

多発性骨髄腫に対する melphalan 大量投与を用いた tandem 自家移植の有用性

牟田 毅¹, 上村 智彦⁴, 宮本 敏浩¹, 大野 裕樹³,
平安山知子¹, 加藤 光次¹, 竹中 克斗¹, 岩崎 浩己¹,
藤崎 智明², 衛藤 徹也⁵, 赤司 浩一¹, 福岡BMTグループ

多発性骨髄腫に対する melphalan 大量投与後の自己末梢血幹細胞移植について、単回移植後に経過観察した single 群 49 例と、短期間に 2 回の移植を施行した tandem 群 53 例との間で比較した。両群で、年齢 (中央値 61 vs. 59 歳)、及び Durie-Salmon 病期 (III 期 84% vs. 70%) に差はなく、移植後の完全奏効は single 群 6 例 (11.3%)、tandem 群 10 例 (20.4%) であった ($P = 0.2$)。5 年生存率 (46% vs. 62%, $P = 0.007$)、及び 3 年無増悪生存率 (27% vs. 41%, $P = 0.02$) は tandem 群で良好であった。初回移植後に敗血症で 2 例の早期死亡を認めた。帯状疱疹の合併は、single 群で 1 例、tandem 群で 10 例であった。Tandem 移植後の結果は良好だが、後方視的解析による選択バイアスのため、single 移植に対する優位は結論できず、今後の検証が必要である。

Key words: multiple myeloma, melphalan, autologous stem cell transplantation, tandem

緒 言

多発性骨髄腫に対する melphalan (MEL) 大量投与を用いた自己末梢血幹細胞移植は、奏効率を高め、無増悪生存率を改善することが示された¹⁾。また移植後に complete response (CR) を達成した症例の全生存率は良好であることが示された²⁾。さらに深い奏効を得る目的で、2 回の移植を短期間におこなう方法 (tandem 移植) が試みられ、生存中央値は 62 ヶ月に達した³⁾。その後、新規薬剤により初期治療の奏効率が向上し、また地固め療法や維持療法の有用性が示され、tandem 移植の有用性は再評価の段階にある。

我々は MEL 大量投与を用いた tandem 移植を積極的に施行してきた。そこで、tandem 移植後の長期成績を検討する目的で、同時期において single 移植後に経過観察を行った群との間で、後方視的に比較検討を行った。

対象および方法

2001 年 10 月～2011 年 8 月までに福岡 BMT グループ (FBMTG) において、MEL 大量投与後に自己末梢血幹細胞移植を施行した多発性骨髄腫 102 症例を対象とした。新規薬剤が 1st line で使用できず、地固め療法や維持療法の有用性が示される以前の症例が対象であったため、移植を 2 回施行することで奏効率の向上と生存率の延長を狙うことと、採取した造血幹細胞数や合併症などの点を説明したうえで個々の症例ごとに同意を得て方針を決定した。初回の移植後に経過観察をおこなった single 群 49 例と短期間のうちに 2 回の移植を施行した tandem 群 53 例を対象とした。導入療法として、VAD 療法 (adrimamicin, vincristine, dexamethasone)、BD 療法 (bortezomib, dexamethasone)、HD-DEXA (high dose dexamethasone) 等が施行された。造血幹細胞動員のための化学療法として、cyclophosphamide (CY) 1～2 g/m² 2 日間投与または etoposide (VP-16) 500 mg/m² 3 日投与を行い、続いて G-CSF を投与した。一方、G-CSF 単独動員の場合は、400 μg/m² の皮下注射を施行し、4～5 日目に採取を施行した。

移植後に顆粒球が 3 日連続で 500/μl を超えた最初の日を生着とし、血小板については 5 万/μl を超えた日を集計した。奏効率については、CR, very good response (VGPR), partial response (PR), progressive disease (PD) について、標準的な基準に従った⁴⁾。Overall survival (OS) および progression free survival (PFS) については、移植の施行日を基準とし、各イベントまでの期間を計測した。各計測値間の相関および相関分析は統計解析用ソフトとして、

受付：2013 年 1 月 30 日、受理：2013 年 3 月 5 日

¹九州大学病院 血液腫瘍内科

²原三信病院 血液内科

³北九州市立医療センター 血液内科

⁴松山赤十字病院 内科

⁵浜の町病院 血液内科

Corresponding author: 牟田 毅

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学病院 血液腫瘍内科

TEL: 092-642-5228, FAX: 092-642-5247

E-mail: muta-t@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

表 1 診断時における病状の比較

	Single 群 (n = 53)	Tandem 群 (n = 49)	P value
移植時年齢, 中央値 (範囲)	61 (39-76)	59 (31-71)	0.1
男性の割合, n (%)	32 (52)	25 (55)	0.3
ECOG performance status 3 or 4	4 (8)	4 (8)	0.5
Co-morbidity index > 2	4 (7)	2 (4)	0.9
M-蛋白の種類, n (%)			
IgG	27 (48)	23 (49)	0.08
IgA	8 (16)	12 (21)	
IgM	1 (4)	0 (0)	
IgD	2 (4)	2 (4)	
Bence-Jones	8 (16)	12 (21)	
非分泌	7 (12)	0 (5)	
軽鎖, n (%)			
kappa	24 (40)	34 (62)	0.04
lamda	22 (48)	13 (30)	
Durie-Salmon 病期, n (%)			
I	1 (0)	1 (3)	0.5
II	9 (16)	13 (27)	
III	41 (84)	35 (70)	
D-S 亜分類, n (%)			
A	49 (92)	40 (82)	0.1
B	4 (8)	9 (18)	
ISS 病期, n (%)			
I	11 (21)	10 (20)	0.2
II	18 (34)	24 (49)	
III	14 (26)	6 (12)	
unknown	10 (19)	9 (19)	

ISS; international staging system for multiple myeloma.

JMP Ver.9. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. を使用した。

結 果

対象症例の背景は, single 群及び tandem 群の間で, 年齢 (中央値 61 vs. 59 歳), M 蛋白の種類, Durie-Salmon の病期 (III 期 84% vs. 70%) 等に偏りはなかった (表 1)。診断時の全身状態や併存疾患においても両群で有意な差は認めなかった。

導入療法においては (表 2), VAD 療法の割合が single 群で 68%, tandem 群で 88% であり, single 群の 3 割に新規薬剤の追加投与があった点で差がみられた ($P = 0.04$)。造血幹細胞採取では (表 2), CY 投与後の採取が single 群で 68%, tandem 群で 88% であり, G-CSF 単独投与後の採取は single 群の 23% と偏りがみられた ($P = 0.02$)。採取された CD34 陽性細胞数の中央値は, single 群 $3.9 \times 10^6/\text{kg}$ (1.4-46.5), tandem 群 $10 \times 10^6/\text{kg}$ (3.4-41.98), と差があり ($P = 0.0002$), 特に single 群の 22 例 (42%) で $3 \times 10^6/\text{kg}$

未満であった (図 1)。

結果として, 移植前および移植後の奏効率に両群間で有意差はなかった (図 2)。CR は single 群で 6 例 (11.3%) であったのに対し tandem 群で 10 例 (20.4%) であり, 有意差はなかった ($P = 0.2$)。また tandem 群では PR 以下の奏効にとどまったものは, 移植前の 27 例 (55.1%) から移植後に 15 例 (30.6%) と有意に減少した ($P = 0.01$)。なお, tandem 群の初回移植後の奏効は 49 例中 35 例で評価され, CR が 5 例, VGPR が 15 例, PR 以下にとどまったものが 15 例であった。このうち PR 以下の 7 例が 2 回目の移植後に VGPR に改善し, VGPR の 2 例が 2 回目の移植後に CR に改善した。

観察期間中央値 30 ヶ月 (0.2-107) で single 群と tandem 群の OS (5 年 46% vs. 62%, $P = 0.007$), 及び, PFS (3 年 27% vs. 41%, $P = 0.02$) は tandem 群において優位に上回っていた (図 3A, B)。多変量解析では, Durie-Salmon stage I, II, 移植後の完全奏効, tandem 移植の施行, が OS において独立した予後良好な因子であった (表 3)。 β_2 -microglobulin ($\beta_2\text{MG}$) の測定が行われた 86 例における多

表2 導入療法と幹細胞動員方法及び移植前の病状

	Single 群 n (%)	Tandem 群 n (%)	P value
導入療法			
VAD 療法	36 (68)	43 (88)	0.04
VAD 療法後 bortezomib 追加	16 (30)	5 (10)	
VAD 療法後 IMiDS 追加	1 (2)	1 (2)	
末梢血幹細胞動員			
Cyclophosphamide	36 (68)	43 (88)	0.02
Etoposide	5 (9)	4 (8)	
G-CSF 単独	12 (23)	2 (4)	
移植前の病期			
Complete response	2 (4)	3 (6)	0.7
Very good partial response	24 (45)	18 (37)	
Partial response (PR)	26 (49)	26 (53)	
PR>	1 (2)	2 (4)	

IMiDS; thalidomide or lenalidomide.

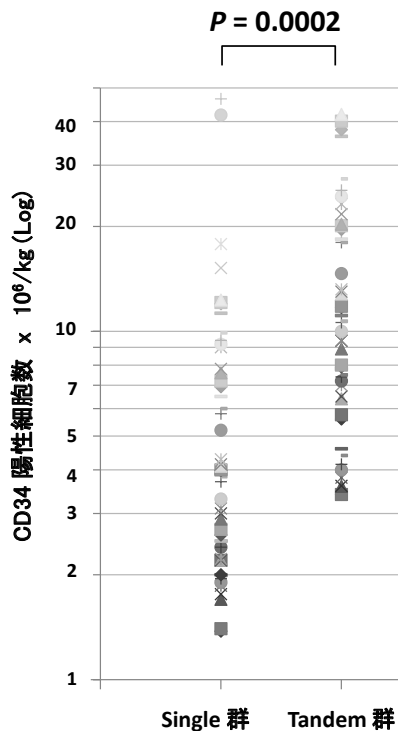


図1 Single 移植群と Tandem 移植群での移植前に採取された CD34 陽性細胞数の比較。

変量解析では、 $\beta 2\text{MG}$ 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は OS に負の影響を与え (リスク比 6.6, $P < 10^{-6}$), tandem 移植の施行は, OS に有利に寄与した (リスク比 0.28, $P = 0.002$)。

治療関連毒性として, 初回の移植後に緑膿菌による敗血症で 2 例の早期死亡を認めた。一方, grade 3~4 の非血液毒性を single 群と tandem 群で各々 10 例と 4 例に認めしたが, 有意差はなかった ($P = 0.1$)。带状疱疹は, single 群で 1 例発症したのに対し, tandem 群で 10 例と多く

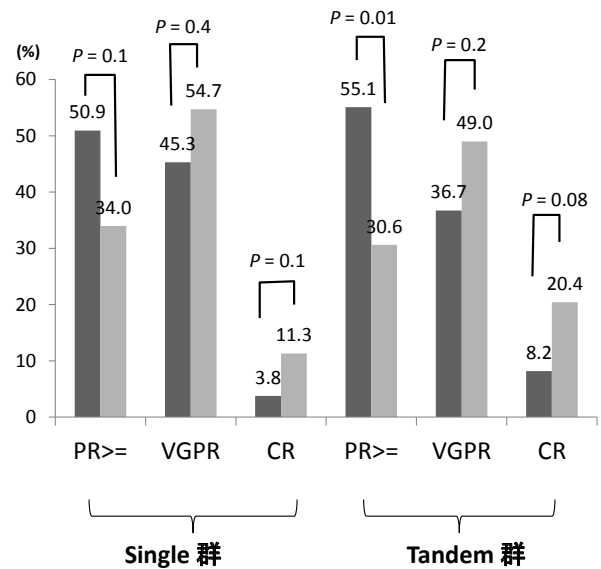


図2 移植前 (黒色) と移植後 (灰色) の奏効率の推移。各棒上の数値は各奏効率を示す (%)。

($P = 0.003$), 特に 2 回目の移植後発症が 8 例と多かった。なお, tandem 群において, 初回と 2 回目の移植後の経過を比較したところ, 好中球生着までの期間 (両群中央値 10 日, $P = 0.3$) 発熱の頻度 (84% vs. 94%), 発熱期間 (両群中央値 4 日間, $P = 0.4$), 及び移植日からの入院期間 (平均 32.6 日 vs. 29.1 日, $P = 0.3$) において, いずれも有意差はなかった。

導入療法に新規薬剤を追加した症例では VAD 療法単独の症例と比較し, 移植後の CR 率は高かった (31% vs. 10%, $P = 0.03$)。しかし, 新規薬剤使用後の観察期間が短く (21.5 ヶ月対 35 ヶ月, $P = 0.0005$), 生存への寄与は明らかでなかった。また, 地固め・維持療法として治療が行われた症例は, single 群で, thalidomide 1 例, lenalidomide

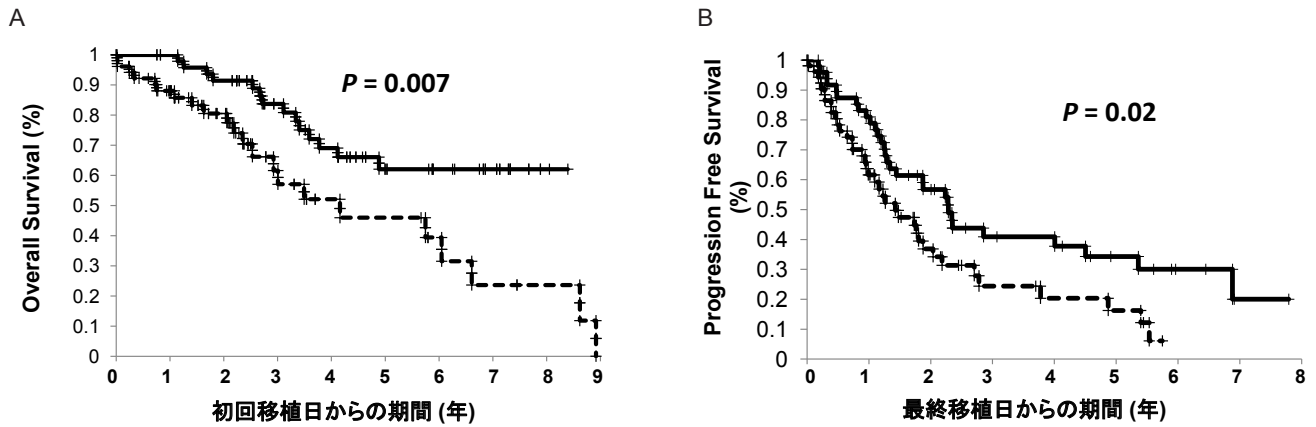


図3 Single 移植群と Tandem 移植群での Kaplan-Meier 曲線と log-rank 検定。全生存率 (overall survival) (A) と、無増悪生存率 (progression free survival) (B)。点線は single 群、実線は tandem 群を表す。

表3 Overall survival に影響する因子の多変量解析 (Cox 比例ハザード)

	RR	95%CI	P
Durie-Salmon stage I, II vs. III	0.32	0.15-0.66	0.04
移植後 CR vs. non CR	0.36	0.17-0.74	0.005
Tandem 移植 vs. Single 移植	0.32	0.15-0.66	0.002

表4 Tandem 移植後の長期無増悪生存者における初診時の特徴

症例	PFS (yr)	年齢/性別	M-protein	Light chain	骨病変	Alb g/dl	β 2MG μ g/ml	sCr mg/dl	LDH IU/l	Ca mg/dl	Hb g/dl	Plt $10^4/\mu$ l	骨髄中形質細胞 (%)
1	6.7	57/男	BJ 1 g/day	κ	Th12, L1, L2, L4	3.3	1.3	0.34	164	11.3	10.7	37	5
2	7.6	45/女	IgG 4130 mg/dl	κ	頭蓋骨, 左大腿骨 10 cm 腫瘍	4.5	2.1	0.5	233	8.8	10.5	18.3	16.8
3	8.0	39/男	IgG 848 mg/dl	λ	びまん性骨粗鬆	1.9	2.3	0.91	205	7.7	14	29.7	17
4	8.3	62/女	IgG 1136 mg/dl	κ	腸骨腫瘍, 肋骨, 頸椎, 胸椎, L2	4.5	1.6	0.47	155	9.4	12.1	18.4	2.8
5	8.3	51/女	BJ 1.4 g/day	κ	右7肋骨, Th3, Th4	5.0	2.9	0.74	213	10.4	14.5	15.7	50
6	8.7	54/女	BJ 2 g/day	κ	右鎖骨, 肋骨, 胸椎, 腰椎, 腸骨	4.4	n.e.	0.58	198	10.1	12.3	21.3	37.2
7	9.3	43/女	IgG 4400 mg/dl	κ	軽微な骨粗鬆	4.9	2.4	0.46	172	10.3	9.8	23	50

PFS: progression free survival, Alb: 血清アルブミン, sCr: 血清クレアチニン, Hb: ヘモグロビン, Plt: 血小板数, Th: 胸椎, L: 腰椎. Case 3 生検で腎臓のアミロイドーシス。

1例, bortezomib 2例, tandem 群で bortezomib 1例のみであった。移植後に, single 群の 37例, tandem 群の 29例が salvage 治療を受け, 新規薬剤を使用した割合は single 群 24例 (65%), tandem 群 24例 (83%) ($P = 0.1$)であった。また増悪後に再度移植治療を受けた症例は single 群で 4例, tandem 群で 1例 ($P = 0.3$)であり偏りはなかった。このうち single 群の 4例中 3例は MEL による自家移植で, 初回移植との間隔は各 6年, 2年, 2年,

効果は各 PR, VGPR, PR であった。1例は同種移植で, 初回移植との間隔は 1.2年, 効果は PR であった。

なお, tandem 群において 6年以上無増悪長期生存し追加治療を受けなかった 7例について初診時の特徴を調べた (表4)。多発する骨病変から症候性に分類される一方で, 造血能は保たれ, Cr 値上昇はなく, β 2MG が 3μ g/ml を超えない, といった特徴があった。また症例 6を除いて M 蛋白が残存して経過していることが明らかにされた。

考 察

Tandem 移植の治療成績について、過去に行われた臨床試験の比較を示した(表5)⁵⁻⁸⁾。Attalらによると、観察期間中央値75ヶ月で、6年OS 72% vs. 31% ($P = 0.01$)、4年PFS 32% vs. 23% ($P = 0.03$)と tandem 移植の結果が良好であった⁵⁾。初回移植後にVGPRに到達できなかった症例は tandem 移植での生存率向上が顕著であった(7年43% vs. 11%, $P < 0.001$)。Cavoらの試験では、7年OSにおいて tandem 移植が60%と single 移植の47%より良好であったが、症例数不足で有意差は得られなかった($P = 0.1$)⁶⁾。Sonneveldらの報告では、CR率は26% vs. 9% ($P < 0.001$)、4年PFSは28% vs. 14% ($P = 0.014$)と tandem 移植が良好であったが、6年OSは39% vs. 36% ($P = 0.81$)と差を認めなかった⁷⁾。本邦ではSunamiらが tandem 移植の第2相試験を報告しており、CR率27.5%、5年OS 66.5%であった⁹⁾。なお、我々の解析で示された tandem 移植を受けた症例のOS、PFSは、ともに過去の報告と遜色ない結果であることが示された。

導入療法における新規薬剤の追加は、single 群の32%に対し、tandem 群では12%にとどまっていた。移植前の病状は、VGPR以上の症例が single 群で49%に対し tandem 群で43%と同等であるため、結果として移植前の病状に差はないが、VAD療法への奏効が低く新規薬剤の追加投与を要した症例が single に多く含まれていた可能性がある。

一方、tandem 移植を up-front に計画した場合に2回目の移植の完遂率が問題となる。前向き試験における登録症例の初回移植施行率とその中の tandem 移植完遂率は、各々76%と87%³⁾、89%と88%⁵⁾、90%と73%⁶⁾、85%と82%¹⁰⁾であった。今回の解析で single 群において、tandem 移植を意図していた症例がどの程度含まれたかは、後方視的解析のため不明である。そこで採取された細胞数の点から類推した。移植を2回完遂するためには、計 $3 \sim 4 \times 10^6/\text{kg}$ 以上のCD34陽性細胞を確保する必要がある。まず、single 群の12例でG-CSF単独動員が施行され8例でCD34陽性細胞数が $3.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満であった。一方、tandem 群ではCY投与での採取に失敗した3例にG-CSF単独動員法が採用されていた。G-CSF単独動員では細胞数が少ないことが知られ¹¹⁾、single 群におけるG-CSF単独動員を用いた症例は single 移植を前提としていた可能性が推測される。一方 single 群のうち、CY投与後に採取を行った13例及びVP16投与後に採取を行った1例でCD34陽性細胞数が $3.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満であった。これら14例は細胞数が不足して tandem 移植が施行できなかった可能性が推測される。仮定として、この14例を tandem 移植が遂行できた49例に加えると計63例となり、tandem 移植の完遂率は推定で78%となる。採取細胞数が少ない症例ではVAD療法の反応が悪い、ないしは骨髄の疲弊などが理由として考えられる。そのような症例が single 群に

編入されたうえで結果を解析した点を考慮する必要がある。

Tandem 移植は、MEL大量投与を繰り返すため、治療関連毒性の上昇が懸念される。一般に自家移植後の100日以内の治療関連死亡は、1%とされている²⁾。Barlogieらによると、治療関連死亡は、初回移植で1%、2回目の移植で2%であった³⁾。全体での治療関連死亡はSunamiら3%⁹⁾、Cavoら4%⁶⁾であった。我々の解析では、2回目の移植後に限ると治療関連死亡は認めなかったが初回移植後に2例の感染症死があった。一方、本研究では、2回目の移植後に帯状疱疹の発症が多い傾向が認められた。Kimらによると、新規薬剤による導入療法後の移植でサイトメガロウイルス再活性化が48.5%に認められ、tandem 移植後はオッズ比5.112と増加した¹²⁾。これらのことから、tandem 移植の施行にあたっては、感染症の増加に十分な注意が必要と考えられる。

Tandem 移植においては移植間隔を一定期間に保つ必要があり、治療期間の延長も懸念される。過去の報告では移植の間隔は中央値2.5ヶ月(2-7ヶ月)⁵⁾ないし4ヶ月⁶⁾で、6ヶ月以降に2回目の移植を施行した症例は8%であった⁶⁾。我々の解析では、移植の間隔は中央値4.5ヶ月(範囲1-10.5)であり、6ヶ月以降に施行した症例は8例(8%)であった。

骨髄腫の予後不良因子($\beta 2\text{MG}$ $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上や、LDH高値、Durie-salmon stage III、年齢50歳を超える)を有する症例では tandem 移植はOSにおいて優れていた⁵⁾。我々の解析でも、 $\beta 2\text{MG}$ $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の症例では、5年OSが single 群で27%、tandem 群で35% ($P = 0.01$)であった。しかし、 $\beta 2\text{MG}$ $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の症例においても、5年OSは single 群で58%、tandem 群で96% ($P = 0.01$)であった。ちなみに我々の対象症例では、 $\beta 2\text{MG}$ $4.3 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、Attalらの報告 $5 \pm 9 \mu\text{g}/\text{ml}$ と大きな差はなかった。なお、タンDEM移植後の再発時の $\beta 2\text{MG}$ 値が $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ より高値だと、その後の生存期間の短縮が報告されている¹³⁾。またAttalらは、初回移植後のVGPR未満の奏効率が tandem 移植の恩恵を得る結果を示した⁵⁾。我々の解析でも同様の傾向はあったが、評価できた症例数が少なく結論づけはできていない。

Attalらの解析では、tandem 移植後の長期生存症例の病状については記載がない⁵⁾。我々の解析により、tandem 移植後の長期生存例の7例中6例がM蛋白が残存した状態であることが判明した。つまり残存した腫瘍細胞の性質が比較的 indolent なクローンであったことが長期生存に影響した可能性が考えられる。染色体がG-banding法にて hyperdiploid を示す症例はそれ以外の症例に比較し、生存中央期間が48ヶ月 vs. 35ヶ月と有意に長いことが知られている¹⁴⁾。また骨病変が多く、軽鎖が κ 型のことが多い¹⁴⁾。我々の解析では症例7(表4)は染色体が hyperdiploid を示していた。その他5例で骨病変が目立ち、 κ 鎖であることから、長期生存例に hyperdiploid の症例が多く含まれていた可能性がある。

表 5 過去に報告された無作為比較試験の結果と今回の解析結果の比較

著者/文献番号	患者数	移植	前処置	年齢 中央値 (歳)	stage II-III 割合	移植完遂率	観察期間 中央値 (範囲)ヶ月	全生存率	無増悪 生存率	奏効率	治療関連 死亡	移植間隔 (ヶ月)	サルベージ 治療
Attal et al. (5)	399	Single	MEL 140/TBI 8	52	93%	85%	75 (51 to 93)	7y 21%	5y 10%	≥VGPR 84%	4%	—	IFN 57% SCT 23% Thal 16%
		Tandem	MEL 140 × 2	52	91%	1st 88%, 2nd 78%	75 (36 to 93)	7y 42% P=0.03	5y 20% P=0.01	≥VGPR 99%	6%	2.5	IFN 49% SCT 26% Thal 15%
Cavo et al. (6)	321	Single	MEL 200	52.9	80%	85%	68	7y 46%	5y 17%	CR 33%	0.7%	—	SCT 33% Novel 50%
		Tandem	MEL 200, MEL 120 /BUS	52.3	80%	1st 90%, 2nd 73% of 1st	75	7y 43%	5y 29% P=0.01	CR 47% P=0.008	1st 2% 2nd 1.4%	4	SCT 10% Novel 55%
Sonneveld et al. (7)	203	Single	MEL 140mg	56	100%	95%	92	6y 36%	Not reported	Not reported	4%	—	IFN 66% SCT 30%
		Tandem	MEL 140mg, CYTBI	55	100%	1st 99%, 2nd 76% of 1st	(17 to 129)	6y 39%	Not reported	Not reported	10%	2-3	IFN 52% SCT 4%
Fermand et al. (8)	227	Single	MEL/CY/TBI	50	97%	not reported	73	Neither (10y)	Neither (10y)	≥VGPR 32%	12%	—	Not reported
		Tandem	MEL 140, MEL/VP/TBI	50	97%	not reported	(60 to 89)	Neither (10y)	Neither (10y)	≥VGPR 37%	7%	4	Not reported
Present study	53	Single	MEL 200	59	100%	not estimated	25 (0-106)	5y 46%	5y 17%	CR 11.3%	4%	—	SCT 11% Novel 65%
		Tandem	MEL 200 × 2	61	97%	not estimated	41 (9-100)	5y 62%	5y 34%	CR 20.4%	0%	4.3	SCT 3% Novel 83%

SCT, stem cell transplantation; MEL, melphalan; IFN, interferon; Thal, thalidomide; Novel, novel agents.

近年染色体 FISH と international staging system を加味した予後分類が報告され¹⁵⁾、そのリスクにかかわらず移植治療は OS を延長した¹⁶⁾。一方で、新規薬剤により奏効率が高まり、移植治療を直ちに行う必要性について議論され始めた¹⁷⁾。また、移植後に骨髄腫が増悪した時点で 2 回目の移植を施行する方法も試みられている。その場合、再移植後の 3 年生存率は 46% で、初回の移植から増悪までの期間が 3 年以上の場合に再移植の効果が最も良好であった¹⁸⁾。一方で、新規薬剤を用いた導入療法後であっても tandem 移植による奏効率の向上は示された¹⁰⁾。しかし初期治療を強化する方法で奏効率が向上しても、再発増悪後の治療効果が向上して生存期間がのびる場合は、全生存期間での有意差を証明しにくい¹⁹⁾。さらに、治療後の QOL を評価することの重要性も指摘されている²⁾。海外にて、初回移植後の地固め療法と tandem 移植とを無作為で比較する試験が施行されている²⁰⁾。新規薬剤の時代での tandem 移植の有用性はこうした前向き試験での検証が必要である。

結 語

我々の解析では、tandem 群で OS における良好な結果が示された。ただし single 群と比較した場合に、VAD 療法への反応、幹細胞採取前の奏効率、細胞学的性質などにおいて症例のかたよりがあったと推定されるため、single 移植に対する優位を結論づけることはできない。今後患者の層別化により、tandem 移植の恩恵を受ける対象が同定された場合に、我々の治療成績が一つの指標となる可能性を考慮し、ここに報告した。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

謝 辞

FBMTG の全ての医療スタッフ及びデータセンターの矢野紋子に感謝する。

文 献

- 1) Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(23): 6063-73.
- 2) Hari PN, McCarthy PL. Multiple myeloma: future directions in autologous transplantation and novel agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013(1 Suppl): S20-5.
- 3) Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997; 89(3): 789-93.
- 4) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011; 117(18): 4691-5.
- 5) Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349(26): 2495-502.
- 6) Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(17): 2434-41.
- 7) Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007; 92(7): 928-35.
- 8) Fermand J, Alberti C, Marolleau J. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *ASH 2009 abstract 2320 or Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 2320.
- 9) Sunami K, Shinagawa K, Sawamura M, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Phase I/II study of tandem high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for advanced multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2009; 90(5): 635-42.
- 10) Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010; 376(9758): 2075-85.
- 11) Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, et al. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 809-14.
- 12) Kim JH, Goulston C, Sanders S, Lampas M, Zangari M, Tricot G, et al. Cytomegalovirus reactivation following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel chemotherapeutics and tandem transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(11): 1753-8.
- 13) Fassas AB, Barlogie B, Ward S, Jagannath S, Vesole D, Mattox S, et al. Survival after relapse following tandem autotransplants in multiple myeloma patients: the University of Arkansas total therapy I experience. *Br J Haematol*. 2003; 123(3): 484-9.
- 14) Chng WJ, Santana-Dávila R, Van Wier SA, Ahmann GJ, Jalal SM, Bergsagel PL, et al. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions

- and IgH translocations. *Leukemia*. 2006; 20(5): 807-13.
- 15) Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2012 Epub.
 - 16) Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*. 2012; 26(2): 349-55.
 - 17) Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, Hayman SR, Dingli D, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012; 118(6): 1585-92.
 - 18) Michaelis LC, Saad A, Zhong X, Le-Rademacher J, Freytes CO, Marks DI, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Epub.
 - 19) Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(23): 1642-9.
 - 20) Tuchman SA, Chao NJ, Gasparetto CG. Lenalidomide before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Adv Hematol*. 2012; 2012: 712613.

Superiority of tandem autologous stem cell transplantation using high dose melphalan for patients with multiple myeloma

Tsuyoshi MUTA¹, Tomohiko KAMIMURA², Toshihiro MIYAMOTO¹,
Yuju OHNO³, Tomoko HENZAN¹, Koji KATO¹, Katsuto TAKENAKA¹,
Hiromi IWASAKI¹, Tomoaki FUJISAKI⁴, Tetsuya ETO⁵, Koichi AKASHI¹;
on behalf of the Fukuoka Blood and Marrow Transplant Group (FBMTG)

¹ Department of Hematology/Oncology, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

² Department of Hematology, Hara-Sanshin Hospital, Fukuoka, Japan

³ Department of Hematology, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan

⁴ Department of Internal Medicine, Matsuyama Red-Cross hospital, Matsuyama, Japan

⁵ Department of Hematology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract

Introduction: We performed a retrospective analysis to elucidate the effectiveness of tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-SCT) using high dose melphalan for patients with multiple myeloma.

Patients and methods: Between October 2001 and August 2011, 53 patients underwent single auto-SCT (singled group) and 49 patients underwent tandem auto-SCT (tandem group) in FBMTG. Conventional chemotherapy was used for the majority patients as induction. The hematopoietic stem cells were mobilized by either cytotoxic chemotherapy or granulocyte colony-stimulating factor alone.

Results: The disease status at presentation was compared between the two groups. 5 year overall survival (OS) from the SCT (single 46% vs. tandem 62%, $P = 0.007$) and 3 year progression free survival (PFS) (single 27% vs. tandem 41%, $P = 0.02$) were superior in the tandem group. Two patients died due to sepsis early during the first auto-SCT. The incidence of herpes zoster seems to be higher after tandem auto-SCT (2% vs. 20%, $P = 0.003$).

Conclusions: The results of tandem auto-SCT revealed promising, but the current study is a retrospective manner, and selection bias seems to affect the consequence. Accordingly, we couldn't conclude the superiority of tandem over single, which should be clarified in the future.

Key words: multiple myeloma, melphalan, autologous stem cell transplantation, tandem