

# 血液癌 および関連疾患に関する サイエンスライター向けガイド



モジュール 2

多発性骨髄腫

## モジュール 2 – 多発性骨髄腫

### 目次

多発性骨髄腫について .....	2
病因、リスク因子および疫学 .....	5
多発性骨髄腫の病理 .....	6
兆候と症状 .....	7
多発性骨髄腫の病期.....	9
多発性骨髄腫の分類 .....	11
診断 .....	12
予後診断 .....	14
多発性骨髄腫の治療.....	16
新治療方法 .....	19
用語解説 .....	20
参考文献 .....	23
付録章：情報リソース .....	26

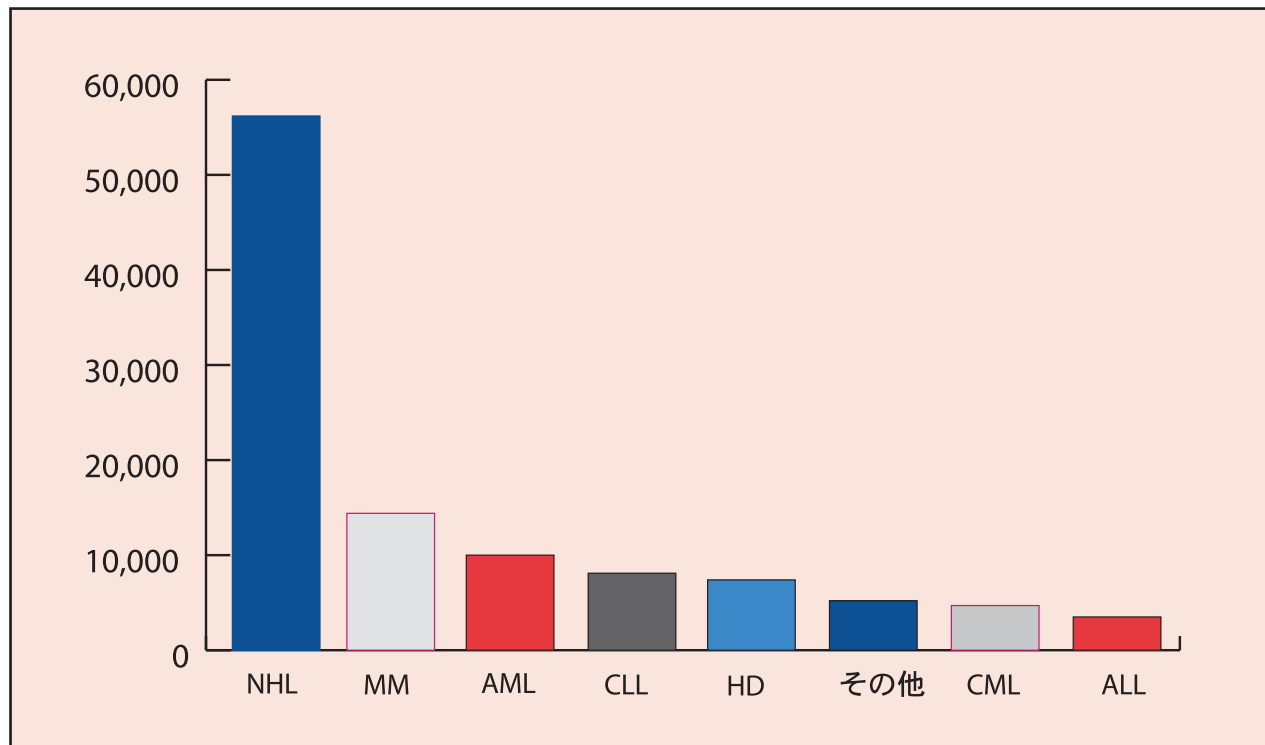
## 多発性骨髄腫について

多発性骨髄腫は、骨髄腫および形質細胞疾患としても知られる血液癌の1種で、免疫システムの重要な要素である形質細胞が無制限に再生して骨髄中に蓄積するために発生する疾患である。米国では毎年新たに15,000人が多発性骨髄腫（MM）の診断を受けており、非ホジキンリンパ腫に次ぐ有病率を示している（図 1 参照）。<sup>1</sup> 米国における MM 患者数は、現在 50,000 人であり（図 2 参照）、年間約 11,000 人の患者が死亡している。<sup>1,2</sup>

### MM に関する一般情報

- 患者の多くは高齢者である。<sup>3</sup>
- 診断時の年齢中央値は約 65 歳。<sup>3</sup>
- 米国における年間罹患数は推定 15,000人。<sup>1</sup>
- 米国における MM 患者数は 50,000 人。<sup>2</sup>
- 米国での MM による死亡者数は年間約 11,000 人。<sup>1</sup>
- 5 年生存率は 10% から 50% である。<sup>4</sup>
- 診断時点で、患者の約 80% に骨病変、骨折、骨粗鬆症が発現している。<sup>5</sup>
- 患者の約 40% に腎機能障害が現れる。<sup>6</sup>

図 1. 2001 年における血液癌の罹患数

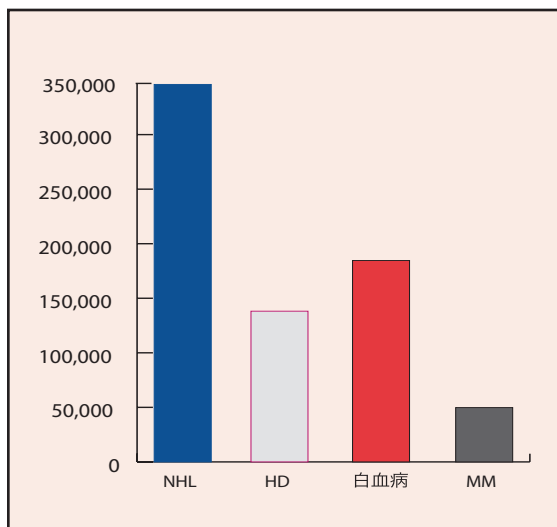


NHL = 非ホジキンリンパ腫、AML = 急性骨髄性白血病、CLL = 慢性リンパ球性白血病、  
HD = ホジキン病、CML = 慢性骨髄性白血病、ALL = 急性リンパ球性白血病

<sup>1</sup> からの抜粋

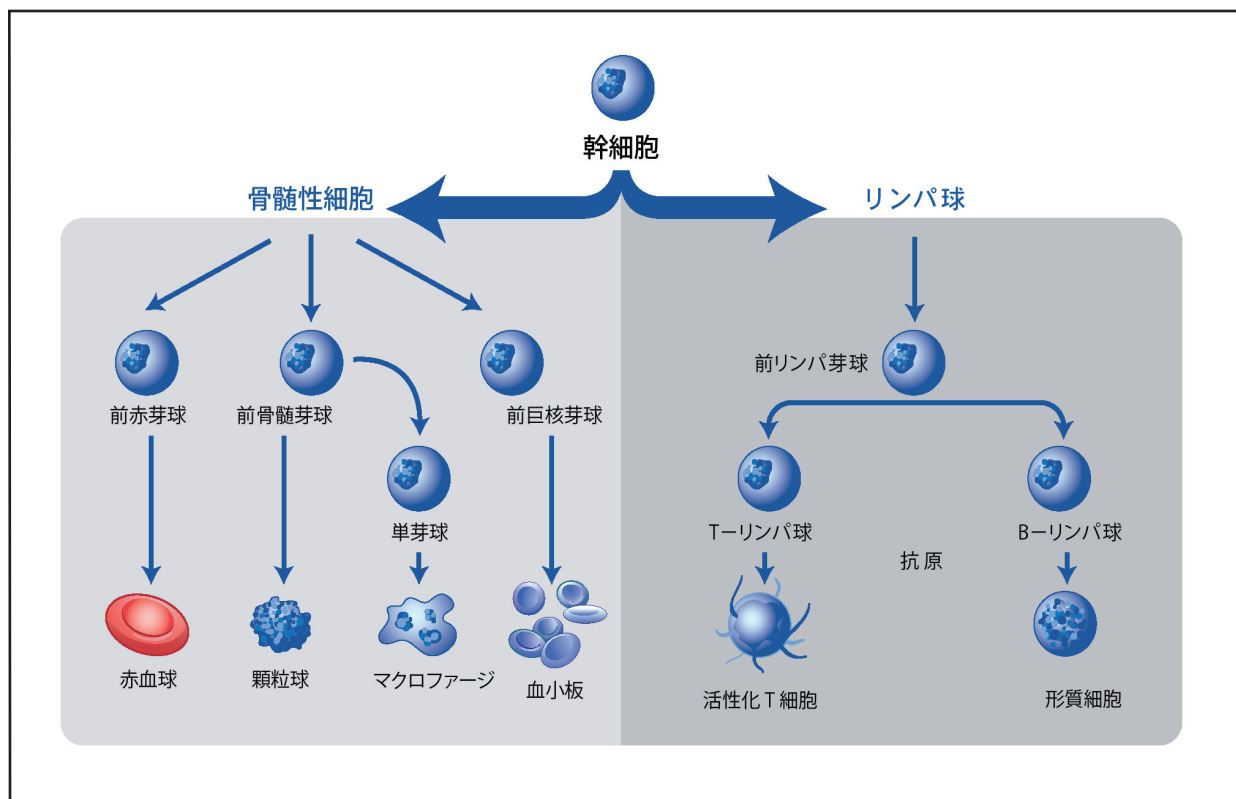
形質細胞は、骨髄中のB-リンパ球 (B 細胞) が成長して生成される白血球である (図 3 参照)。正常な形質細胞は、感染と戦うための抗体を生成・分泌する。悪性化した形質細胞は、通常の成育調節が及ばなくなり、異常増殖した癌性細胞が骨髄中に蓄積する。癌性細胞が急激に成長すると、形質細胞腫と呼ばれる腫瘍が生じる場合がある。腫瘍が1箇所に留まる場合は、孤立性形質細胞腫として参照される。しかし多くの場合は複数箇所に形質細胞腫が認められるため、疾患は「多発性骨髄腫」として参照される。

図 2. 血液癌の有病数



2 からの抜粋

図 3. 形質細胞の成長過程



造血幹細胞は、B-リンパ球 (B 細胞) およびT-リンパ球 (T細胞) の 2 種類のリンパ球に成長する。バクテリアなどの侵入物質 (抗原) が体内に入ると B 細胞は形質細胞に成長し、免疫グロブリン (Ig-抗体) というタンパクを生成して感染と戦う。

骨髄中の骨髄細胞が過剰になると、骨破壊、貧血、腎機能障害、血中カルシウム濃度の上昇（高カルシウム血症）をはじめとする様々な症状が生じる。MM患者の多くに激しい骨の痛みや骨折が発生し、放射線治療や外科手術を必要とする場合が多い。<sup>7,8</sup> 脊柱骨折は、脊椎圧迫や神経損傷の発生リスクが高く、緊急を要する。脊柱骨折により麻痺が生じる場合もある。<sup>9</sup>

MM は化学療法や放射線療法の奏功率が高く、治療可能ではあるが、今もって不治の病である。<sup>10</sup> しかし、治療技術の進歩によって寛解率も向上し、生存期間も長期化傾向にある。<sup>11</sup> MM の病理や進行に対する理解が深まった現在、新たな治療選択肢への期待が高まっている。

## 病因、リスク因子および疫学

---

MMの正確な病因は不明であるが、特定リスク因子により疾患発生が高まると考えられている。殺虫剤、ベンゼン、塗料などの化学物質への曝露が職業リスク要因として検討されており、<sup>12-23</sup> 放射能照射も、ごく一部の症例発生に関連していると考えられている。<sup>24-25</sup> ヒト免疫不全ウイルス(HIV)などのウイルス感染がMMの発症と関連するという研究報告もある。HIV患者のMM発症率は、一般発症率の4.5倍である。<sup>26</sup> 遺伝性代謝疾患のゴーシェ病患者におけるMM発症率も極めて高い。<sup>27</sup> 一般的にMMは遺伝性疾患とは位置付けられていないが、近親者に多発する例も認められている。<sup>28</sup>

MMの進行は、特定染色体の重複や消失、染色体部位の欠失や転座など、様々な染色体(細胞遺伝学的)異常と関連していると考えられる。最も一般的な転座は、抗体タンパク記憶遺伝子や細胞成長調整遺伝子(腫瘍遺伝子)に発生している。また、異常細胞成長の抑制遺伝子(癌抑制因子)に関連する欠失の報告例も多い。<sup>6</sup>

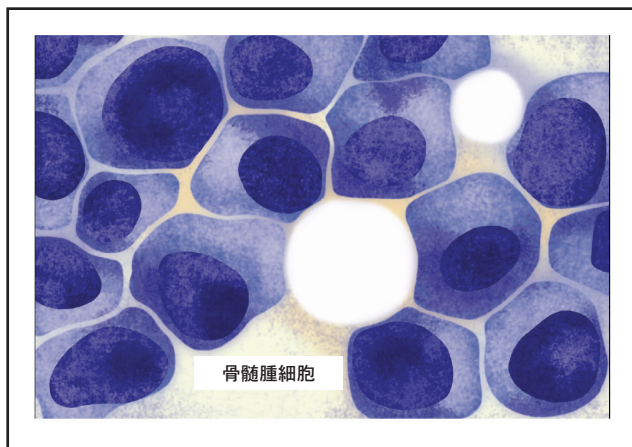
しかし、大半のMM患者には、年齢以外の明白なリスク因子が認められない。<sup>29</sup> 米国における約50,000件のMM症例の多くが40歳以上であり、男性の罹患率がやや高い傾向にある。アフリカ系アメリカ人のMM有病率は、白人アメリカ人の2倍であり、<sup>1,3,11</sup> 診断時の患者の中央年齢は約65歳である。<sup>3</sup>

## 多発性骨髄腫の病理

MMの病原は、形質細胞の異常増殖と骨髄内蓄積を誘発する遺伝的異常であると考えられている(図4)。骨髄では、悪性細胞が骨髄微環境のストローマ細胞と呼ばれる周囲細胞と接着して作用する。これらの細胞やタンパクの様々な相互作用が、癌の拡散を引き起こしている。

- 骨髄腫細胞がストローマ細胞を刺激して、インターロイキン6 (IL-6) などのサイトカインを生成する。サイトカインは骨髄腫細胞の成長を促進し、アポトーシスとして知られる正常な細胞死プロセスが抑制される。<sup>30</sup>
- さらにストローマ細胞は骨髄腫細胞を刺激し、血管新生(血管形成)を促進する成長因子を産生する。血管内皮細胞増殖因子(VEGF)は、MM患者の血管新生において重要な働きを示すと考えられる。<sup>31</sup>

図4. 骨髄腫細胞



骨髄腫細胞と骨髄微環境の相互作用により、サイトカインや骨破壊細胞(破骨細胞)を活性化する他の因子の産生が促進される。正常状態においては、骨吸収として知られる破骨細胞の働きは、新たに骨を生成する造骨細胞の働きと均衡が保たれる。しかし、MMでは造骨細胞の活動が阻害され、骨吸収の加速と骨形成活動の低下により、「溶解性病変」や骨粗鬆症が発生する。<sup>8, 32</sup>

正常形質細胞は、疾患との闘いを助ける抗体(免疫グロブリン-Ig)を産生する。免疫グロブリンは、2本の長い重鎖と2本の短い軽鎖の合計4本のタンパク鎖で構成される。骨髄腫細胞もまた免疫グロブリンを分泌するが、細胞は単一の形質細胞から産生された単クローン性であり、同一の免疫グロブリンタンパク(IgG, IgA, IgD or IgE)が大量に分泌される。単クローン性(M)タンパクは、生体を感染から保護しない。さらに、Mタンパクは腎臓などの臓器に沈着し、重度の損傷を引き起こす。骨髄腫細胞が、ベンス・ジョーンズタンパク質として知られる軽鎖のみを持つ免疫グロブリンを分泌する場合がある。<sup>33</sup> MM患者において、骨髄腫細胞が検知可能な量のMタンパクを分泌しないのは5%以下のケースである。これらは、「非分泌性疾患」として分類される。<sup>6</sup>

## 兆候と症状

---

MM は、カルシウム量の上昇（高カルシウム血症）、腎機能障害、貧血、骨疾患など多くの合併症を引き起こす。これらの一連の兆候や症状は CRAB として参照される。<sup>34</sup> 以下は、CRAB および他の合併症（表 1 参照）について説明したものである。

### カルシウム増加

骨破壊により血液中のカルシウム量の増加（高カルシウム血症）が発生し、疲労、衰弱、食欲不振、吐気、意識混濁などの症状が発現する場合もある。高カルシウム血症は、腎不全を引き起こす可能性もある内科的緊急疾患である。

### 腎機能障害

MM 患者に過剰タンパクと高濃度血中カルシウムが認められると、腎障害が発生する可能性がある。腎機能障害は MM に一般的な合併症であり、患者の 20% は診断時において腎機能障害を呈す。さらに 20% の患者では疾患進行において腎機能障害を生じる。<sup>6, 35</sup>

### 貧血

骨髄中に骨髄腫細胞が蓄積されると、健康な血液細胞の産生が妨げられる。その結果、赤血球減少（貧血）、白血球減少（白血球減少症）、血小板減少（血小板減少症）が発生する。これらの血液成分の欠乏は、それぞれ慢性貧血、感染感受性の増加、大量出血を引き起こす。

### 骨疾患

MM の症状で最も厄介な症状は骨痛である。診断時に 3 分の 2 の患者に骨痛が認められる。<sup>7</sup> 溶解性病変や骨形成の阻害により、骨折リスクが著しく高まり、痛みが現われる。<sup>8, 32</sup> 脊椎骨折は、脊髄神経を圧迫し、下肢の麻痺、疼痛、筋衰弱などの症状が発現する。脊柱管内で骨髄腫細胞が増殖して脊髄を圧迫する可能性がある。脊髄圧迫による症状として、背骨の激痛、筋虚弱、麻痺（特に下肢）、しびれ、疼き、失禁などがある。脊髄圧迫は、内科的緊急疾患であり、永久損傷を回避するための緊急治療が必要である。

### その他の合併症

骨髄腫細胞が産生する過度のタンパクにより、血液が濃縮（過粘稠度症候群）する。症状として、鼻血、口内出血、目のかすみ、脳卒中に類似した症状や鬱血性心不全などがある。過粘稠度症候群は、血中の過度のタンパクを除去する血漿交換によって治療可能である。<sup>35, 36</sup>

表 1. 骨髄腫の影響

兆候または症状	患者への影響
貧血	疲労、虚弱、息切れ、めまい、頭痛
血小板減少症	大量出血
白血球減少症	感染感受性の増大
血清/尿中タンパクの増加	血液濃縮、脳卒中、腎機能障害
骨損傷	骨痛、骨の腫れ、骨折、脊椎崩壊、脊髄圧迫
高カルシウム血症	精神錯乱、脱水症状、便秘、疲労、衰弱、食欲不振、情動不安
腎機能障害	疲労、意識混濁、吐気、嘔吐、発作、尿量減少

## 多発性骨髄腫の病期

MM の正確な病期の判定は、癌の進行段階を把握し、治療方針を決定する上で重要である。1975 年以降、Durie-Salmon 病期分類が MM の病期決定に用いられてきた (表 2 参照)。この分類は、M プロテイン濃度、骨病変の数、血清カルシウム濃度、ヘモグロビン濃度および腎機能などの測定値に基づいて MM の病期分類を行なうものである。<sup>37</sup>

表 2. Durie-Salmon 病期分類基準

病期	患者への影響
病期 I (腫瘍量: 少ない)	<p>下記のすべてに該当:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン濃度 &gt;10g/dL</li> <li>血清カルシウム濃度が正常または ≤12mg/dL</li> <li>レントゲン写真上、骨に異常がないか孤立性形質細胞腫のみ</li> <li>≤1 骨病変</li> <li>M タンパクの産生量が低い               <ul style="list-style-type: none"> <li>o IgG &lt;5g/dL</li> <li>o IgA &lt;3g/dL</li> <li>o 尿中の M タンパク &lt;4g/24h</li> </ul> </li> <li>骨髄腫細胞濃度 &lt;0.6 × 10<sup>12</sup> cells/m<sup>2</sup></li> </ul>
病期 II (腫瘍量: 中程度)	<ul style="list-style-type: none"> <li>病期 II にも III にも該当しない。</li> <li>骨髄腫細胞濃度 0.6–1.2 × 10<sup>12</sup> cells/m<sup>2</sup></li> </ul>
病期 III (腫瘍量: 多い)	<p>下記の少なくとも 1 つに該当:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン値 &lt;8.5g/dL</li> <li>血清カルシウム濃度 &gt;12mg/dL</li> <li>重度の溶解性骨病変 (&gt;3 の骨病変)</li> <li>M タンパクの産生量が多い               <ul style="list-style-type: none"> <li>o IgG &gt;7g/dL</li> <li>o IgA &gt;5g/dL</li> <li>o 尿中 M タンパク &gt;12g/24h</li> </ul> </li> <li>骨髄腫細胞濃度 &gt;1.2 × 10<sup>12</sup> cells/m<sup>2</sup></li> </ul>
サブ分類 (A または B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A: 腎機能は比較的正常 (血清クレアチニン値 &lt;2mg/dL)</li> <li>B: 腎機能の低下 (血清クレアチニン値 ≥2mg/dL)</li> </ul>

Durie-Salmon 分類は複雑で正確な診断が困難であるため、近年発表された国際病期分類システム (ISS) が病型分類の主流になりつつある (表3参照)。ISS は、血清タンパクアルブミンと  $\beta$ 2-ミクログロブリン ( $\beta$ 2-M)<sup>38</sup> の2つのパラメータに基づいて MM の病期を分類している。通常細胞表面に認められる  $\beta$ 2-M の濃度は、体内の骨髄腫細胞数を示す信頼性の高い指標である。<sup>39</sup>

表 3. 国際病期分類システム (ISS) の基準

病期	基準	定義	中間生存月数
I	$\beta$ 2-M が低く、アルブミンが正常	$\beta$ 2-M <3.5 mg/L でアルブミン $\geq$ 3.5 g/dL	62
II	病期Iおよび III の基準を満たさない	$\beta$ 2-M <3.5 mg/L で、アルブミン<3.5 g/dL または $\beta$ 2-M 3.5 から <5.5 mg/L	44
III	$\beta$ 2-M 値が高い	$\beta$ 2-M $\geq$ 5.5 mg/L	29

38 からの抜粋

## 多発性骨髄腫の病型分類

MMは複数の病型に分類される。病型の決定は適切な治療手段の選択に有効である(表4)。

意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)は、やや高いMタンパク濃度の特徴付けられる良性疾患であり、基礎疾患はない。<sup>40</sup> MGUSの有病率は、MMの80から100倍であり、MGUS患者の約75%が無症状で、MMへの移行も発生しない。<sup>41</sup>

表4. MMの病型

病型	特徴	処置
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清Mタンパク &lt;3g/dL</li> <li>骨髄中の形質細胞 &lt;10%</li> <li>貧血、腎機能障害、高タンパク血症、溶解性骨病変が認められない</li> </ul>	経過観察
くすぶり型 MM (無症状 MM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清Mタンパク &gt;3g/dL および骨髄中の形質細胞 ≥10%</li> <li>貧血、腎機能障害、高たんぱく血症、溶解性骨病変が認められない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>経過観察を行い、疾患進行開始に応じて治療</li> <li>骨吸収抑制剤</li> <li>支持療法</li> <li>臨床試験への参加</li> </ul>
無痛性 MM (無症状 MM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清、尿中のMタンパクが安定</li> <li>骨髄形質細胞増加症</li> <li>軽度の貧血または溶解性骨病変</li> <li>無症状</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3ヶ月毎の検診。疾患の進行開始に応じて治療。</li> <li>骨吸収抑制剤</li> <li>支持療法</li> <li>臨床試験への参加</li> </ul>
症状のある MM	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清、尿中にMタンパクが認められる</li> <li>骨髄形質細胞増加症 (&gt;30%)</li> <li>貧血、腎機能障害、高たんぱく血症、溶解性骨病変が認められる</li> </ul>	中度治療(治療の章を参照のこと)

## 診断

MM の兆候および症状は、他の疾患に類似しているため、一連の検査によって他の疾患の可能性を排除する必要がある。初期診断の推奨ガイドラインは以下の通り。<sup>10</sup>

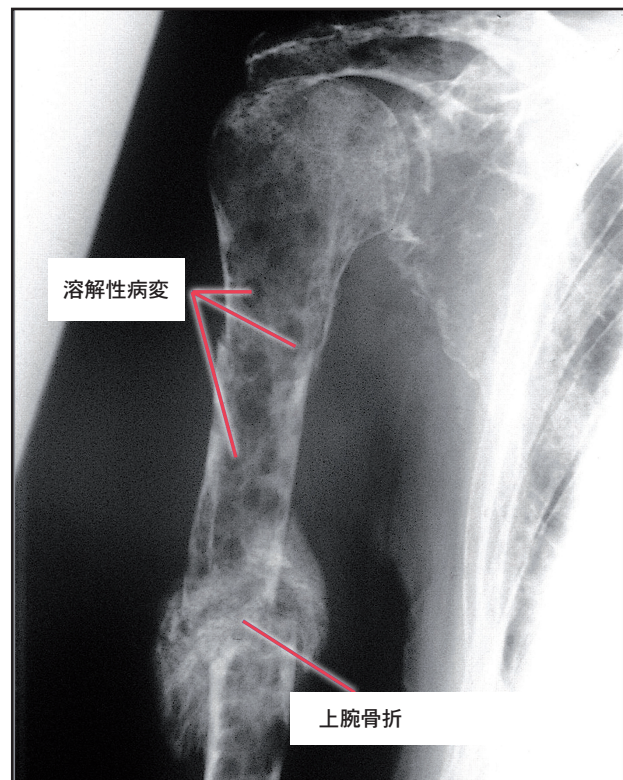
### 血液検査および尿検査

- 全血球算定 (CBC) により血液細胞数および血液成分比を測定する。
- 化学プロフィールにより、血中尿素窒素 (BUN)、カルシウム、クレアチニン、乳酸脱水素酵素 (LDH) および  $\beta$ 2-M をはじめとする血液成分量を測定する。
- C 反応性タンパク試験により、急性炎症の有無を検査する。
- 電気泳動法により、血中および尿中のMタンパクをはじめとする様々なタンパク濃度を測定する。
- 免疫電気泳動法 (免疫固定法) を用いて、体内の異常免疫グロブリンの種類や比率に関する詳細データを測定する (免疫電気泳動法の章を参照のこと)。
- 免疫グロブリンの定量試験により、血中の IgM、IgG および IgA 免疫グロブリン量を測定する。

### 骨に対する検査

- MM の診断で行われる単独で最も精度の高い検査である骨髄生体検査および骨髄穿刺により、骨髄中の形質細胞の増加を検出する。<sup>34</sup>
- X 線および他の画像診断 (磁気共鳴映像法、CT スキャン、放射断層撮影法スキャンなど) により、骨の変化、骨腫瘍の数や大きさを評価する (図5)。
- 骨密度分析により、全身の骨損失の程度を評価する。

図 5. MM患者の溶解性病変と上腕骨折を示すレントゲン写真



## MM 診断チェックリスト

- 患者の病歴と身体検査
- 血液精密検査
  - CBC による血球分画と血小板算定
  - BUN、クレアチニン
  - 電気分解、カルシウム、アルブミン、LDH
  - 免疫グロブリンの定量試験
  - 血清タンパクの電気泳動 (SPEP) および免疫固定法
  - $\beta$ 2-ミクログロブリン、C 反応性タンパク (CRP)
  - 無血清軽鎖試験
- 尿検査
  - ベンス・ジョーンズ定量試験 (24 時間蓄尿)
  - 24 時間蓄尿タンパク電気泳動 (UPEP) および免疫固定法
- その他
  - 骨検査
  - 細胞遺伝学的見地からの骨髄評価

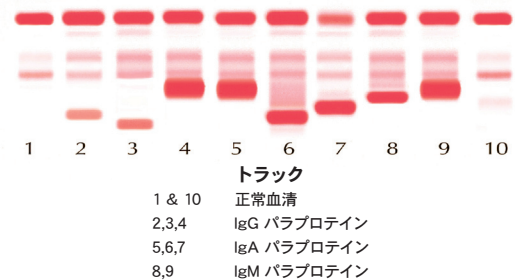
国際骨髄作業部会は、MM の診断には、以下の3つの基準判定が必要だとしている。<sup>43</sup>

- 骨髄中の単クローン性形質細胞  $\geq 10\%$  および/または生体検査で形質細胞腫が確認された場合。
- 血清/尿中にMタンパクが検出された場合。Mタンパクが検出されなかった場合、 $\geq 30\%$ の単クローン性骨髄形質細胞および/または生体検査で確認された形質細胞腫。
- 1つ以上の MM 関連臓器機能障害の兆候
  - Calcium elevation (カルシウム濃度の上昇) = 血清カルシウム  $> 10.5$  mg/L または正常範囲の上限
  - Renal dysfunction (腎機能障害) = 血清クレアチニン  $> 2$  mg/dL
  - Anemia (貧血) = ヘモグロビン  $< 10$  g/dL または  $2$  g/dL 正常以下
  - Bone disease (骨疾患) (溶解性病変または骨粗鬆症)

### 免疫電気泳動法

免疫電気泳動法により、Mタンパクなどの血中免疫グロブリンを検出し、相対量を測定することができる。血液または尿サンプルを、薄型ゲル状にカットした小型スロットに配置する。ゲルに電流を通す。免疫グロブリンは帯電してゲル上を移動し、分子の大きさや量によって長さや濃さの異なる縞またはバンドが現われる (図 6 参照)。

図 6. タンパク電気泳動ゲル



## 予後診断

MM 患者の予後は、年齢、病期などによって異なる。

多くの臨床試験が予後変数の定義を行っており、骨髄腫細胞の成長速度や細胞特徴の特定に利用されている（表5）。例えば、様々な遺伝的異常がリスクの高・低に関連している。第 13 染色体の部位欠失や染色体の消失が認められる患者は、集中治療が必要である。<sup>44,45</sup>

表5. 予後指標

検査	説明
B2-M	血清濃度から疾患の程度を特定する。
血漿標識率 (PCLI)	活発に成長する血漿細胞の相対比率を算出する。PCLI 値が低いほど生存期間も長い。
C 反応性タンパク (CRP)	CRP 濃度の上昇は、予後の悪化を意味する。
乳酸脱水素酵素 (LDH)	LDH は、腫瘍細胞の負荷を反映する場合がある。
アルブミン	血清濃度が健康状態を反映する。値が高いほど予後は良好である。
FISH (florescence in situ hybridization) 法などの染色体分析 (細胞遺伝学的検査)	染色体数と構成を評価し、第13 染色体消失などの染色体異常は予後の悪化を示す。

44-49 からの抜粋

## 奏効

奏効に基づいて予後を決定する手段もある。（表 6 参照）例えば、化学療法で効果が得られた患者は、疾患が再発した場合に、同一または他の化学療法による奏効が期待できる。<sup>50</sup> 一般的に、完全奏効を示した患者や治療間の奏効期間の長い患者は、予後が良いとされている。<sup>51, 52, 53</sup>

表 6. 欧州血液骨髄移植研究グループ (EBMT) 基準、ブレード基準による治療奏効定義\*

奏効	血清 M タンパク	骨髄中の血漿細胞%	骨疾患 (X 線による確認)
完全奏効	100% 減少および免疫固定電気泳動結果が陰性	<5%	安定
部分奏効	≥50% 減少	適用外	安定
最低奏効	25-49% 減少	適用外	安定
安定疾患	最低奏効の基準を満たさないが、進行性疾患でもない		
進行性疾患	>25% 増加	>25% 増加	新たな骨病変の検出または既存病変の増大

\*6. 週間間隔で2つの評価試験を実施。最低6週間以上効果が持続した場合に奏効が得られたとされる。  
54 からの抜粋

## 生存率

MM は治癒の不可能な疾患であるため、疾患の生存率が議論される場合が多い。生存率は、診断から一定期間の後に生存している患者のパーセントを示す。通常、生存率は 5 年生存率を意味し、期間内に心臓疾患などの他の要因で死亡した患者は統計に含まれない。MM 患者の 5 年生存率は、診断時の癌の病期や患者の奏効程度によって 10 から 50% である。<sup>4</sup> 生存率は、特定個人の生存を予測するものではなく、人口全体に対する統計数値として扱われる。

## 多発性骨髄腫の治療

MM には標準治療というものはない。治療方針は、健康診断や臨床試験の結果、疾患の病期や分類、年齢、健康状態、症状、合併症の有無、以前に行われた治療などに基づいて決定される。<sup>10</sup>

MM 治療の主要目的：

- 骨髄腫細胞を殺し、疾病をコントロールして、臓器損傷を防ぐ。
- 腫瘍の成長を抑制し、無症候生存期間を長期化する。
- 痛みや疾病関連症状を抑制する。
- 患者の生活の質を高め、活動的な生活を可能にする。

### 新たに診断された患者

新たにMMと診断された患者は、臨床備候に基づいて治療される。例えば、孤立性形質細胞腫患者に対しては、通常、放射線治療や手術を行なう。全米総合治療ネットワーク（NCCN）では、非活動性（無症状）MM患者の場合、数ヶ月または数年間疾患が進行しない場合もあるため、経過観察を行い、臨床試験の範疇を超えた初期治療を行わないことを薦めている。<sup>10</sup>

症状のあるMM患者に対しては、骨吸収抑制剤（MMの骨に与える影響を抑制する薬剤）と共に何らかの初期治療や支持療法を行う（下記参照）。初期治療の目的は癌の寛解である。初期治療に一般的な治療計画として、副腎皮質ステロイド（デキサメタゾンなど）、VAD（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン）などの併用投与計画、メルファランなどのアルキル化剤など挙げられる。最新の免疫調整薬剤の開発によって、初期治療の選択肢は幅広いものになった。免疫調整剤は、従来の薬剤と併用して使用される場合もある。<sup>10</sup>

初期治療は、患者および担当医が、大量化学療法や地固め療法として患者の血液（下記参照）から幹細胞を採取して移植する自己幹細胞移植（SCT）を希望しているかによって異なる。大量化学療法や SCT に先立って行われる治療は、導入療法と呼ばれる。通常、導入療法では骨髄に対して毒性の低い薬剤を用いる。この処置によって増殖した幹細胞は、大量化学療法の実施に先立って冷凍保存される。<sup>55</sup>

### 幹細胞移植

SCT は、大量化学療法を実施した後に行なわれる処置である。大量化学療法は、従来治療よりも効果的に癌細胞を破壊するが、正常の血液前駆細胞も殺してしまうからである。SCT により、造血細胞が補充される。通常、この処置は 65 歳以下の健康状態が良好な患者に対して行われるが、より高齢患者に対しても健康状態が極めて良好な場合に実施される。<sup>10</sup>

大量化学療法に続いて患者自身の造血細胞を使用する自己 SCT を行なうことによって、標準治療よりも高い奏効率を達成できる。さらにこれら一連の処置によって、疾患進行の遅延、無症候生存期間および全体生存率の長期化が可能である。<sup>10, 56</sup> 大量化学療法に用いる薬剤の毒性によって、吐気、嘔吐、下痢、口腔びらん、皮膚発疹、脱毛などの副作用が発生する。また、造血細胞が破壊されるために、感染感受性が高まり、貧血や出血傾向が強まる。治療に関連する死亡率は、約15%である。<sup>56</sup> 平均的に自己 SCT は、回復に数ヶ月を要し、患者によっては、1 年間通常の生活に復帰できない場合もある。<sup>57</sup>

同種 SCT は、健康な提供者の幹細胞を使用する移植手段であり、大量化学療法により破壊された血液細胞の再生のために実施される。しかし、同種 SCT は、合併症発生率や治療関連死亡率（30–50%）が高く、自己 SCT に比べて回復期間も長い。<sup>56, 57</sup> これらの理由により、同種 SCT は、通常臨床試験でのみ行われる。同種SCTに関連する死亡率を引き下げるため、臨床試験においては、骨髄の完全破壊を防ぐ少量の化学療法薬を用いる。これらは、「非骨髄腫機能廃絶」および「ミニ」同種移植として参照される。<sup>57</sup>

## 維持療法

維持療法の目的は、寛解状態を維持し、患者の生活の質を維持することにある。ある程度の初回寛解期間の延長が期待できる薬剤もあるが、生存期間延長に対する効果は見解が定まっていない。<sup>10</sup> 維持療法薬として副腎皮質ステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾン）、免疫調整薬、アルファ・インターフェロンを使用する臨床試験が過去および現在行なわれている。<sup>58</sup>

## 難治性・再発性MM

新たに診断されたMM患者の約10から 30% は化学療法に奏効を示さない（薬剤耐性が高いため、血清タンパクの減少が 50% 以下および/または新たな骨疾患や高カルシウム血症が発症）。また、初回奏効を達成したMM患者のほとんど全員に再発が認められている。<sup>6, 10</sup> これらの患者に対する治療目的は、癌を長期間コントロールし、疾患進行を抑制することである。

化学療法不応患者に対しては、様々な従来治療を使用して奏効を試みる。最近開発されたプロテアソーム阻害剤 (bortezomib) や免疫調整薬などの薬剤は、難治性MM患者に対して従来治療よりも効果が高いことが実証されている。<sup>10, 58</sup>

再発患者の最大 60% は、初回寛解に使用した治療計画に奏効を示している。<sup>6</sup> それ以外の患者には、従来薬および/または新開発薬を使用して寛解を試みる。自己 SCT の後に再発した患者は、同種 SCT、2 回目の自己 SCT または新開発薬を投与する。<sup>10</sup>

## 対症療法

支持療法戦略は、骨痛、貧血、感染などの症状や合併症への対処を目的としており、MM 治療において重要な意味を持つ。

- 骨吸収抑制剤（破骨作用を抑制し、溶解性病変、骨折、骨痛、高カルシウム血症など MM の骨関連症状の発生を著しく減少させる薬剤）の投与。
- 脊柱に発生した孤立性形質細胞腫の圧力を緩和するために外科手術を行う。骨セメントを脊椎に注入して脊柱を強化する場合もある。
- 激痛緩和、骨折や脊髄圧迫の防止／治療のために、緩和治療として放射能療法を実施する場合もある。<sup>10</sup>
- 赤血球の産生成長を促進するホルモンであるエリスロポエチンの投与により、慢性貧血患者の赤血球数が増加する場合がある。<sup>59</sup> 重度の貧血患者に対しては輸血が行なわれる。
- ホルモン類似物質であるコロニー刺激因子 (CSF) により好中球や単球など他の血液細胞の産生や成長が促進される。
- 抗生物質の使用、鎮痛手段、ブレースやコルセット着用などの整形外科的処置なども支持療法戦略において重要である。

## 結論

大量化学療法と SCT の併用は奏効期間の延長に効果があるが、10 年以上の生存期間を達成するMM患者は、未だ全体の 5 から10%のみである。さらに、新たに診断された患者の最大 30% までが化学療法に奏効を示さず、いずれかの治療により寛解を達成した患者のほぼすべてが最終的に疾患を再発している。<sup>6</sup> したがって、疾病の理解に基づいた新たな治療や併用治療の開発が切望されている。

## 最新治療

MM の病因や進行に対する理解が深まったことにより、骨髄腫細胞および骨髄微環境の両方に作用する新たな治療方法が開発された。従来治療薬と治験治療薬の併用治療への期待も大きい。以下のMM治療薬に対する臨床試験が現在進められている。<sup>60, 61</sup>

- **Lenalidomide (レナリドマイド)** – レナリドマイドの作用機構は完全には解明されていない。免疫反応を促進する抗炎症性サイトカインの産生を調整し、Tリンパ球の増殖を誘発する。ナチュラルキラー細胞の機能を活性化し、造血細胞ライン(実験条件で無限に再生する細胞)の増殖を抑制する。血管新生の抑制効果も高い。
- **Bevacizumab** – 血管新生や血液細胞の増殖に関連すると考えられるタンパク VEGF を抑制する。
- **Tipifarnib** – 成長促進 RAS 遺伝子の活性化を防止するファルネシルトランスフェラーゼの作用を阻害する。
- **Thalidomide (サリドマイド)** – レナリドマイドの作用機構は完全には解明されていないが、過度の TNF- $\alpha$  産生を抑制し、白血球細胞移動に関連する特定の細胞表面の接着分子を下方調整する。
- **PTK787/ZK222582** – 血管新生に関係する VEGF 受容体キナーゼや他のチロシンキナーゼを抑制。
- **Depsipeptide (デブシペプチド) SAHA, PXD101** – DNA と複合体を形成し、遺伝子転写を制御するヒストン脱アセチル化酵素を抑制する。
- **Doxil** – DNA と結合して核酸合成を抑制することにより癌成長を阻害する。
- **Aplidin** – VEGF を抑制してアポトーシスを誘発すると考えられている。
- **Arsenic trioxide (三酸化ヒ素)** – 癌細胞の成長を直接阻害して、アポトーシスを誘発する。骨髄腫細胞と骨髄のストローマ細胞の表面接着分子の産生を抑制し、細胞接着を抑制する。IL-6の分泌およびVEGFの産生を抑制する。
- **17-AAG** – 17-AAG [17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin] 骨髄腫細胞の成長と生存を助長する熱ショックタンパク Hsp90 の阻害剤。
- **CHIR-258** – 細胞成長と血管新生を調整する線維芽細胞成長因子受容体 3 (FGFR3)の阻害剤。
- **Atiprimod** – 癌細胞の成長に不可欠なIL-6を抑制し、骨浸食を防止する。
- **SCIO-469** – IL-6 およびVEGF産生に関連するタンパク p38 MAP キナーゼを抑制する。
- **CCI-779** – 細胞成長を促進する哺乳類のラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) 経路を阻害する。

## 用語解説

**B-リンパ球** - B 細胞としても参照される。2 種類あるリンパ球の 1 種類。B-リンパ球は成長して血漿細胞となり、特定の抗原を破壊する抗体を産生・分泌して体液性免疫反応を促進する。

**C 反応性タンパク** - 急性炎症や疾患時に肝臓で産生される特性タンパク。

**アポトーシス** - プログラム細胞死。特定の組織内では細胞が継続的に再生され補充される。アポトーシスは、細胞の過剰増殖を防止する。

**アルブミン** - 血漿成分中の最多タンパク。

**意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症 (MGUS)** - MM 関連疾患の1つで、Mタンパク濃度の多少の上昇が認められるが、基礎疾患が特定されない状態。多くのMGUS患者は、健康状態が良好で、症状が現われない。

**化学療法** - 薬剤を使用して癌細胞を殺傷すること。

**過粘稠** - 血中のタンパク過剰により血液がどろどろした状態になること。

**カルシウム** - 骨の硬い部分に存在するミネラル。

**幹細胞** - 骨髄の造血幹細胞で、正常に機能する赤血球および白血球に成長する。

**癌抑制遺伝子** - 癌の成長を抑制および阻害する生体内遺伝子。

**クレアチニン** - 腎臓で排出される化学物質。腎機能障害により、血清クレアチニン濃度が上昇する。

**形質細胞腫** - 癌性血漿細胞の集合で、骨髄、軟組織、骨全体に拡散して存在するのではなく、1箇所検出される。骨の1箇所に発生する場合は、孤立性形質細胞腫として参照される。骨の外部に検出された場合は、髄外性形質細胞腫として参照される。

**形態学** - 生体組織の細胞間構造や細胞構造に関する研究。

**血管形成** - 血管の新生。体内の特定物質が血管新生を促進する。血管新生は正常な造血に不可欠なプロセスである。

**血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)** - 血管の新生や幹細胞再生を促進する自然発生物質。

**血小板** - 血小板 (thrombocyte) としても参照される。血液凝固に重要な役割を持つ小型細胞。

**血小板 (Thrombocyte)** - 血小板の項を参照のこと。

**血小板減少症** - 血流中の血小板が欠乏し、出血リスクが高まる疾病。

**血漿** - B-リンパ球が成長して生成される白血球で、疾患や感染と戦う抗体を産生する。

**血漿交換** - 過剰 Mタンパクなど血中の特定タンパクを除去するために血漿を浄化すること。

**血漿標識率** - 活発に成長する血漿細胞の相対比率を測定する予後検査。

**血中尿素窒素 (BUN)** - タンパク代謝の主な破壊産物である血清尿素を測定し、腎機能を評価する血液診断検査。通常、尿素は腎臓で除去される。腎機能障害が発生すると、尿素は血中に沈着する。

**高カルシウム血症** - 血中カルシウム濃度が異常に上昇する疾患。MM 疾患においては、カルシウムが豊富な骨の破壊により、血中/尿中の高カルシウム濃度が発生する。

**抗原** - 免疫反応を誘発する物質 (ウイルス表面のタンパクなど)。

**抗体** - 免疫グロブリンの章を参照。

**好中球減少症** - 血流中の好中球が欠乏し、多重感染にかかりやすくなる疾患。

**骨芽細胞** - 骨を強化する組織やミネラルを産生する細胞。

**骨吸収** - 古い骨を分解するプロセス。

**骨吸収抑制剤** - 骨髄腫細胞の骨への接着を阻害し、破骨作用を抑制してMM患者の骨折や病変を防ぐ薬剤。

**骨髄穿刺** — 骨髄に針を穿刺して髄液と細胞を採取し、顕微鏡検査を行うこと。

**骨髄腫** — 骨の中央部にある柔らかいスポンジ状の組織で、造血幹細胞を産生する。造血幹細胞は、赤血球、白血球、血小板に成長する。

**骨髄生体検査** — 骨髄サンプル組織を骨から採取する処置。生体検査は骨髄穿刺と同時にされる場合が多い。これは、穿刺によって十分なサンプルが採取できない場合に有用である。生体検査は、骨髄に関する最も正確なデータを取得する手段で、骨髄内の損傷や瘢痕を確認することができる。

**骨髄抑制** — 骨髄内の赤血球、白血球、血小板を生成する働きが低下すること。

**骨粗鬆症** — 骨重量の減少や骨構造の劣化に特徴付けられ、骨がもろくなる疾患。

**サイトカイン** — 免疫反応を発生させ、細胞の再生や働きを促進する作用を持つホルモン類似タンパク。

**細胞遺伝学** — ヒト細胞の染色体や遺伝的特性を評価する研究。

**腫瘍壊死因子レセプター (TNF)  $\alpha$**  — 感染および他の刺激 (サイトカイン) に対する免疫反応において特定の血液細胞 (単球およびマクロファージ) から産生されるタンパク。TNF $\alpha$ は、白血球を活性化させ、抗腫瘍活性を持つ。

**腫瘍遺伝子** — 細胞の成長や再生を促進する遺伝子。通常、腫瘍遺伝子は全ての細胞に存在する。腫瘍遺伝子が突然変異して活性化すると、細胞が無制限に成長し、腫瘍を形成する場合がある。

**成長因子** — 骨髄を刺激して成熟血液細胞の産生を促進する物質。通常は体内で自然生成されるが、疾患や化学・放射線療法によって血液細胞が欠乏した患者の細胞生成を促進するために人工的な成長因子も開発されている。

**赤血球生成促進因子** — 赤芽球の産生を促進し、成熟赤血球を骨髄から血液中に放出する自然生成ホルモン。

**全血球算定 (CBC)** — 血中の細胞種類や数に関するデータを取得するための臨床テスト。

**染色体** — DNA (デオキシリボ核酸) 鎖による細胞核内の構造で、遺伝子が組み込まれている。

**増殖** — 細胞再生による細胞数の増加。

**単クローン性 (M) タンパク** — 骨髄腫細胞が産生する免疫グロブリンタンパク。

**電気泳動法** — 溶液に電流を通して荷電粒子を分画する手法。特にタンパク質の分画に使用される。各成分の泳動速度は帯電によって異なるため、時間の経過と共に各成分がバンド状に分離される。電気泳動法は、血中タンパク分析に広く使用されている。

**乳酸脱水素酵素** — 酵素の一種。濃度が高い場合は組織損傷が疑われる。

**破骨細胞** — 古い骨を吸収して除去する細胞。

**白血球減少症** — 循環血液中の白血球細胞数が極端に低下する疾患。

**貧血** — 血流中の赤血球が過少であるために体内組織や臓器に酸素が不足する疾患。疲労、息切れ、衰弱などの症状が現れ、重度の貧血を放置すると、臓器に酸素が不足して死に至る場合もある。

**ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤** — 多くの癌の発生に関与するRAS 癌原遺伝子の遺伝子突然変異を抑制する新規治療薬。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、他の未解明の生理学的機構にも作用すると考えられている。

**プロテアソーム** — タンパクを分解して破壊するための細胞内特殊構造 (細胞小器官)。

**ベータ2-ミクログロブリン ( $\beta$ 2-ミクログロブリン)** — 多くの細胞表面に存在するタンパク質で、活性MMでは骨髄腫細胞の産生増加により血中 $\beta$ 2-ミクログロブリン濃度が上昇する。

**ヘモプロビン** — 肺から体内組織に酸素を運搬する赤血球中の鉄タンパク化合物。

**ベンス・ジョーンズタンパク質** — 多くの MM 患者の尿中に検出される特性タンパク。骨髄腫細胞が分泌する大型免疫グロブリン分子の一部である。

**放射線療法** — X 線、ガンマ線、中性子などの高エネルギー放射線を使用して癌細胞を殺傷し、腫瘍の縮小を図る治療。

**免疫グロブリン** – 抗体としても参照される。免疫グロブリン (Ig) は血漿が産生するタンパクで、細菌、ウイルス、毒、腫瘍上の特定抗原に対して免疫機能を活性化する。軽鎖および重鎖によって構成され、構造によって IgA, IgD, IgE, IgG, IgM の 5 種類に分類される。

**免疫電気泳動法** – 電気泳動法の1種で、特殊な抗体染色方法を使用して免疫グロブリンを特定する。

**リンパ球** – 免疫反応を促進・調整する白血球。リンパ球には、T-リンパ球と B-リンパ球の 2 種類がある。

## 参考文献

---

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed October 19, 2005.
2. National Cancer Institute. US estimated complete prevalence counts on 1/1/2002. Available at: <http://canques.seer.cancer.gov/>. Accessed November 10, 2005.
3. Durie BGM. Epidemiology of multiple myeloma and related disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
4. American Society of Clinical Oncology. Multiple myeloma. Available at: [http://www.plwc.org/plwc/MainConstructor/1,1744,\\_04-0030-00\\_12-001042-00\\_14-00Cancer%20Type-00\\_17-001029-00\\_21-008,00.asp](http://www.plwc.org/plwc/MainConstructor/1,1744,_04-0030-00_12-001042-00_14-00Cancer%20Type-00_17-001029-00_21-008,00.asp). Accessed October 28, 2005.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33.
6. Jagannath S, Richardson P, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Manhasset, NY: CMP Media LLC; 2005.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:29-40.
8. Berenson JR. Myeloma bone disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
9. Kyle RA, Bergsagel DE. Diagnosis of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
10. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf). Accessed October 28, 2005.
11. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. 1993 SEER cancer statistics: review. 1973-1990. National Cancer Institute; NIH publication no. 93-2789, Washington, DC.
12. Cantor KP, Blair A. Farming and mortality from multiple myeloma: a case-control study with the use of death certificates. *JNCI*. 1984;72:251-255.
13. Gallagher RP, Spinelli JJ, Elwood JM, Skippen DH. Allergies and agricultural exposure as risk factors for multiple myeloma. *Br J Cancer*. 1983;48:853-857.
14. Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. *Int J Epidemiol*. 1986;15:321-325.
15. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer*. 1986;54:493-500.
16. Burmeister LF. Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am J Ind Med*. 1990;18:295-301.
17. Milham S. Leukemia and multiple myeloma in farmers. *Am J Epidemiol*. 1971;94:307-310.
18. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer*. 1989;60:385-388.
19. McLaughlin JK, Linet MS, Stone BJ, et al. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health*. 1988;43:7-10.
20. Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. *Br J Cancer*. 1988;57:516-520.
21. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *Occupational Med*. 1991;3:335-354.
22. Bethwaite PB, Pearce N, Fraser J. Cancer risks in painters: study based on the New Zealand cancer registry. *Br J Ind*. 1990;47:742-746.

23. Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol.* 1986;15:423-425.
24. Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *BMJ.* 1986;293:845-854.
25. Boice JD, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA.* 1991; 265:1290-1294.
26. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-1839.
27. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105:4569-4572
28. Brown L, Linet M, Greenberg R, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer.* 1999;85:2385-2390.
29. American Cancer Society. Overview: multiple myeloma. Available at: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI\\_2\\_1x.asp?dt=30](http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=30). Accessed October 31, 2005.
30. Kawano MM, Mihara K, Huang N, Tsujimoto T, Kuramoto A. Differentiation of plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin-6 for escaping from apoptosis. *Blood.* 1995;85:487-494.
31. Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood.* 2000;95:2630-2636.
32. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone.* 1991;12 (Suppl 1): S1-S6.
33. Singer CRJ. ABC of clinical haematology: multiple myeloma and related conditions. *BMJ.* 1997;314:960.
34. International Myeloma Foundation. Multiple myeloma patient handbook. Available at: <http://www.myeloma.org/pdfs/HB2004.pdf>. Accessed October 28, 2005.
35. Durie BGM. Multiple myeloma: concise review of the disease and treatment options. Available at: <http://66.223.50.155/pdfs/CR2003.pdf>. Accessed October 28, 2005.
36. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist.* 2001;6:119-124.
37. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36:842-864.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
39. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122:441-450.
40. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
41. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:273-285.
42. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma: a disease overview. Available at: [http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about\\_myeloma/Disease\\_Overview.pdf](http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about_myeloma/Disease_Overview.pdf). Accessed November 10, 2005.
43. 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.* 2003;121:749-757.

44. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer Res.* 2002;62:715-720.
45. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood.* 2000;95:4008-4010.
46. Cassuto JP, Krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Massejef R.  $\beta$ 2-microglobulin: a tumor marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet.* 1978;11:108-109.
47. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and  $\beta$ -2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80:733-737.
48. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 1996;88:1780-1787.
49. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood.* 1995; 86:4250-4256.
50. Dimopoulos MA, Kyle RA. Treatment of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
51. Bataille R, Souteyrand P, Sany J. Clinical evaluation of response or escape to chemotherapy and of survival of patients with multiple myeloma. A prospective study of 202 patients (1975-1982). *Anticancer Res.* 1984;4:339-345.
52. Oivanen TM. Prognostic value of serum M-protein doubling time at escape from plateau of multiple myeloma: the Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 1996;57:247-253.
53. Corso A, Nozza A, Lazzarion M. Plateau phase in multiple myeloma: an end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica.* 1999;84:336-341.
54. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-1123.
55. Multiple Myeloma Research Foundation. Chemotherapy. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.02.html>. Accessed November 17, 2005.
56. Björkstrand B, 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.* 1996;88:4711-4718.
57. Multiple Myeloma Research Foundation. Stem cell transplantation. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.03.html>. Accessed November 10, 2005.
58. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *NEJM.* 351;18:1860-1873.
59. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
60. Multiple Myeloma Research Foundation. Emerging therapies. Available at <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.08.html>. Accessed November 10, 2005.
61. Thalomid [package insert]. Morris, NJ: Celgene Corporation; 2005

## 付録章：情報リソース

---

### 患者および専門家向けの教育と情報提供

米国癌協会 ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))

米国臨床腫瘍学会 ([www.asco.org](http://www.asco.org))

米国血液学会 ([www.hematology.org](http://www.hematology.org))

全米総合癌ネットワーク ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))

米国国立癌研究所 ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov))

国際骨髄腫基金 ([www.myeloma.org](http://www.myeloma.org))

多発性骨髄腫研究基金 ([www.multiplemyeloma.org](http://www.multiplemyeloma.org))

多発性骨髄腫協会 ([www.webspawner.com/users/myelomaexchange](http://www.webspawner.com/users/myelomaexchange))

• • • • • • • • • • •



© 2005 Celgene Corporation

12/05

CELG05229