオチドを合成するAffymetrix社のGeneChip™と、予め作成したDNAをスポットするスポッティングアレイとに分けることもできる。

「DNAマイクロアレイ実験法(1)- 網羅的発現解析」

では、具体的にDNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現を解析する仕組みを考えてみよう(図2)。

いま組織A由来のcDNAを蛍光色素Cy3で標識し、組織B由来のcDNAを蛍光色素Cy5で標識したとする。両者の混合物をDNAマイクロアレイとハイブリダイズさせると、標識cDNAは各スポット上の遺伝子の組織AとBにおける発現量の比に応じた形でスポットに結合する。レーザーで励起するとCy3は緑色、Cy5は赤色の蛍光を発するため、あるスポット上の遺伝子が組織Aのみに発現していれば緑色のスポットとなり、Bのみに発現していれば赤色のスポットとなる。

また、両組織においてほぼ等量に発現している遺伝子の場合には黄色のスポットとして見える。このようにして、両色素の蛍



【図2】 DNAマイクロアレイを用いた発現解析の原理

組織AとBの間で遺伝子発現プロファイルと比較したい場合、まず組織AとBそれぞれ等量のmRNAを調整する。次に、これらmRNAからオリゴdTプライマーと逆転写酵素を用いてcDNAを合成する。その際に、蛍光色素であるCy3あるいはCy5で標識したdUTPを加えることで、各組織由来のcDNAをそれぞれ異なった蛍光色素で標識する。この標識cDNA混合物を、DNAチップとハイブリダイゼーションさせることで、各スポットに標識cDNAが結合する。その結果、Cy3標識cDNAが主に結合したスポットは緑色、Cy5標識cDNAが主に結合したスポットは赤色、両者がほぼ等量結合したスポットは黄色で表される。

光強度を測定することで、それぞれのスポット上の遺伝子の測定サンプル間における発現比が定量できる³⁾。1枚のDNAマイクロアレイ上には数千のDNA断片が配置されており、1回の実験でこれら数多くの遺伝子の発現変化を包括的に解析できる。このようにして、旧来とは異なったアプローチによってそれぞれの組織における遺伝子発現プロファイルを網羅的に比較することが可能となった。

なお、オリゴヌクレオチドアレイの場合は、上述のようなCy3とCy5の二重染色による2検体間発現比較でなく、1種類の検体を1種類の蛍光染色で解析することの方が多。したがって、1枚のアレイからは単一の組織の発現プロファイルが得られるのみであり、他の組織と比べる場合は、それぞれ異なったアレイで得られたデータを何らかの方法でノーマライズさせた後、コンピュータ上で比較することになる。

また、オリゴヌクレオチドアレイの場合はスポットの蛍光強度を増強するために、mRNAから一旦2本鎖cDNAを作成し、さらにT7RNAポリメラーゼなどを用いてRNAを増幅するとともに蛍光色素を取り込ませる事が多い。

「DNAマイクロアレイ実験法(2) - 塩基配列決定」

さまざまなヒト疾患において、「発現異常」と同様に重要な役割を担う変化が「配列異常」である。たとえば、ある遺伝子の蛋白翻訳領域に点突然変異・欠失などの異常が存在すると、その遺伝子が産生する蛋白質のアミノ酸置換が生じたり、異なったフレームの蛋白質が生じることになる。このような塩基配列異常の中で実際には一塩基の点突然変異が最も多く、また、その変異は人種によっても分布に偏りがある。

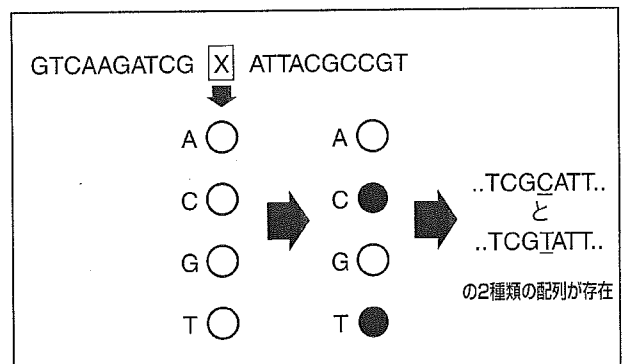
このように、ある程度の頻度で生じている塩基配列の多型

(一塩基多型: Single nucleotide polymorphism, SNP)の中には、多因子疾患の発症や薬剤抵抗性などに関与するものと予想されており、現在世界的に解析が進行している。SNPも特定のセットのDNAマイクロアレイを用いて解析可能である(図3)。

具体的には、20~25mer程度の短いオリゴヌクレオチドをスポットしたマイクロアレイを使用する。調べたい遺伝子の塩基配列に相当するオリゴヌクレオチドを設計する際に中央付近の特定の塩基をA、C、G、Tのそれぞれに置換した4種類のものを作成し、アレイ上に別々にスポットする。短いオリゴヌクレオチドの場合はハイブリダイズする際の温度を若干上げるだけでプローブとオリゴヌクレオチドの結合が不安定になるため、A、C、G、Tの置換の中で正しく結合するもののみがプローブと安定な結合を保ち、蛍光を発することができる。

こうして、プローブ中の塩基配列を決定することができる⁴⁾。SNPは対立遺伝子の片方にのみ生じていることが多い、図3のように一般的な配列と多型配列の2種類の配列が陽性となることが多い。

以上、DNAマイクロアレイの種類と実験原理について概説した。次回はアレイを実際に用いた実験例について説明する予定である。



【図3】 DNAアレイによるSNP解析

21merからなるオリゴヌクレオチドを設計する際、SNPを解析したい“X”の位置にA、C、G、Tのそれぞれを挿入したオリゴヌクレオチドを作成し、別々の場所にスポットする。プローブとハイブリダイズさせた結果、もしCとTのスポットが蛍光を発すれば、プローブはXの位置がCのものとTのものの2種類の塩基配列(実際はその相補配列)のミックスであることがわかる。もしCの配列が一般的であるならば、対立遺伝子の片側のみにTの多型が生じていると結論づけられる。

文 献

1. The genome international sequencing consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409: 860-921, 2001.
2. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, et al: Expression profiling using cDNA microarrays. Nat Genet 21(suppl 1): 10-14, 1999.
3. 間野博行: DNAチップ法.「血液・固形腫瘍診断マニュアル」フジメディカル出版:70-75, 2002.
4. Chee M, Yang R, Hubbell E, et al: Accessing genetic information with high-density DNA arrays. Science 274: 610-614, 1996.



ATG療法とシクロスポリンの有無：再生不良性貧血治療の無作為比較試験後の11年の追跡調査

Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia (Blood 101:1236-1242, 2003)

NTT関東病院血液内科部長

浦部 晶夫

Akio Urabe

再生不良性貧血の治療において、ATG療法にシクロスポリンを併用すると非併用よりも治療成績が向上し、とくに重症例の場合に顕著であったことが11年の追跡調査によって確認された。

はじめに

再生不良性貧血の治療は、骨髄移植と免疫抑制療法が主要なものである。重症例で患者の年齢が比較的若く(一般には45歳以下)、同胞にHLAの合致した骨髄提供者がいる場合には骨髄移植が第一選択になる。中等症あるいは骨髄移植の適応のない重症例では、免疫抑制療法が選択される。免疫抑制療法としては、抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG)とシクロスポリン(cyclosporin A: CsA)が主要な薬剤である。ATGあるいはCsAを用いた再生不良性貧血の治療成績は多数報告されており、特にATGとCsAを併用すると単独よりも有効性が高いとされている。

ドイツのFrickhofenら¹⁾は、ATG+メチルプレドニゾロンとATG+メチルプレドニゾロン+CsAとの無作為比較試験の結果を1991年に発表している。その結果では、治療後3カ月時点でのcomplete remission (CR)あるいはpartial remission (PR)は、CsA併用群が65%に対して、CsA非併用のコントロール群では39% ($p<0.03$)、6カ月の時点では、CsA併用群が70%に対してCsA非併用のコントロール群では46% ($p<0.05$)と、CsAを併用した方が成績がよいことが示されていた¹⁾。

今回、このときのスタディをさらに11年追跡調査した結果が

報告された²⁾。再生不良性貧血のように長期間にわたる治療が必要な疾患において、このような研究は重要である。

論文の概要

1.対象と方法

1986年から1989年までの間に、ドイツの24施設に登録された84人の再生不良性貧血患者(重症60例、非重症24例)が対象となった。患者は、コントロール群(ウマATG+メチルプレドニゾロン)とCsA群(ウマATG+メチルプレドニゾロン+CsA)に無作為に割り付けられた。メチルプレドニゾロンはATGの副作用防止に用いられたと考えてよい。

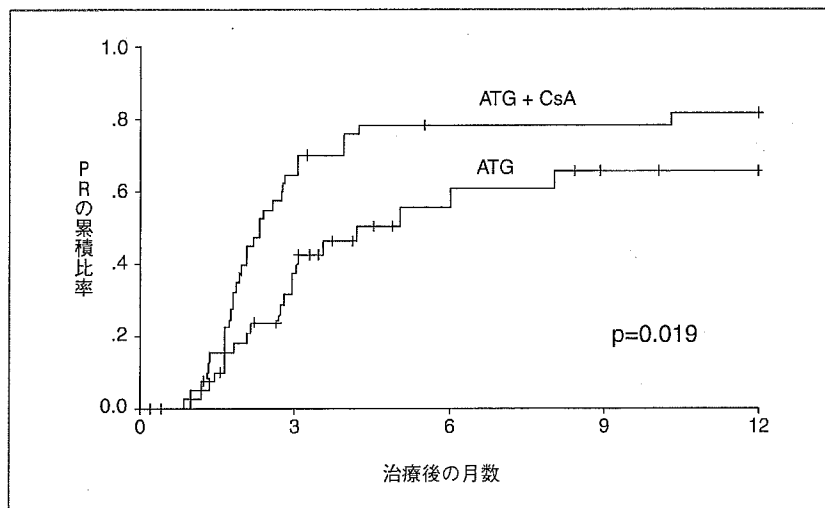
治療効果は4カ月の時点の血算で判定し、CRは血算が正常化(15歳以上の場合、男性でヘモグロビン:13g/dL以上、女性でヘモグロビン:12g/dL以上、顆粒球数:1,500/ μ L以上、血小板数:15万/ μ L以上)したもの、PRは輸血非依存性となり、少なくとも1系統の血球が前値より上昇(ヘモグロビン:3g/dL以上上昇、顆粒球数:前値が500/ μ L以下の場合は500/ μ L以上上昇、血小板数:前値が2万/ μ L以下の場合は2万/ μ L以上上昇)したか、あるいは非重症例の場合に1系統の血球数が前値の2倍になるか正常化したものとした。

再発は、血球数が1系統でも寛解時の平均の半分以下になるか、あるいは重症の基準を満たすか輸血が必要になった場合とした。

2.結果

全ての患者の最新情報が集められた。生存者の平均観察期間は11.3年であった。

4カ月の時点で、少なくとも47人(56%)の患者がPRになり、CsA群の方がコントロール群よりも反応がよかった(70% vs 41%, $p=0.015$)。12人の患者では、4カ月後から3.5年にわたって血算の改善がみら



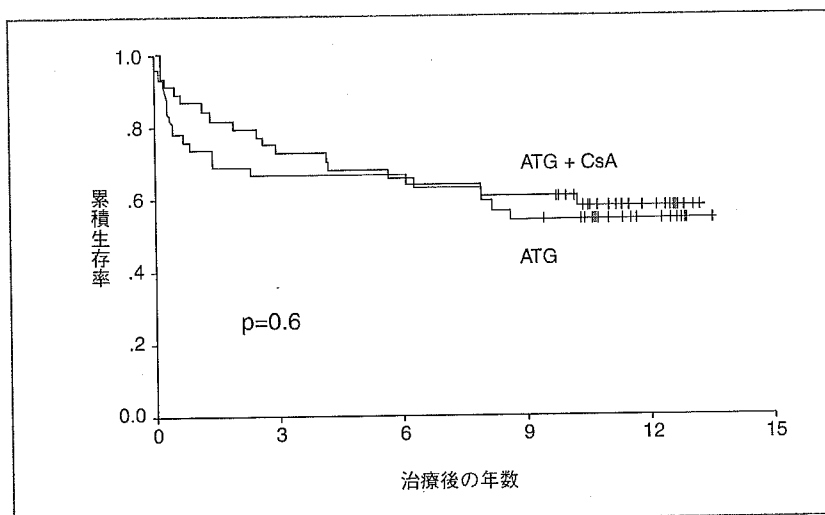
【図1】 治療に対する反応²⁾

れた。遅れて寛解に到達した患者はコントロール群に多く、多くの患者ではCsAを含む免疫抑制療法が追加されていた。

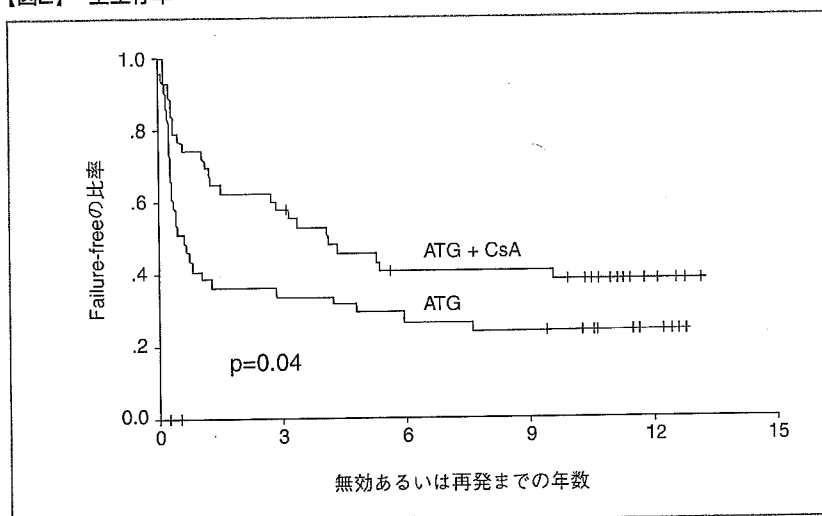
最初の治療の効果と後で加えられた治療の効果とを区別することは不可能なので、実際の寛解率は、1コースの治療で1年以内に反応がみられた患者のデータからのみ算出した(図1)。1コースの治療で、1年以内にみられた反応の69%は6カ月以内にみられている。治療後1年での反応率はCsA群で81%、コントロール群で65%であった。

11.3年の時点での生存率は、CsA群で58%、コントロール群では54%で有意差はなかった(図2)。有効なままでの生存率(failure-free survival)はCsA群の方が有意に良好であった(図3)。CsAを加えることによって治療初期の反応性がよくなるが、CsAを加えることによる有効率の上昇は重症例においてのみ認められた。

クローン性あるいは悪性疾患の発生率は、11.3年の時点で18%であり、MDSや白血病が8%、固形腫瘍が11%であった。



【図2】 全生存率²⁾



【図3】 有効なままでの生存率 (failure-free survival)²⁾

本論文の評価

再生不良貧血のように経過の長い疾患においては、患者の長期間のfollow-upが必要になる。治療方法の評価についても短期間のものに加えて、長期間のものが必要となる。今回紹介したFrickhofenら²⁾の仕事は、一度報告されたスタディの11年余りにわたる追跡調査であり、きわめて貴重なものといえることができる。

ATGとCsAは再生不良性貧血の免疫抑制療法の主要な薬剤であり、ATGにCsAを併用するATG療法の有効性は広く認められている。今回報告された長期間の追跡調査によって、ATGにCsAを加えると、有効率の明らかな上昇(70% vs 41%, $p=0.015$)が認められ、CsAの併用効果は重症例において明らかであった。重症例での有効率は、CsA群で65%に対しコントロール群では31% ($p=0.011$)であった。

全体としての生存率は両群で差がなかったが、治療後早期での有効率の向上は初期死亡の減少、補助療法や輸血の必要性の減少をもたらし、医療費の削減につながる。CsAを併用することによって、治療後11年の時点での無効や再発がない割合は39%であった。

再生不良性貧血の治療において、ATGにCsAを併用することによる治療効果の向上が長期間の追跡調査によって確認されたといえる。CsAを加えることによる効果は、重症例において明らかであったので、重症例の免疫抑制療法ではCsAをATGに加えることがぜひ勧められるといえる。

文 献

1. Frickhofen N, et al: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 324:1297-1304, 1991.
2. Frickhofen N, et al: Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A : 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101:1236-1242, 2003.

1) 多発性骨髄腫とは

多発性骨髄腫は、骨髄にある形質細胞という細胞が腫瘍化し、無制限に増殖を続けた結果として起こる病気です(図1)。

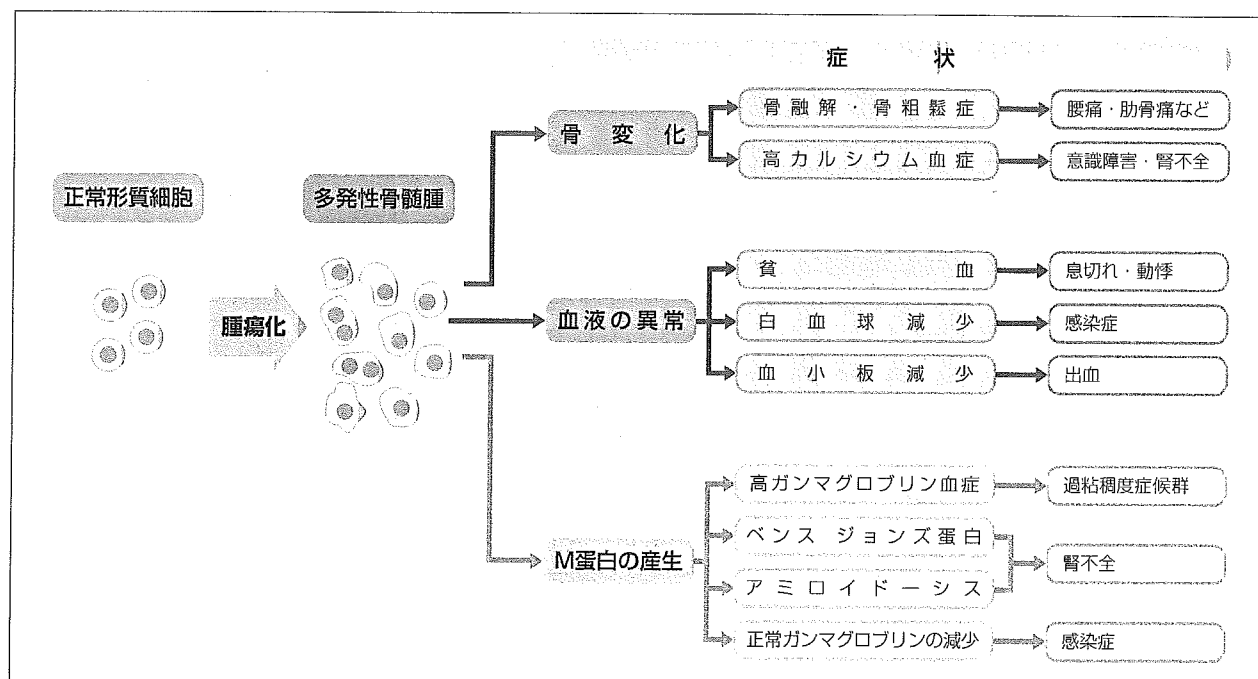
発病の初期には、疲れやすい、だるい、体重が減る、感染を繰り返すなどの症状がみられ、続いて骨病変による骨痛(腰痛、肋骨痛など)が起こり、進行しますと慢性腎不全の症状(むくみ、高血圧などの症状)が出てきます。これらの症状は、図1に示すように、骨変化、血液の異常、M蛋白(腫瘍細胞が産生する異常なガンマグロブリン)の産生の3つに分けて理解すると分かりやすいと思います。

腫瘍化した形質細胞が骨を融かして柔らかくするような物質を分泌し、これが病的骨折などを引き起こします。脊椎がつぶれて圧迫骨折を起こしたり、健康なら何でもないので、転んだときに簡単に骨折してしまうことがあります。そして、このようにもろくなった骨は長期間にわたって痛みを引き起こします。骨が

融けてくると、血液中のカルシウムが増え、意識がボーッとしてきます。また、腎臓でのカルシウム沈着が起こり、腎臓の働きを低下させることになります。

骨髄で腫瘍細胞が増えると、正常な骨髄を破壊して造血能を抑えてしまうことになるため、血液に異常が起こり、貧血や白血球減少、血小板減少が生じます。貧血の場合は、息切れや動悸を起こしやすく、白血球減少の場合は感染症にかかりやすく、血小板減少の場合は出血しやすくなります。

形質細胞はガンマグロブリン(免疫グロブリン、抗体)を産生しています。ガンマグロブリンは外から侵入してくるウイルスや細菌から体を守る働きをしていますが、多発性骨髄腫では、大量に増えた形質細胞(腫瘍細胞)が大量にガンマグロブリン(M蛋白)を産生します。そのため、血液の粘度が増し、過粘稠度症候群が起きて血液がベトベトした状態になり、体内をうまく循環できなくなります。また、尿中に出るベンス ジョンス蛋白



【図1】 骨髄腫の病態

(M蛋白の一種)が腎臓に蓄積すると、腎機能が悪くなります。そして、ベンス ジョンズ蛋白が変性してできるアミロイドが全身に沈着すると、心肥大、肝臓や脾臓の肥大、神経障害などが起きてくるほか、腎臓にアミロイドが沈着すると、ネフローゼ症候群やひいては腎不全の原因となります。また、正常なガンマグロブリン産生が低下するために、感染症にかかりやすくなります。

2) どのようなときに多発性骨髄腫を疑うか

高齢者の方で、腰痛が続いて検査で貧血を指摘されたときには、この病気を疑ってください。血液検査で、血液中のガンマグロブリン値が異常に高いことから、この病気が発見されることもあります。逆に、ガンマグロブリン値が異常に低いときも、この病気を疑ってください。

血液や尿の免疫電気泳動検査でM蛋白が見出され、骨髄検査で形質細胞が増えれば、診断が確定します。ただし骨髄検査で異常がなくても、骨などの腫瘍の生検から診断がつくこともあります。診断を行うため、あるいは病気の進行の程度をみるために、表1にあるような検査を行います。

【表1】 検査項目

検査項目	
血液検査など	
血清カルシウム、リン、クレアチンクリアランス、血清 β_2 ミクログロブリン、IgG、IgA、IgM、(IgD) 定量	
診断に必要な検査	
尿	尿蛋白の定量、ベンス ジョンズ型では尿ベンス ジョンズ蛋白の定量を行います
免疫電気泳動	血液や尿中のM蛋白の産生を調べます
骨X線撮影	頭骨、脊椎、上腕骨、大腿骨などの変形を調べます
骨髄穿刺、生検	後腸骨棘で行います。胸骨は禁忌です。形質細胞が増えているかを調べます
脊椎のMRI	脊椎の骨の状態を調べます
腹部エコー	肝臓、脾臓の肥大を検討します

※造影剤使用は禁忌です

3) 多発性骨髄腫の病期

診断が確定したら、次に、病気がどの程度進行しているのかを判断します。この進行の度合いを病期といいます(表2)。初期の病期Iでは、ほとんど検査値に異常がなく、異常なガンマグロブリン(M蛋白)の量も少ないのです。しかし、病期が進んだ病期IIIでは、強い貧血や高カルシウム血症などが出現し、骨は広範囲に破壊されてM蛋白の量も増えます。また、腎臓の働きが落ちていれば、Bという亜分類になります。

したがって、初期では病期IA、進行しますと病期IIIBというように表わします。この病期は、体の中にある腫瘍細胞の量に比例します。

一般に、病期Iでは経過を見るだけで、治療は行いません。病期II以上になりますと、治療を開始します。

また、病気の進行が早いか遅いか、治療が有効なのかそれともあまり効かないのかなどの予後をもって予測する方法があります。骨髄の染色体検査で13番染色体に異常がある場合や血液中の β_2 ミクログロブリン値が高い場合、IgAタイプの骨髄腫の場合は予後は悪くなります。このような高リスクの患者さんでは、より積極的な治療が必要になります。

【表2】 骨髄腫の病期分類

病 期 I	次のすべての基準を満たす
	ヘモグロビン: >10g/dL 血清カルシウム: 正常 骨X線像: 正常または孤立性形質細胞腫
病 期 II	M蛋白量
	IgG: <5g/dL IgA: <3g/dL 尿ベンス ジョンズ蛋白: <4g/day
病 期 II	病期Iでも病期IIIでもない
病 期 III	次の1つ以上の基準を満たす
	ヘモグロビン: <8.5g/dL 血清カルシウム: >12mg/dL 骨X線像: 広範な骨融解像
病 期 III	M蛋白量
	IgG: >7g/dL IgA: >5g/dL 尿ベンス ジョンズ蛋白: >12g/day
亜 分 類 (A、B)	A: 腎機能が正常に近い (血清クレアチニン<2.0mg/dL) B: 腎機能異常 (血清クレアチニン $\geq$ 2.0mg/dL)

4) 多発性骨髄腫の治療法

多発性骨髄腫の治療法には表3に示すようなものがあります。治療の目的は、腫瘍細胞の根絶と合併症の治療と予防です。化学療法は骨髄腫細胞の根絶を目指して行います。

化学療法は、メルファランとプレドニゾロンという薬を併用する治療法がもっとも標準的な治療法ですが、同じように有効な治療法として、MCNUやビンデシンなどの薬を併用する治療法、VAD療法といって、ビンクリスチンとアドリアマイシン、デキサメサゾンという薬を組合わせた治療法もあります。VAD療法は点滴を繰り返して行う治療法で、最初はよく効きますが次第に効かなくなってきました。

どの治療法を最初に行うかについては、決まった見解はありません。経過を見ながら、無効になったら次の治療に移るという方法をとります。インターフェロン療法もある程度有効な治療法です。

いろいろな薬を試しても無効な場合には、サリドマイドを使う方法もあります。サリドマイドは以前には睡眠薬として使われていましたが、妊婦が服用すると奇形児が生まれることがあるという、非常に危険な副作用があるため、国内では製造が禁止されています。正式には使用が認められておりませんので、外国からの輸入品を使うことになります。サリドマイドはおおよそ1/3の患者さんに有効な治療法で、残りの患者さんでもかなりの人はM蛋白の量が増えない状態になります。ただし、長期間続けるにつれて次第に効かなくなることが多いようです。

多発性骨髄腫は高齢者に多い病気ですが、若い人では、兄弟や骨髄バンクからの同種造血幹細胞移植も可能です。しかし、移植後の副作用も多く、その程度も強いために、どのような患者さんが移植可能かは専門医による注意深い検討が必要

です。40歳以下で高リスクの患者さんでは、おそらく、同種移植を積極的に考えてもいいのではないかと思います。

また、65歳ぐらいまでの高齢者では、自家末梢血幹細胞移植が考えられます。自家末梢血幹細胞移植では、化学療法だけの場合と比べて、有意に生存期間を延長できます。最近では、自家末梢血幹細胞移植を2回繰り返す方法もあります。1回よりも2回の方がやや優れているという報告がありますが、まだ結論は出ていません。

高齢者では、兄弟や骨髄バンクからの通常の造血幹細胞移植の場合、抗がん剤投与に伴う副作用が強く出て亡くなることが多いため、一般にはこのような強い副作用を伴う移植は薦められません。ところが、移植前の抗がん剤の量を少なくする骨髄非破壊的移植(いわゆるミニ移植)という方法があり、この方法は高齢者にも薦められます。ただし、この方法がどの程度有効なのかは、まだはっきりしませんが、少なくとも移植直後の重篤な合併症を減らせると考えられます。

さらに、自家末梢血幹細胞移植と同種ミニ移植とを組合わせて行うという方法も考えられます。まず最初に自家移植を行って腫瘍量を減らしておき、その後同種ミニ移植を行うことで腫瘍細胞を根絶しようとする試みです。まだ実験的な治療法ですが、一部の施設では積極的に行われております。近いうちに、多数例についての具体的な成績が報告されるものと思います。

これらの治療法をどのように組合わせて使えば良いかは、専門医にご相談下さい。ただし、まだ結論を出すには早すぎるとい治療法が多く、はっきりしたことが言えないのが現状です。

【表3】 骨髄腫の治療法

化 学 療 法	MP療法	メルファラン、プレドニゾロンを併用する、もっとも標準的な治療です
	MCNU-VMP	MCNU、ビンデシン、メルファラン、プレドニゾロンを併用します
	VAD療法	ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメサゾンを併用します
インターフェロン療法	インターフェロン- α を使用します	
サ リ ド マ イ ド	およそ1/3の患者さんに有効ですが、重大な副作用を伴うため、注意深く使用することが重要です	
造 血 幹 細 胞 移 植	自家移植、同種移植、骨髄破壊的移植、骨髄非破壊的移植(ミニ移植)	
支 持 療 法	感染症	抗生物質、G-CSFなどの薬を使用します
	貧 血	輸血を行います
	骨融解	ビスフォスフォネート製剤を使用します