

- Lazarus, H.M., Marks, D.I., van Rood, J.J., Scaradavou, A. & Horowitz, M.M. (2004) Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2265-2275.
- Murashige, N., Kami, M., Kishi, Y., Kim, S.W., Takeuchi, M., Matsue, K., Kanda, Y., Hirokawa, M., Kawabata, Y., Matsumura, T., Kusumi, E., Hirabayashi, N., Nagafuji, K., Suzuki, R., Takeuchi, K. & Oshimi, K. (2005) Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br. J. Haematol.*, **130**, 561-567.
- Nagafuji, K., Fujimaki, T., Arima, F. & Ohshima, K. (2001) L-asparaginase induced durable remission of relapsed nasal NK/T cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.*, **74**, 447-450.
- Nakamura, S., Katoh, E., Koshikawa, T., Yatabe, Y., Nagasawa, T., Ishida, H., Tokoro, Y., Koike, K., Kagami, Y., Ogura, M., Kojima, M., Nara, Y., Mizoguchi, Y., Hara, K., Kurita, S., Seto, M. & Suchi, T. (1997) Clinicopathologic study of nasal T/NK-cell lymphoma among the Japanese. *Pathol. Int.*, **47**, 38-53.
- Ohnuma, K., Toyoda, Y., Nishihira, H., Iguchi, A., Honda, K., Nagao, T., Kigasawa, H., Tanaka, Y. & Kikuta, H. (1997) Aggressive natural killer (NK) cell lymphoma: report of a pediatric case and review of the literature. *Leuk. Lymphoma*, **25**, 387-392.
- Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., Frassoni, F. & Gluckman, E.: Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group (2004) Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2276-2285.
- Takami, A., Nakao, S., Yachie, A., Kasahara, Y., Okumura, H., Miura, Y., Sugimori, N., Zeng, W., Wang, H., Kotani, T., Shiobara, S. & Matsuda, T. (1998) Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell large granular lymphocytic leukemia using allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **21**, 1279-1282.
- Tanaka, K., Shinagawa, K., Maeda, Y., Makita, M., Kozuka, T., Ashiba, A., Yamamoto, K., Fujii, N., Nawa, Y., Hiramatsu, Y., Sunami, K., Ishimaru, F., Yoshimo, T., Kiura, K. & Harada, M. (2001) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation is effective for nasal and nasal-type CD56+ natural killer cell lymphomas. *Leuk. Lymphoma*, **42**, 1297-1303.
- Teshima, T., Miyaji, R., Fukuda, M. & Ohshima, K. (1996) Bone-marrow transplantation for Epstein-Barr-virus-associated natural killer cell-large granular lymphocyte leukemia. *Lancet*, **347**, 1124.
- The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan (2000) Incidence of recently recognized entities. Lymphoma study group of Japanese pathologists. *Pathol. Int.*, **50**, 696-702.
- Wong, K.F., Chan, J.K., Cheung, M.M. & So, J.C. (2001) Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. *Am. J. Clin. Pathol.*, **115**, 266-270.
- Yamaguchi, M., Ogawa, S., Nomoto, Y., Oka, K., Taniguchi, M., Nakase, K., Kobayashi, T. & Shiku, H. (2001) Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma: a report of 12 consecutively diagnosed cases and a review of the literature. *J. Clin. Exp. Hematopathol.*, **41**, 93-99.
- Yong, W., Zheng, W., Zhang, Y., Zhu, J., Wei, Y., Zhu, D. & Li, J. (2003) L-asparaginase based regimen in the treatment of refractory midline nasal/nasal-type T / NK-cell lymphoma. *Int. J. Hematol.*, **78**, 163-167.
- You, J.Y., Chi, K.H., Yang, M.H., Chen, C.C., Ho, C.H., Chau, W.K., Hsu, H.C., Gau, J.P., Tzeng, C.H., Liu, J.H., Chen, P.M. & Chiou, T.J. (2004) Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann. Oncol.*, **15**, 618-625.
- Yoshimasu, T., Manabe, A., Tanaka, R., Mochizuki, S., Ebihara, Y., Ishikawa, K., Iseki, T., Oyaizu, N., Aritaki, K., Tanaka, K., Tsuruta, T., Hoshika, A., Asano, S. & Tsuji, K. (2002) Successful treatment of relapsed blastic natural killer cell lymphoma with unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **30**, 41-44.

## Aggressive B-Cell Lymphoma with Dual Surface Immunoglobulin Light-Chain Expression

Tohru Fujiwara<sup>1</sup>, Kenichi Ishizawa<sup>2</sup>, Katsura Kohata<sup>1</sup>, Joji Yamamoto<sup>1</sup>, Minami F Yamada<sup>1</sup>, Junichi Kameoka<sup>1</sup>, Ryo Ichinohasama<sup>2</sup> and Hideo Harigae<sup>1</sup>

### Abstract

Dual surface immunoglobulin light-chain expression in B-cell malignant neoplasm is a rare event, and has been predominantly reported in chronic lymphocytic leukemia. Herein, we report a case of aggressive B-cell lymphoma with  $\kappa/\lambda$ -dual surface immunoglobulin light-chain expression of a 69-year-old woman. The lymphoma cells were positive for CD5, CD19, CD20, HLA-DR, Ig $\kappa$  and Ig $\lambda$ . Southern blot analysis confirmed rearranged bands for both light chains with a monoclonal heavy chain rearrangement. She was treated with a combination of rituximab and CHOP regimen, but died of the progressive disease. To our knowledge, this is the first case of aggressive B-cell lymphoma showing dual  $\kappa/\lambda$  expression; the possible mechanisms of abnormal light chain expression are discussed.

**Key words:** aggressive B-cell lymphoma,  $\kappa/\lambda$  dual expression, gene rearrangement

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0128)

### Introduction

Mature B lymphocytes typically express either  $\kappa$  or  $\lambda$  light-chain, a restriction known as allelic exclusion. Whereas 99.99% of B cells have allelic exclusion at the IgH locus in mice (1), there are few data to draw from to estimate the extent of allelic exclusion at the IgL locus. Indeed, there have been several examples that report on light-chain double producers in normal peripheral B cells as well as in B-cell malignant neoplasms including chronic lymphocytic leukemia (CLL) (2). However, probably because of the limited number of reports available to date, the cellular and molecular mechanisms of dual light-chain expression have not been completely elucidated. Herein, we report a case of B-cell lymphoma with dual surface immunoglobulin light-chain expression, which pursued a clinically aggressive course.

### Case Report

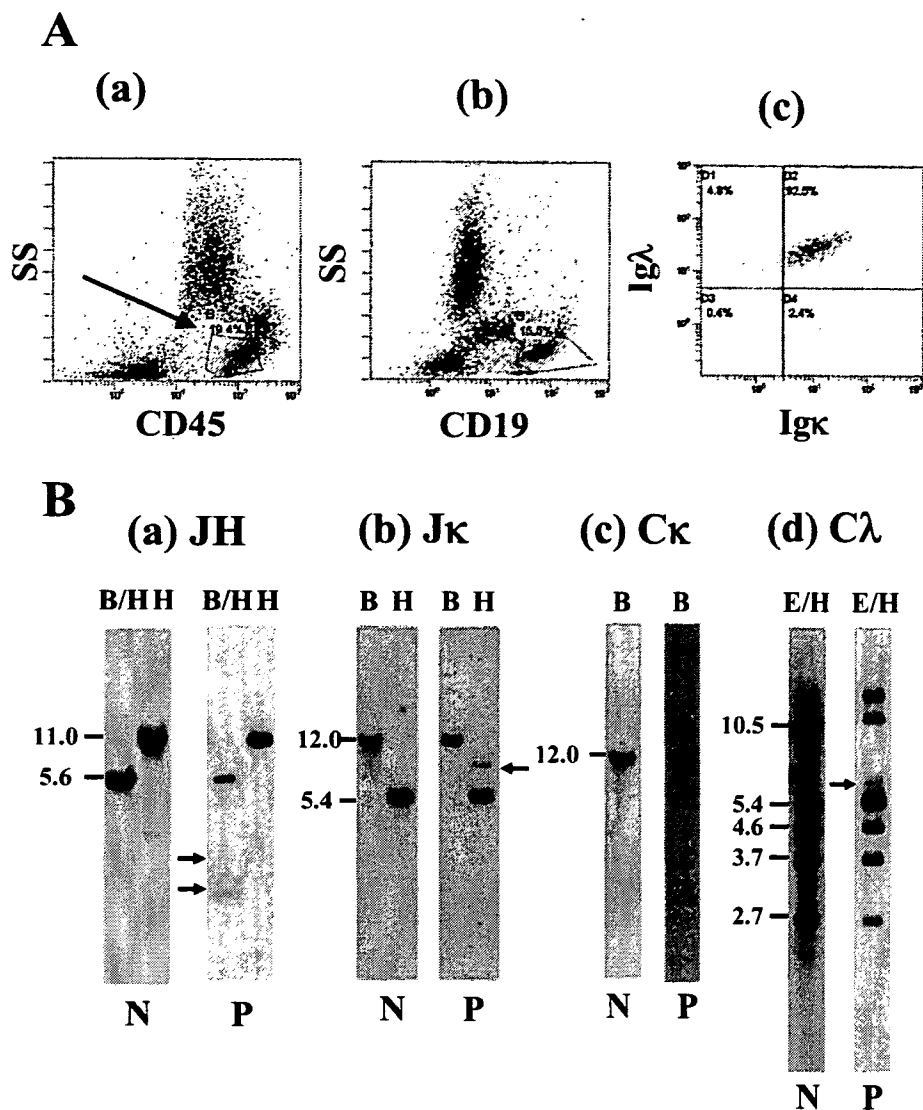
A 69-year-old Japanese woman was admitted to our hospital in July 2006 because of high fever and chills persisting for 4 weeks. She had a past history of cerebral infarction.

She had massive splenomegaly with no obvious lymphadenopathy. Hematological data was as follows: hemoglobin 7.2 g/dL, platelets  $95 \times 10^9/L$  and white blood cells (WBC)  $12.1 \times 10^9/L$  with 94% neutrophils, 5% lymphocytes, 1% myeloblast. Serum levels of lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and ferritin were 1680 IU/L, 2.1 mg/dL, 9882 U/mL and 2977 ng/mL, respectively. Serum antibody titers did not indicate the presence of autoimmune disease as well as any primary or continuing infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. Bone marrow examination disclosed infiltration of abnormal lymphoid cells (15.8% of all nucleated cells) with a high degree of nuclear atypia and distinct nucleoli. Mature histiocytes phagocytosing various hematopoietic cells were also observed. Surface marker analysis of bone marrow mononuclear cells revealed that they were positive for CD5 (55%), CD19 (68%), CD20 (74%) and HLA-DR (72%). Notably, the lymphoma cells were positive for both Ig $\kappa$  (97%) and Ig $\lambda$  (89%) based on a CD19+ gate strategy (Fig. 1A). Rearrangement bands for immunoglobulin heavy chain (JH) and both light-chain genes (J $\kappa$ , C $\lambda$ ) were detected by Southern blot analyses, while only a germ-line band with decreased intensity was observed when C $\kappa$

<sup>1</sup> Department of Rheumatology and Hematology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai and <sup>2</sup> Hematopathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

Received for publication February 27, 2007; Accepted for publication May 21, 2007

Correspondence to Dr. Tohru Fujiwara, fujiwara-t@mail.tains.tohoku.ac.jp



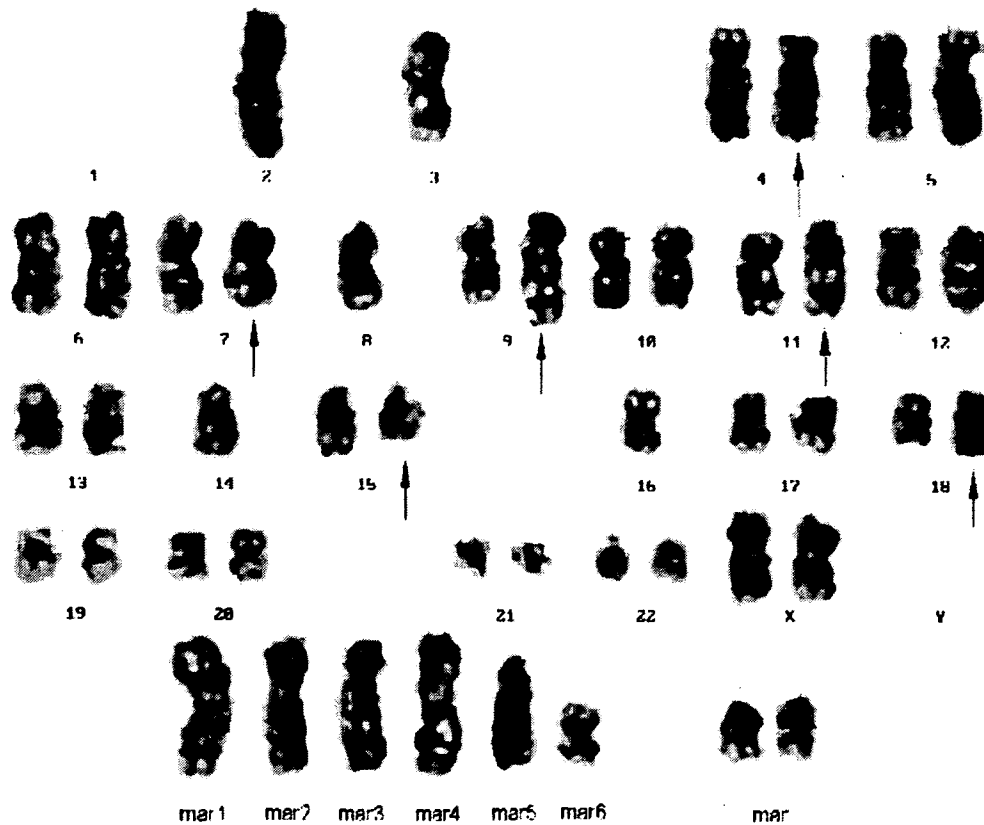
**Figure 1.** Flow cytometric and genetic analyses of the dual  $\kappa/\lambda$ -positive lymphoma cells. (A) (a) Bone marrow cells were sorted by a CD45<sup>+</sup> gate procedure using Cytomics FC 500 (BECKMAN COULTER, Tokyo, Japan) and an abnormal cell population, which showed positivity for CD5 and CD20, was detected (arrow). (b, c) Among them, the CD19<sup>+</sup> fraction was examined for the expression of Ig $\kappa$  and Ig $\lambda$ . Antibodies recognizing human kappa F(ab')<sub>2</sub> and lambda F(ab')<sub>2</sub> were purchased from BD Biosciences (San Jose, CA, USA). (B) Southern blot analyses of bone marrow cells using probes for immunoglobulin heavy chain (a; JH) and both light-chain genes (b; J $\kappa$ , c; C $\kappa$  and d; C $\lambda$ ) are shown. Arrow indicates the rearranged bands. N; normal sample, P; patient sample, B/H; BamHI/HindIII, H; HindIII, B; BamHI, E/H; EcoRI/HindIII.

probe was used for the analysis (Fig. 1B). Cytogenetic analysis of bone marrow cells showed the complex abnormality, with representative karyotype of 46,XX, -1, -1, -2, -3, add (4) (p14), del (7) (q34), -8, add (9) (p13), add (11) (p11), -14, -14, del (15) (q22), +mar1, +mar2, +mar3, +mar4, +mar5, +mar6, +mar7 (Fig. 2). Thus, she was diagnosed as having B-cell non-Hodgkin's lymphoma associated with hemophagocytic syndrome (HPS). The sites of involvement, clinical features and pathological findings suggested that the lymphoma cell might be categorized into either diffuse large B-cell lymphoma or intravascular large B-cell lymphoma according to the World Health Organization Classification. She was treated with R-CHOP regimen, which initially showed a

good clinical response. However, she had the complication of acute cholangitis in September 2006, which was the obstacle in conducting further chemotherapy. In December 2006, the patient relapsed and died of progressive disease.

## Discussion

We report a unique case of B-cell lymphoma showing  $\kappa/\lambda$ -dual expression on the cell surface, with rearrangements in both light chain genes on Southern blot analysis. Although the underlying molecular mechanisms for the generation of  $\kappa/\lambda$ -positive clones have not been completely elucidated, three assumptions have been suggested to date (2); 1)



**Figure 2.** G-banded karyotype of lymphoma cells: 46,XX, -1, -1, -2, -3, add(4)(p14), del(7)(q34), -8, add(9)(p13), add(11)(p11), -14, -14, del(15)(q22), +mar1, +mar2, +mar3, +mar4, +mar5, +mar6, +mar7 [1], 47, idem, +mar [1], 46, idem, +8, -add(11), -mar7, +mar [2], 47, idem, -add(9), -13, +14, add(18)(q23), -mar7, +mar3 [1], 47, idem, -add(9), +add(9)(q34), +14, -16, add(18)(q23), -mar7, +2mar [1], 47, idem, -X, -add(9), +add(9)(q34), +14, add(18)(q23), -mar6, -mar7, +3mar [1], 46, XX [3]. Metaphases were G-banded by a trypsin-treated Giemsa stain. Abberant chromosomes are indicated by arrows.

a failure to destroy expression of the original L gene during a secondary light-chain rearrangement [receptor editing (3)], 2) a clonal progression from a single rearranged light-chain into dual light-chain expressing cells, 3) simultaneous rearrangements at both light-chain loci. Among them, we speculated that a failure of receptor editing might underlie the generation of dual  $\kappa/\lambda$  positive clones in the present case, although the data available were too limited. In general,  $\kappa$  rearrangements are favored over  $\lambda$  rearrangements, and  $\kappa$  loci in  $\lambda$  producers are often rearranged and inactivated by rearrangements of the kappa-deletion element (KDE) (3, 4). However, it has also been reported that such processes occasionally fail to destroy the original  $\kappa$  light-chain gene (2, 3). Thus, it might be possible to consider that a moderately decreased germline band detected by C $\kappa$  probe (Fig. 1B-c) might imply the presence of rearrangement involving KDE to heptamer-nonamer recombination signal sequences, which causes the deletion of C $\kappa$  locus as well as I $\kappa$ g enhancer (5). However, in the present case, this rear-

angement might not be sufficient to inactivate the transcription of I $\kappa$ g gene, thereby creating dual  $\kappa/\lambda$  light-chain positive clones. This point warrants further investigation.

Of interest is that the present case displayed a clinically aggressive course, whereas the previous case reports of  $\kappa/\lambda$ -dual expression in B-cell neoplasm were predominantly observed in indolent cases comprising CLL (2, 6-8). Unfortunately, there has been no evidence available demonstrating the biological properties of dual  $\kappa/\lambda$  producers, which would support our observations. In addition, we could not exclude the possibility that the clinical aggressiveness in the present case might be related to the underlying pathological features (aggressive B-cell lymphoma), and the coexistence of B-cell lymphoma-associated HPS, rather than dual  $\kappa/\lambda$  rearrangement/expression. Therefore, further investigations into similar cases would be necessary to clarify the molecular mechanism and the clinical significance of double light-chain producers.

## References

1. Casellas R, Shih TA, Kleinewietfeld M, et al. Contribution of receptor editing to the antibody repertoire. *Science* 291: 1541-1544,

- 2001.
2. Xu D. Dual surface immunoglobulin light-chain expression in B-cell lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* **130**: 853-856, 2006.
  3. Gerdes T, Wabl M. Autoreactivity and allelic inclusion in a B cell nuclear transfer mouse. *Nat Immunol* **5**: 1282-1287, 2004.
  4. Brauning A, Goossens T, Rajewsky K, Kuppers R. Regulation of immunoglobulin light chain gene rearrangements during early B cell development in the human. *Eur J Immunol* **31**: 3631-3637, 2001.
  5. Beishuizen A, Verhoeven MA, Mol EJ, van Dongen JJ. Detection of immunoglobulin kappa light-chain gene rearrangement patterns by Southern blot analysis. *Leukemia* **8**: 2228-2236, 1994.
  6. del Senno L, Gandini D, Gambari R, Lanza F, Tomasi P, Castoldi G. Monoclonal origin of B cells producing  $\kappa$ , lambda and  $\kappa$  lambda immunoglobulin light chains in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* **11**: 1093-1098, 1987.
  7. Peltomaki P, Bianchi NO, Knuutila S, et al. Immunoglobulin kappa and lambda light chain dual genotype rearrangement in a patient with kappa-secreting B-CLL. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1233-1238, 1988.
  8. Kawada H, Fukuda R, Yoshida M, et al. A novel variant of B-lymphoid leukemia expressing kappa/lambda light chains. *Acta Haematol* **100**: 54-56, 1998.

---

© 2007 The Japanese Society of Internal Medicine  
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

## 特集

## 血液腫瘍に対する国外大規模臨床試験の評価と国内診療へのインパクト

未治療進行期濾胞性リンパ腫  
に対する治療の現状\*

石澤賢一\*\*

Key Words : follicular lymphoma, advanced-stage, rituximab

## はじめに

造血器腫瘍の中で、濾胞性リンパ腫(以下FL)はきわめて扱いにくい疾患である。われわれ臨床医は外来において、“がん”と宣告しながら治療方針は時として“経過観察”という、およそ一般社会通念(“早期発見, 早期治療”)に反した診療行動をとらなければならず、通常その説明、同意取得には多大の時間が必要となる。

治療方針が決定して経過観察となっても自然退縮したり、あるいは逆に急速にリンパ節が腫脹する場合もある。また治療開始となって病変がすべて消失しても、すぐに再発することもある。逆に治療終了後病変が残存していても、無症状で長期間何事もなく経過することもある。まさにその臨床経過は“変幻自在”で、改めて“治療とは?”と深く考えさせられることの多い疾患である。

本稿では近年発表された未治療進行期FLに対するR-CHOP療法とCHOP療法の第III相試験の結果を中心に、進行期FLの治療の現状を概説する。

## FLの臨床的な特徴

The non-Hodgkin's lymphoma classification

projectは、WHO分類の前身となったILSC(Internal Lymphoma Study Group)分類に基づく各リンパ腫の臨床的な特徴の評価を行った<sup>1)</sup>。これは8か国9施設より、1988年1月1日から1990年12月31日までの間の未治療非ホジキンリンパ腫症例を連続的に各200例収集し、病理診断とともに、臨床データを収集して、その臨床的な特徴を明らかにしたもので、合計1,403例が解析された。これによると、FLの頻度は22.1%(グレード1:9.5%, グレード2:6.2%, グレード3:6.4%), 男女比は男:女, 42%:58%, 年齢の中央値59歳, 臨床病期I/II期の割合33%, 骨髄浸潤陽性率42%, 5年の全生存率72%, 5年の治療成功生存率(failure free survival)40%であった。これらはFLが比較的高齢者に発症して、初発時に進行期が多く骨髄浸潤の頻度が高いこと、また5年後の生存者は70%を超えるが、その40%強は有病生存であり、治癒困難な疾患であることを示していた。

スタンフォード大学より、差しあたって治療が必要ない、つまり疾患の急速な進行が認められない無症状、高齢、合併症ありなどの条件を有する83人の進行期低悪性度リンパ腫症例(FL症例75%)に関して、当面無治療で経過観察とし、その後急激な病状の進行、全身症状の出現、血球減少が出現した場合、治療開始とした経過が報告された<sup>2)</sup>。観察期間の中央値が50か月。5年、10年の生存率は82%, 73%で、治療開始までの

\* A present state of frontline therapy for untreated advanced-stage follicular lymphoma.

\*\* Kenichi ISHIZAWA, M.D.: 東北大学大学院医学系研究科血液病理学(☎980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Division of Hematopathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

表 1 GELFの治療開始基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7 cm以上の節性あるいは節外性の腫瘍</li> <li>・ 3個以上のリンパ節領域にそれぞれ 3 cm以上の病変がある</li> <li>・ B症状がある</li> <li>・ 脾腫(下端が臍レベル以下)</li> <li>・ 圧迫症状(尿路系, 眼窩, 消化管)あるいは胸水, 腹水の存在</li> <li>・ 白血化(腫瘍細胞&gt;5,000/<math>\mu</math>l), 血球減少(好中球&lt;1,000/<math>\mu</math>lあるいは血小板&lt;100,000/<math>\mu</math>l)</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

中央値は3年であった。また23%に自然退縮が観察された。これを放射線療法, 化学療法などのプロトコル治療が実施された131名と比較したところ, 生存率は同等であった。また病理組織学的進展の頻度, 時期の中央値は経過観察群で12%, 57か月, プロトコル治療群で18%, 54か月で頻度, 時期ともに差はなかった。

### 進行期FLの治療

#### 1. Rituximab導入前

FLの自然経過の検討より, rituximabの臨床導入前, 進行期FLは当面経過観察を選択しても予後に影響を与えないと考えられたため, なんらかの症状, 検査値異常が認められた時点で治療を開始するのが一般的であった。治療開始の目安として代表的なのがGELF(the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)の基準である(表1)<sup>3)</sup>。

しかし, 治療早期開始の利益の有無を直接検証した大規模な臨床試験は行われていなかったため, BNLI(British National Lymphoma Investigation)は, 当面経過観察で必要に応じて加療する“watch and wait”とchlorambuchil単剤との比較試験を実施した<sup>4)</sup>。対象は18歳以上の無症状の進行期低悪性度リンパ腫。主要評価項目は全生存率(以下OS), 無増悪生存率(以下RFS)。試験デザインは, 無作為化後chlorambuchil群はCR到達までchlorambuchil投与。CR後は3か月間のchlorambuchilの維持療法を実施し, 治療効果が認められない場合, 病気の進行が確認された場合はchlorambuchilを中止した。“watch and wait”群は, 当面最長でも3か月間隔の頻度で経過観察して, B症状, 疾患の急激な進行, 重要臓器への浸潤な

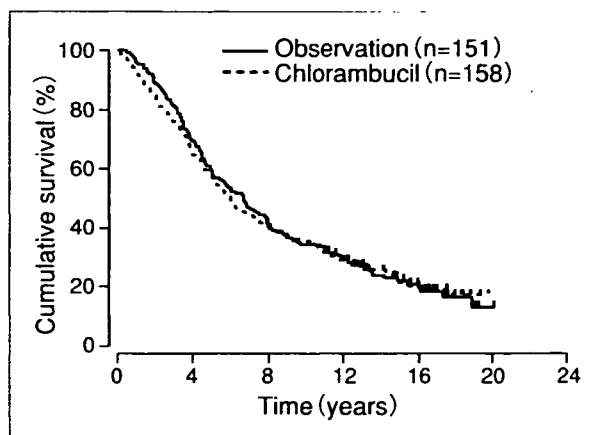


図 1 OS(observation vs. chlorambucil)  
(文献<sup>4)</sup>より引用)

どが確認された場合chlorambuchil群と同様の治療を開始するものであった。

309名が登録され, chlorambuchil群に158名, “watch and wait”群に151名が割り付けられた。観察期間の中央値16年。5年, 10年, 15年のOSはchlorambuchil群で57%, 35%, 21%, “watch and wait”群で52%, 34%, 22%で, 両群間に差を認めなかった(図1)。OS中央値もchlorambuchil群5.9年, “watch and wait”群6.7年で両群に差はなかった。さらに無作為化後10年の時点で, “watch and wait”群の19人が化学療法を受けずに生存していた(最終的な病理診断は, FL 6人, 小リンパ球性リンパ腫 7人, マージナルゾーンリンパ腫 3人, 分類不能 1人, 反応性 2人)。FLは全体の66%であるが, 経過観察期間が長期で, しかも追跡不能例が10年時点で1例, 全経過でも3例と追跡の精度が高く, たとえ進行期であっても無症状で臓器機能障害をきたしていない場合は, 既存の細胞障害性の化学療法の早期実施には利点がないことが明らかに示され, とくに70歳以上の症例に関しては“watch and wait”が推奨された。先のスタンフォード大学からのレポートが, 前向きな臨床試験で証明された形となった。

またCALGBは, アルキル化剤単剤と併用化学療法との比較試験を実施した<sup>5)</sup>。対象は未治療, 診断より100日以内, 臨床病期 III/IV のFSCL(FL, グレード 1 相当), FML(FL, グレード 2 相当)の患者である。アルキル化単剤群は, cyclophosphamide 100mg/m<sup>2</sup>を血球数で用量を調節しながら

ら内服，併用化学療法群はCHOP-B療法 6 コースの後，CHOP療法をdoxorubicinの総投与量 $450\text{mg}/\text{m}^2$ に達するまで継続し，CR, PR例に関しては，COP療法を4週間隔で実施された。両群ともに，最大の治療効果が得られてから2年間，治療を継続するデザインで実施された。

合計234名が登録され，解析対象となったのは228名(単剤群119名，併用療法群109名)である。10年時点での単剤群，併用療法群の治療不成功までの期間(以下TTF, time to treatment failure)，OSはそれぞれ25%対33%，44%対46%で有意差は認められなかった。したがって，FLの初回治療においては，治療強化の臨床的有用性は証明されなかった。

以上の結果をまとめると，rituximab導入前の進行期FLの初回治療に関して，“早期実施”，“治療強化”の臨床的メリットはなく，進行期FLの治療成績向上には，新たな機序の薬剤の臨床導入が不可欠であることが強く認識された。

## 2. Rituximab導入後

このような進行期FL治療の閉塞的な状況下で，注目されたのがrituximabである。再発低悪性度リンパ腫に対するrituximab単剤の治療成績は，奏効率48%，増悪までの期間(以下TTP)の中央値が13か月と，既存の抗がん剤とはほぼ同等の治療効果を示し，毒性は軽度であった<sup>6)</sup>。このrituximab単剤の臨床効果は，FLの予後を変えうるポテンシャルがあることが十分に予測され，また作用機序がユニークであったため，既存の化学療法との併用に関心が集まった。

低悪性度リンパ腫において前向き試験で，既存の細胞障害性の抗がん剤にrituximabを追加することの有効性を最初に検討したのはCzuczmanらが実施した第II相試験である<sup>7)</sup>。対象はCD20陽性の既治療，未治療の低悪性度リンパ腫患者である。治療法はR-CHOP療法を6コース実施するものであるが，rituximabの投与時期が現在一般に行われているR-CHOP療法と異なり，rituximabのプライミング効果，相乗効果，微小残存病変根絶などを意図して，CHOP療法開始前に2回，CHOP療法2コース，4コース終了時にそれぞれ1回，6コース終了時に2回投与するものであった。主要評価項目は奏効率，副次

的評価項目はTTPである。

40名(未治療31例，既治療9例)が登録され，評価可能症例38例。全奏効率100%(CR+CRu 87%)，TTP 82.3か月。PCR法によるbcl-2再構成の検出により微小残存病変評価可能であったのは8例である。その中の7例がPCR陰性になり，9年の経過観察後も3例は陰性を維持したままである。

未治療例と既治療例が混在していること，FLのみならず小リンパ球性リンパ腫も9例含まれていること，rituximabの投与スケジュールが現在一般的に実施されているものとは異なること，少数例の第II相試験であることなどを考慮しなければならない。しかしTTPの中央値が約7年で，かつ長期の分子生物学的寛解例も認められることより，rituximabの追加がFLの治療成績を改善する可能性があることを，はじめて前向き臨床試験で示したものであった。

この結果を踏まえ，FLに対して一般臨床で広く実施されていたCVP療法と，CVP療法にrituximabを追加したR-CVP療法との比較試験が実施された<sup>8)</sup>。

対象は18歳以上の未治療CD20陽性FL患者(グレード1, 2, 3)で，臨床病期 III/IVで参加施設の担当医が，治療が必要と判断した症例である。CVP療法(day 1にCPA  $750\text{mg}/\text{m}^2$ ，VCR  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ で最大 $2\text{mg}/\text{body}$ ，day 1~5にPSL  $40\text{mg}/\text{m}^2$ )とR-CVP療法(CVP療法のday 1にrituximab  $750\text{mg}/\text{m}^2$ を加えたもの)に無作為に割付，21日間隔で最大8コース実施した。主要評価項目はTTFで，treatment failureとは病気の進行，再発・再燃，すべての理由の死亡，次治療の開始，4コース後に治療効果が認められないこと(CR, PRに到達しないこと)と定義された。

計322名が登録され，最終的にCVP群159名，R-CVP群162名が解析対象となった。追跡期間18か月時点での中間解析の結果で，最終解析実施が決定された。観察期間の中央値が30か月の時点で，TTFの中央値はCVP群が7か月，R-CVP群が27か月で，R-CVP群で有意に延長していた( $P < 0.0001$ )。また奏効率はCVP群57%(CR+CRu 11%)，R-CVP群81%(CR+CRu 41%)，奏効期間の中央値はCVP群14か月，R-CVP群35か月，次



治療開始までの期間もCVP群で中央値12か月、R-CVP群は中央値に達せず、主要評価項目のTTF以外でも、R-CVP群の優越性が示された。また毒性に関しては、グレード3,4の好中球減少がR-CVP群で24%, CVP群で14%であったが、感染症ならびに好中球減少時の敗血症の頻度は両群間で差がなかった。以上の結果より、CVP療法へのrituximabの追加は、問題となる毒性の増加なしに治療成績が改善すると結論づけられた(表2, 図2)。

一方、CVP療法とともに一般臨床で未治療進行期FLに対して、広く実施されていたCHOP療法に対するrituximabの上乗せ効果を検証する第III相試験も実施された<sup>9)</sup>。

対象は、18歳以上の未治療FLグレード1あるいは2の患者である。臨床病期III,IV期。かつB症状(盗汗, 発熱, 体重減少), バルキー病変(最大径が縦隔で7.5cm以上, 他の部位で5cm以上), 造血障害(ヘモグロビン10g/dl未満, 好中球数1,500/ $\mu$ l未満あるいは血小板数10万/ $\mu$ l未満)あるいは急速な病状の進行のいずれかが認められることが適格条件とされた。治療スケジュールはランダム化後、CHOP療法群, R-CHOP療法とともに3週間隔で6~8コース実施された。4コース目までにCRに到達した場合は6コースで終了、

表2 CVP vs. R-CVP

	CVP療法	R-CVP療法	P値
評価可能症例	159例	162例	
奏効率	57%	81%	<0.0001
CR+CRu率	10%	41%	<0.0001
TTP(中央値)	15か月	32か月	<0.0001
TTF(中央値)	7か月	27か月	<0.0001
奏効期間(中央値)	14か月	35か月	<0.0001
OS(30か月)	85%	89%	=0.22

(文献<sup>9)</sup>より引用)

それ以外は8コース実施し、CHOP療法あるいはR-CHOP療法終了後、60歳未満でCRあるいはPRに到達した場合、再度ランダム化してDexaBEAM療法後に、CY-TBIを前処置として自家移植、あるいはインターフェロン $\alpha$ の維持療法群を実施するものであった(図3)。主要評価項目はTTFで、treatment failureとは、治療抵抗性、原疾患の進行、死亡のいずれかが判明した場合と定義され、rituximabの上乗せにより、treatment failureの割合が50%減少すると仮定して、症例数が算定された。

2000年3月から2003年8月まで、630名が登録され、2003年6月の中間解析の結果、CHOP群と比較してR-CHOP群のTTPが有意に延長することが明らかとなり、2003年8月で登録は中止

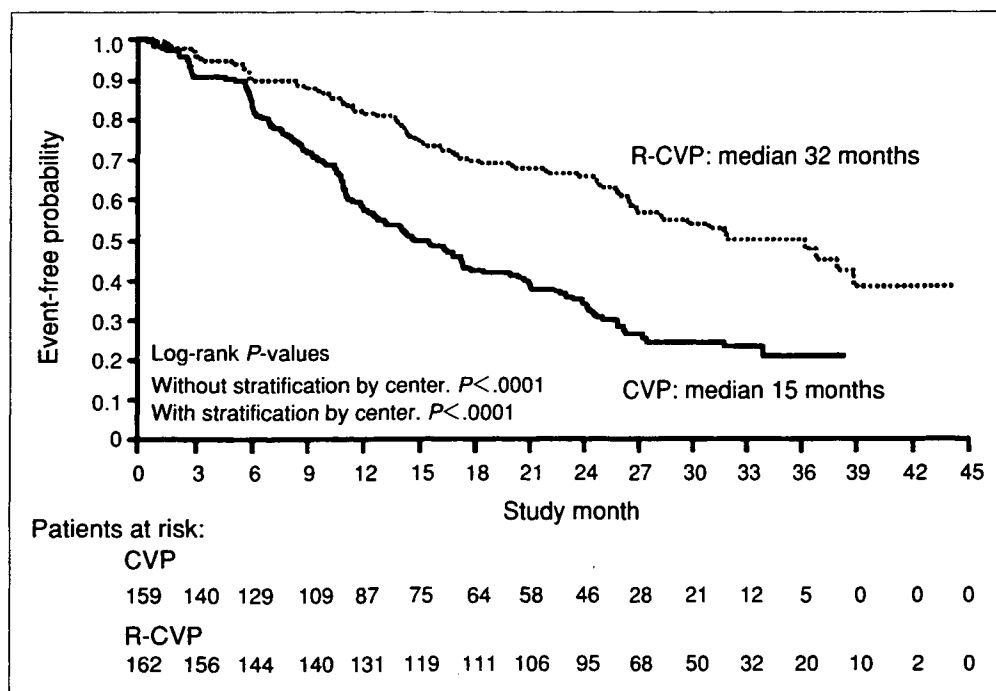


図2 TTP(R-CVP vs. CVP)(文献<sup>9)</sup>より引用)

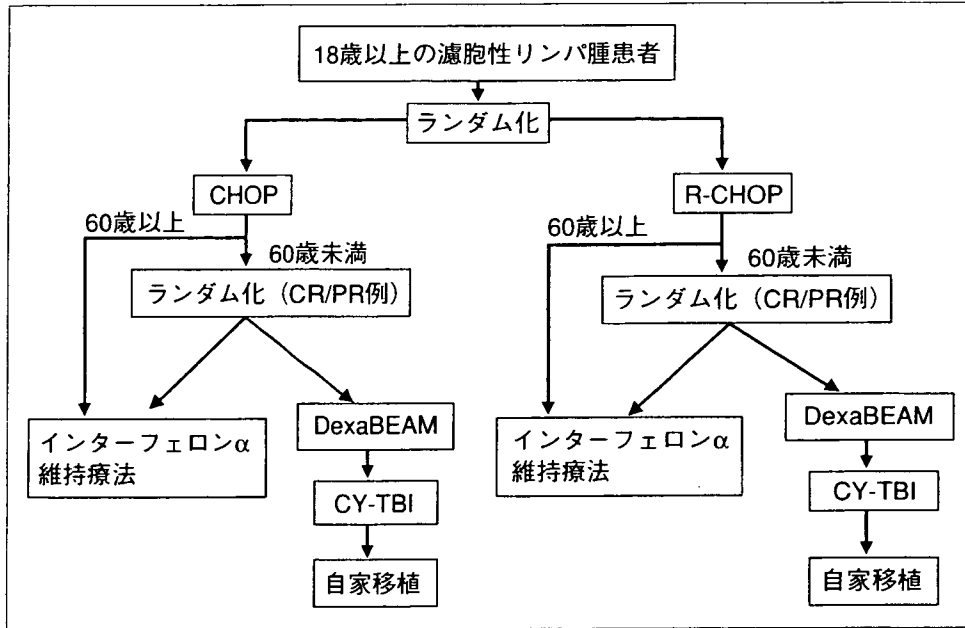


図3 GLSG試験のデザイン(文献<sup>9)</sup>より引用)

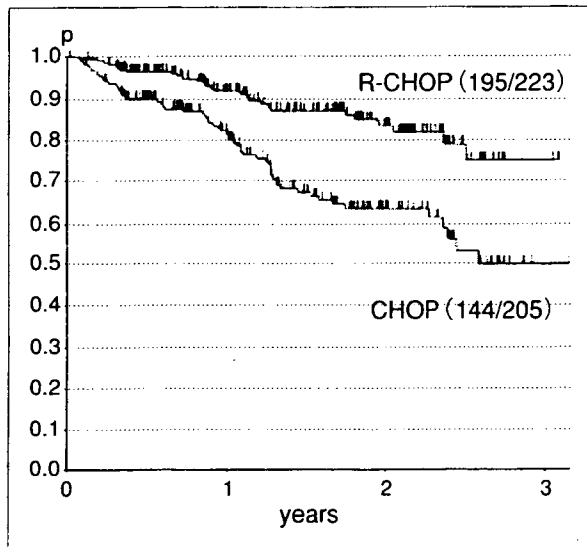


図4 TTF(R-CHOP vs. CHOP)(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

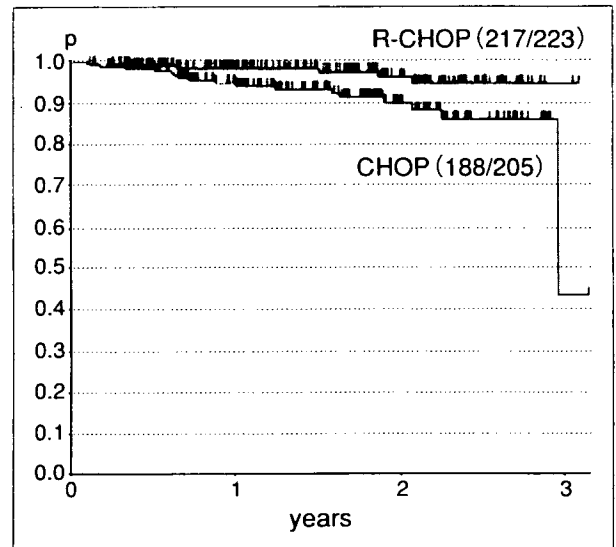


図5 OS(R-CHOP vs. CHOP)(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

となった。解析対象は、登録が中止になった時点で治療が終了していたCHOP群205人、R-CHOP群223人の計428名であり、R-CHOP群とCHOP群を比較して、奏効率(CR+PR)はそれぞれ96%、90% ( $P=0.011$ )、CR率は20%、17% ( $P=ns$ )であった。観察期間の中央値は18か月(範囲:1~38か月)でCHOP群と比較してR-CHOP群のtreatment failureのリスクは60%減少して、有意なTTFの延長が認められた(図4)。またFLでは、再発が次治療開始を意味しないため、無治療期間の評価も重要である。試験治療終了時より次治療開始までの期間、treatment-free intervalもR-

表3 CHOP vs. R-CHOP

	CHOP療法	R-CHOP療法	P値
評価可能症例	205例	222例	
奏効率	90%	96%	0.011
CR率	17%	20%	ns
OS(2年)	90%	95%	0.016

ns:有意差なし

(文献<sup>9)</sup>より引用)

CHOP群で有意に延長していた( $P=0.001$ )。さらに観察期間が3年の時点で、死亡者数はR-CHOP群6名、CHOP群17名で、OSでもR-CHOP療法がCHOP療法を上回った( $P=0.016$ )(図5,表3)。

60歳未満では維持療法について、大量化学療

法とインターフェロン $\alpha$ のランダム化を行っており、本来の目的であるCHOP療法とR-CHOP療法との直接比較がやや不明確になっているが、進行期FLの初回治療におけるrituximab追加の有用性を示したものといえる。

### 3. データベースの解析

SWOGでは過去にFLを対象として実施された臨床試験のPFS, OSの解析を実施した<sup>10)</sup>。対象となった臨床試験は1974年から1983年に実施されたCHOP療法±免疫賦活療法356名、1988年から1994年まで実施されたProMACE-MOPP療法±インターフェロン療法425名、1998年から2000年まで実施されたCHOP療法→抗体療法(rituximabあるいは<sup>131</sup>I-tositumomab)179名。4年時点でのCHOP療法→抗体療法のPFSは、それ以前の治療群と比較して13%から15%改善した。また4年のOSは、年代順に69%, 79%, 91%と有意に向上した。ProMACE-MOPP療法群のOSの改善は、二次治療における抗体療法の影響と推察され、初回治療における抗体療法の追加はFLの治療成績を向上させる可能性があることと結論づけられた。

同様の報告は、2005年ルガノで開催された第9回悪性リンパ腫国際会議でもなされた。Horningはスタンフォード大学のFL症例の解析結果を示し、1995年以降に診断された症例のOSは1995年以前に診断された症例と比較して有意に向上していることを示し、その理由として、1995年以前の症例はほとんどrituximabの投与を受けていないこと、またワクチン療法の導入をあげた<sup>11)</sup>。

これらの結果は、補助療法の進歩の影響も考慮しなければならないが、先に述べたrituximab併用化学療法の第III相試験の結果を裏づけるものであろう。

### 今後の進行期FL治療

以上より、FLの初回治療におけるrituximab追加の有用性に関しては、結論が出たと考えられる。

したがって今後はrituximabの併用を前提として、どのタイミングで、どのような状態の患者に、どのような化学療法を併用するのが重要な検討課題となる。おそらくrituximabの毒性が軽度であること、腫瘍量が多い場合は効果不十分であることを考慮すると、治療開始のタイミングは早まるであろうし<sup>12)</sup>、最適な併用化学療法も一律ではなく、FLIPIのスコアに応じて、あるいは腫瘍量に応じて変わるかもしれない。現在JCOGでは、rituximab併用下で、通常のCHOP療法とbiweeklyCHOP療法の比較試験が進行中である。また、プリン誘導体であるfludarabine<sup>13)</sup>、cladribineを中心とした併用化学療法の検討、早晚日本でも認可が予想される放射線免疫療法の位置づけも重要な検討課題と考えられる。

### 文 献

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the international study group classification project. *Blood* 1997 ; 89 : 3909.
- 2) Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1471.
- 3) Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon  $\alpha$ 2b for advanced follicular lymphomas : final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphoma Folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2332.
- 4) Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma : a randomized controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 516.
- 5) Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphoma : a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 5.
- 6) McLaughlin P, Griollo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2825.
- 7) Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma.

- phoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy : 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1
- 8) Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005 ; 105 : 1417.
- 9) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German low-Grade Lymphoma Study group. *Blood* 2005 ; 106 : 3725.
- 10) Fisher RI, LeBlance M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8447.
- 11) Horning S. Patients with follicular lymphoma should receive early high dose therapy and autologous transplantation - not. *Ann Oncol* 2005 ; 16 Suppl 5 : v32.
- 12) Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden : clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001 ; 97 : 101.
- 13) Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2654.

\* \* \*

## 特集

## プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブの臨床導入

## 多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの国外臨床試験の実施状況\*

大間知 謙\*\*

Key Words : myeloma, bortezomib, clinical trial

## はじめに

Bortezomibは、米国で行われた第I相試験において治療抵抗性の多発性骨髄腫患者に高い抗腫瘍効果が認められたことから、多発性骨髄腫に対する治療開発が進んできた。再発・難治例を対象とした第II相試験で30%強という高い奏効割合が認められ、dexamethasone単独投与を対象としたランダム化第III相比較試験においては、完全寛解率を含めた奏効割合のみならず、無増悪生存期間および1年全生存率でもdexamethasone単独投与群を上回ったことが報告され、多発性骨髄腫の救済療法における標準的な薬剤の1つとなった。

現在の多発性骨髄腫に対する治療は、寛解導入療法、(適応のある場合は)自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法、維持療法、再発・難治例に対する救済療法の4群に大別して考えることができる。多発性骨髄腫治療の中心的な薬剤の1つになりつつあるbortezomibが、それぞれの状況でどのように応用されていくかを現在海外で行われている臨床試験から考察してみる。

National Cancer Instituteのホームページ内のclinical trials database (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>)より、「multiple myeloma / plasma cell neoplasm」「bortezomib」をkey word

にして現在進行中の臨床試験(表1)を検索した。2007年6月現在、49のbortezomibを用いた治療研究が行われている。内訳は、第IV相が1、第III相が11、第II相が24、第I~II相が13となっている。

## 再発・難治例に対する応用

再発・難治例の多発性骨髄腫に対して3割強の奏効割合が認められたbortezomibであるが、それでも従来の標準的な救済療法の1つである高用量のdexamethasoneに対して、time to progressionの中央値106日に対する189日、1年全生存割合66%に対する80%と、劇的な改善というわけではなかった<sup>1)</sup>。さらに生存期間を延長させるために、多発性骨髄腫に対しての有効性が認められている他剤との併用療法が検討されるのは当然の流れであろう。

第I/II相および第II相試験では、新規の分子標的薬との併用療法の検討がいくつか行われている。骨髄腫細胞のリン酸化を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するのみでなく、bortezomibの作用を増強する<sup>2)</sup>perifostine, superoxide dismutase 1(SOD1)を阻害することで骨髄腫細胞に対してアポトーシスを誘導することが確認されている<sup>3)</sup>、抗血管新生の薬剤であるATN-224, ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、骨髄腫細胞のBCL-2 familyの発現を減弱させることが知られている<sup>4)</sup>depsipeptideや、bortezomibのプロテ

\* The aspect of the clinical trial testing bortezomib for multiple myeloma in the world.

\*\* Ken OHMACHI, M.D.: 東海大学医学部血液・腫瘍内科(〒259-1193 伊勢原市下糟屋143); Division of Hematology, Oncology, Tokai University Internal Medicine, Isehara 259-1193, JAPAN

表 1 現在進行中のbortezomibを用いた臨床試験

再発・難治例を対象とした臨床試験		
第 I/II 相	+ liposomal doxorubicin, melphalan + ATN-224 (SOD1阻害剤) + depsipeptide (HDAC阻害剤)  + arsenic trioxide, ascorbic acid + SAHA (HDAC阻害剤)  + Sm 153 (radioisotope)	Hervert Irving Comprehensive Cancer Center Pharmaceutical company sponsored Peter MacCallum Cancer Center /Barbara Ann Karmanos Cancer Institute MD Anderson Cancer Center Pharmaceutical company sponsored Greenebaum Cancer Center Pharmaceutical company sponsored
第 II 相	効果, 骨形成に関する最小量の検討 tandem transplantにおける conditioning perifosine (リン酸化阻害剤), dexamethasone + mapatumumab (TRAIL1 agonist) + doxorubicin, dexamethasone  + dexamethasone  alternative scheduleの検討 + lenalidomide, dexamethasone + CNTO 328 (抗IL-6キメラ抗体) PXD101 (HDAC阻害剤) + bevacizumab (抗VEGF抗体)	Arkansas Cancer Research Center H. Lee Moffitt Cancer Center Pharmaceutical company sponsored Pharmaceutical company sponsored Korean Myeloma Working Party /Pharmaceutical company sponsored Peter MacCallum Cancer Center /Sparrow Regional Cancer Center West Clinic-East Memphis Dana-Farber Cancer Center Pharmaceutical company sponsored Pharmaceutical company sponsored Hackensack University Pharmaceutical company sponsored
第 III 相	VTD vs VTD/doxorubicin VTD vs TD	Arkansas Cancer Research Center EBMT solid tumor working party
未治療例を対象とした臨床試験		
第 II 相	+ ascorbic acid, melphalan VTD followed by MPT VAD, VTD followed by HDT, bortezomib maintenance + cyclophosphamide, dexamethasone, thalidomide	Pharmaceutical company sponsored Korean Myeloma Working Party Korean Myeloma Working Party Fred Hutchinson Cancer Center
第 III 相	Total Therapy II vs VDTPACE, MEL200, Dexa, Thal, HDT MP vs MP/bortezomib bortezomib, dexamethasone vs VAD, followed by HDT MP/bortezomib vs MP/thalidomide  VBMCP/VBAD, bortezomib vs thalidomide, dexamethasone vs thalidomide, dexamethasone, bortezomib	Arkansas Cancer Research Center Pharmaceutical company sponsored IFM group Program for the study and treatment of Hematological Malignancies ; Spain Program for the study and treatment of Hematological Malignancies ; Spain
維持療法に関する臨床試験		
第 I 相	HDT後のadjuvant bortezomib	Pharmaceutical company sponsored /Barbara Ann Karmanos Cancer Institute
第 II 相	HDT後のadjuvant bortezomib	Kinderklinik Wuerzburg /Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
第 III 相	HDT後のadjuvant bortezomibの有無  高齢者におけるadjuvant bortezomibの有無	Pharmaceutical company sponsored /Copenhagen University Hospital Pharmaceutical company sponsored

(http://www.cancer.gov/clinicaltrials/searchより)

アソーム阻害作用の感受性を増強させる<sup>5)</sup> suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), PXD101, 骨シンチに用いられる放射性同位元素の1つであり, bortezomibと併用することで相乗効果が指摘されている<sup>6)</sup> samarium Sm 153 lecidronam pentasodium, BCL-2 familyを過剰発現している

細胞をアポトーシスに誘導する亜ヒ素酸と, その効果を増強するアスコルビン酸<sup>7)</sup>, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 (TRAIL1)へ結合する, ヒト化アゴニストモノクローナル抗体である mapatumumab, vascular endothelial growth factor (VEGF)に対する

モノクローナル抗体である bevacizumab, IL-6 に対するキメラ抗体である CNTO 328 との併用などが検討されている。そのほかにもすでに多発性骨髄腫に対して高い効果が確認されている lenalidomide, 従来から広く骨髄腫治療に用いられている doxorubicin, dexamethasone などとの併用療法の試験が行われている。

第 III 相試験としては, bortezomib, thalidomide と dexamethasone の併用療法に doxorubicin 併用の有無を比較したもの (VTD +/- doxorubicin) が Arkansas 大学で, thalidomide と dexamethasone の併用療法に bortezomib 併用の有無を比較した試験 (VTD vs. TD) が EBMT solid tumor working party で進行中であり, 多発性骨髄腫に対する key drug を併用することで, さらに生存期間を延長させられるかどうかを検討されている。また, これらの第 I~II 相試験で高い効果が確認され, 将来的に第 III 相試験へと発展し, やがては再発・難治例のみならず, 初発例に対しても応用されていくことが期待される。

### 寛解導入療法への応用

多発性骨髄腫に対するこれまでの標準的な寛解導入療法である MP 療法や VAD 療法でも 50~80% という高い奏効割合が期待できるが, 多発性骨髄腫において寛解導入療法の奏効割合は予後と関連しないことも知られている<sup>8)</sup>。しかし, これらの治療により完全寛解が得られることはきわめて稀である。寛解導入療法の目的は可能なかぎりの腫瘍量の減少であるが, 十分な腫瘍量の減少が得られないため予後につながらない可能性もある。近年, bortezomib を寛解導入療法の一部へ組み込んだ治療法の報告がされるようになり, その高い治療効果が注目されている。Bortezomib 単剤または dexamethasone 併用療法, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone の併用療法による寛解導入の報告があるが, 前者では完全寛解が 6~21%, 後者では 24% というきわめて高い治療効果が報告されている<sup>9)~11)</sup>。寛解導入療法後には自家末梢血幹細胞採取が行われ, いずれも十分な量の末梢血幹細胞の採取が可能であったとされている。さらに文献 11) の報告は, 大量化学療法を含めたすべての治療が完遂した

後の治療効果は, 完全寛解が 43% (免疫固定法のみ陽性の例が 14%) というきわめて良好な結果であった。現時点では長期的な治療効果は不明であるが, これまでの治療では得られないきわめて高い効果であり, そのような深い寛解が長期予後につながる可能性も期待される。その他の, 現在進行中の寛解導入療法としての第 II 相試験としては, アスコルビン酸と melphalan, thalidomide と dexamethasone, cyclophosphamide と dexamethasone および thalidomide との併用, VAD 療法と bortezomib, thalidomide, dexamethasone 併用の sequential な寛解導入療法などが行われている。寛解導入療法の治療レジメンを比較した第 III 相試験は, 6 つの試験が進行中である。Arkansas 大学で行われている, 多剤併用化学療法である total therapy に bortezomib を組み込んだもの, 企業主導で行われている MP 療法 +/- bortezomib の比較, フランスの IFM グループで行われている VAD 療法と bortezomib + dexamethasone の比較, スペインのグループで行われている MP + bortezomib と thalidomide + prednisone + bortezomib の比較, 多剤併用化学療法に bortezomib を組み込んだもの, thalidomide + dexamethasone, thalidomide + dexamethasone + bortezomib の 3 群比較の試験などがある。これらの比較試験は, 若年者を対象としたものは原則として自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法が行われるプロトコールとなっており, 多発性骨髄腫に対する寛解導入療法は, 適応があるなら大量化学療法を行うことが依然として標準的治療であると考えられているようである。しかし今後, これらの新規寛解導入療法が長期寛解を得られるという結果が認められるようなら, 将来的には大量化学療法の有無について検討する比較試験が計画されるようになるかもしれない。

### 維持療法への応用

完全寛解を得ることが困難な多発性骨髄腫では, M タンパクが plateau まで低下した場合, 治療を継続してもそれ以上の改善が得られることはない。よって多発性骨髄腫には, いつまで継続するべきかという議論がなされてきた。MP 療

法を継続することが無治療で経過観察するよりも寛解期間を長く維持することができるが、無治療経過観察後の増悪に対して再びMP療法を行っても予後に違いはないともされている。よって寛解導入療法後は、watchful waitingもしくは病勢のコントロールを目的とした維持療法が行われることが多い。維持療法の試験としては、大量化学療法後のbortezomib単独またはdexamethasone併用療法の第 I/II 相および第 II 相試験が、大量化学療法後の維持療法としてのbortezomib投与の有無を比較した第 III 相試験が現在行われている。

Bortezomibは、大規模比較試験により再発・難治例の多発性骨髄腫に対する新たな標準的な薬剤であることが示されて以来、救済療法以外にも寛解導入療法や維持療法への応用が進んでいる。ほかにもthalidomideやlenalidomide, それ以外にも骨髄腫に対して有効性が見出されている新規薬剤が複数あり、進歩の乏しかった多発性骨髄腫の治療も、今後大きく変化していくことであろう。不良な血液疾患の代表である多発性骨髄腫の予後が改善していくことを期待したい。

## 文 献

- 1) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2487.
- 2) Hideshima T, Catley L, Yasui H, et al. Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and in vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Blood* 2006 ; 107 : 4053.
- 3) Juarez JC, Betancourt O Jr, Pirie-Shepherd SR, et al. Copper binding by tetrathiomolybdate attenuates angiogenesis and tumor cell proliferation through the inhibition of superoxide dismutase 1. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 4974.
- 4) Khan SB, Maududi T, Barton K, et al. Analysis of histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), effect on multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004 ; 125 : 156.
- 5) Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. Transcriptional signature of histone deacetylase inhibition in multiple myeloma : biological and clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 540.
- 6) Goel A, Dispenzieri A, Geyer SM, et al. Synergistic activity of the proteasome inhibitor PS-341 with non-myeloablative 153-Sm-EDTMP skeletally targeted radiotherapy in an orthotopic model of multiple myeloma. *Blood* 2006 ; 107 : 4063.
- 7) Grad JM, Bahlis NJ, Reis I, et al. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood* 2001 ; 98 : 805.
- 8) Durie BG, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome : importance of time to progression in southwest oncology group chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1857.
- 9) Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 776.
- 10) Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 755.
- 11) Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma : results of an IFM phase II study. *Haematologica*, 2006.

\* \* \*