

骨病変を有する初発高齢者骨髄腫に対する weekly ボルテゾミブ・デキサメサゾン (BD) 療法の有用性

辻 真一郎 別宮 浩文 石橋 直子
原 朋子 尾崎 敬治 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

ボルテゾミブは骨髄腫に有用であるが、末梢神経障害などの副作用で週2回の投与が難しい場合もある。骨病変によりPSの低下した初発高齢患者に対し、週1回投与方法により良好な治療効果を認め報告する。症例1は、78歳男性。頸部痛で発症。痛みで寝たきりであった。頸椎に骨融解像を認めた。Hb 10.9g/dl, Ca 11.7mg/dl, IgG 5,830mg/dl. IgG-κ 骨髄腫, 病期II A (D&S), ISS II と診断。支持療法下に放射線療法を併用し、weekly BD 療法を開始。1コース後に日常生活動作の改善を認め、以後通院で治療を継続。症例2は、75歳女性。左上腕、全身性疼痛。衰弱が著明。左上腕骨骨幹部の骨透亮像、腫瘤、骨折を認めた。Hb 8.5g/dl, Ca 12.7mg/dl, IgA 3,300mg/dl. IgA-λ 骨髄腫病期III A (D&S), ISS III と診断。支持療法, 装具固定, 放射線治療とBD 療法を施行。リハビリを続けながら2コースを行い、骨接合術後に介護施設へ転院した。骨病変を合併したPS不良な初発高齢症例においてweekly BD 療法は安全性が高く有用な投与方法と考えられた。

キーワード：多発性骨髄腫, ボルテゾミブ, 骨病変

はじめに

ボルテゾミブは骨髄腫に対し有用な新規薬剤であるが、末梢神経障害や血小板減少などの副作用により週2回の投与が難しい症例もしばしば経験される。ボルテゾミブの週1回投与方法は末梢神経障害などの副作用を軽減でき、有効性には影響を与えず忍容性を向上できると報告されている¹⁾。骨病変によりPerformance Status (PS) の著しく低下した初発高齢者骨髄腫患者に対し、週1回投与方法を行い、良好な治療効果を認め報告する。

症 例 1

症 例：78歳男性

主 訴：頸部痛, 胸部痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：来院2年前に肋骨骨折あり。胸部痛は改善していたが、3か月前から再燃し、頸部痛も伴うようになった。徐々に症状が増悪し、整形外科を受診した。

CTにて頸椎に溶骨性変化を認め多発性骨髄腫を疑われ血液科紹介となった。

初診時現症：身長152cm 体重42.5kg PS：4

意識清明 血圧：132/76mmHg 脈拍：72/分

呼吸音：清, ラ音なし 心音：純 腹部：平坦, 軟, 圧痛なし

頸部と左前胸部に圧痛あり

四肢浮腫なし

四肢に運動障害・感覚障害なし

検査所見：血液検査では血液検査ではHb 10.9g/dlの貧血を認め、血清総蛋白10.9g/dl, IgG 5,830mg/dlと高値であった(表1)。血清蛋白電気泳動ではM peakを認め、免疫電気泳動ではIgG-κモノクローナルIgを認めた。骨髄では形質細胞を21%認めた(図1-1)。フローサイトメトリーでは未熟型の表面形態を示した。染色体検査は46XYと予後不良の染色体異常は認めなかった。

画像所見：頸椎Xpで頸椎C3に骨融解像を認めた(図1-2左)。CT検査ではその他胸骨, 腸骨, 仙骨にも骨融解像を認めた(図1-2右)。

臨床経過：IgG-κ 骨髄腫 病期II A (D, S) ISS II と

表1 症例1 検査結果

Hb	10.9 g/dl	AST	35 U/L	TP	10.9 g/dl	尿比重	1.020
WBC	5,560 / μ l	ALT	23 U/L	ALB	3.0 g/dl	尿pH	5.5
neut	57.1 %	ALP	265 U/L			尿蛋白	(-)
lym	36.0 %	LDH	197 U/L	IgG	5,830 mg/dl	尿糖	(-)
baso	0.9 %	BUN	23 mg/dl	IgA	34 mg/dl	尿ケント体	(-)
eosino	0.4 %	Cr	0.76 mg/dl	IgM	21 mg/dl	尿潜血	(-)
mono	5.6 %	Na	132 mEq/dl			尿白血球	(-)
PLT	34 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.3 mEq/dl	β MG	4.9 μ g/dl		
		Cl	102 mEq/dl			尿 Bense Jonese 蛋白	(-)
		Ca	10.7 mg/dl				
		補正 Ca	11.7 mg/dl				

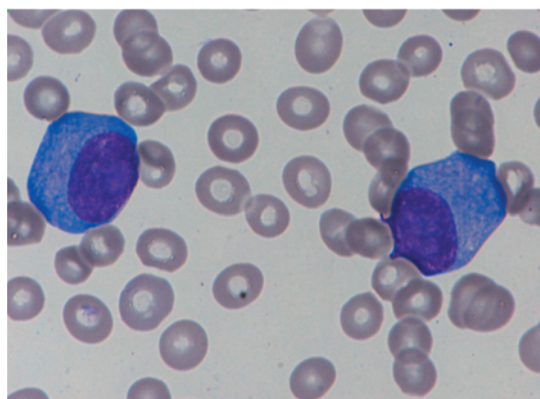


図1-1

骨髓では形質細胞の増加を認める

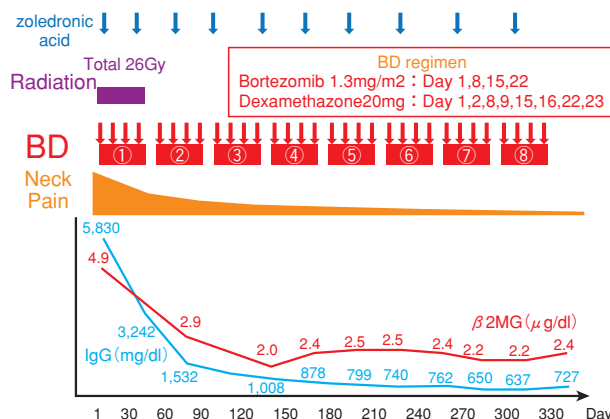


図1-3 症例1 経過図

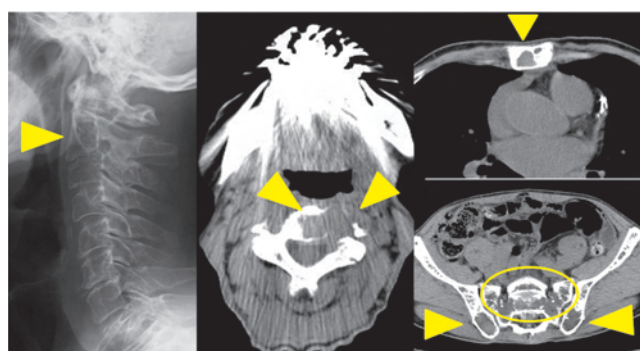


図1-2

左：頸椎 Xp で C3 に溶骨性病変病変を認める
中央・右：CT では C3、胸骨、骨盤に溶骨性変化を認める

診断した。強い疼痛により PS4 の状態であり、ボルテゾミブ週1回投与と放射線療法を併用した治療を行った(図1-3)。頸椎の病変に対して放射線照射を計26

Gy 施行した。BD 療法1コース終了後には疼痛の改善を示した。その後通院にて、治療を継続することが出来、8コースを終了し、PRの状態をたもっている。

症例2

症例：75歳女性

主訴：左上腕痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：来院2週間前から左上腕の疼痛が見られ、2日前から疼痛が増悪し、動かせなくなったため、近医より整形外科へ紹介された。左上腕骨 Xp にて腫瘍性変化を認めた。血清総蛋白が高値であったため多発性骨髄腫を疑われ血液科へ紹介となった。

初診時現症：身長150cm 体重40kg PS：3

意識清明 血圧：134/78mmHg 脈拍：78/分

表2 症例2 検査結果

Hb	8.5 g/dl	AST	16 U/L	TP	13.1 g/dl	尿比重	1.015
WBC	4,410 / μ l	ALT	6 U/L	ALB	2.4 g/dl	尿pH	6.0
neut	84.0 %	ALP	178 U/L			尿蛋白	(-)
lym	8.0 %	LDH	158 U/L	IgG	511 mg/dl	尿糖	(-)
baso	0.0 %	BUN	18 mg/dl	IgA	3,388 mg/dl	尿ケント体	(-)
eosino	0.0 %	Cr	0.57 mg/dl	IgM	33 mg/dl	尿潜血	(-)
mono	6.0 %	Na	139 mEq/dl			尿白血球	(-)
PLT	17.0 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.1 mEq/dl	β MG	5.8 μ g/dl		
		Cl	99 mEq/dl			尿 Bense Jonese 蛋白	(-)
		Ca	11.1 mg/dl				
		補正 Ca	12.7 mg/dl				

呼吸音：清，ラ音なし 腹部：平坦，軟，圧痛なし
 左上腕の外側は腫脹し熱感，強い自発痛，圧痛あり
 食事摂取不良，衰弱の傾向あり

検査所見：血液検査では，Hb 8.5g/dlの貧血，血清
 総蛋白13.1g/dl，血清Ca（補正）12.7mg/dl，IgA
 3,388mg/dlと高値を認めた（表2）．免疫電気泳動
 ではIgA- λ モノクローナルIgを認めた．骨髄では核
 小体を持つものや2核のものを含む形質細胞を56.5%
 認めた（図2-1）．フローサイトメトリーでは未熟型
 の表面形態を示し，染色体は46XYであった．

画像所見：左上腕骨 Xp，CT 写真で左上腕骨に骨破壊
 像，融解像を認めた（図2-2左）．骨シンチ（Tc-99
 mHMDP）では左上腕骨以外の肋骨などに集積を認め
 た（図2-2右）．

臨床経過：IgA- λ 骨髄腫の病期ⅢA（D，S）ISSⅢと
 診断した．左上腕部は装具の固定により保護した．ま
 ずは，低栄養，高Ca血症に対する治療を進めた．全
 身状態の改善後に，左上腕に放射線照射を行いながら
 BD療法を施行した（図2-3）．1コース後には疼痛

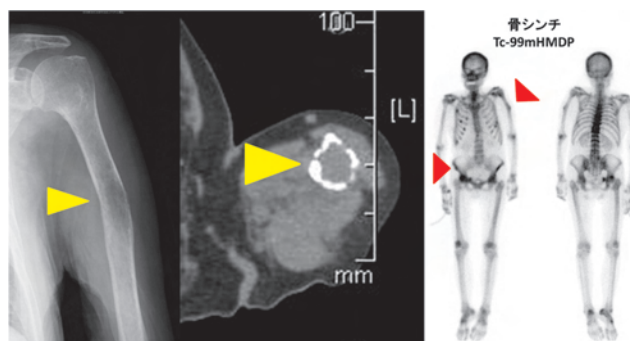


図2-2

左・中央：Xp・CTで左上腕骨に腫瘍性病変を認める
 右：骨シンチ（Tc-99mHMDP）で左上腕骨，肋骨，右大
 腿骨に集積を認める

の改善及び，血清IgA値の低下が見られ，2コース
 後には貧血の改善が見られた．本症例は衰弱や四肢の
 筋力低下，左上肢の運動障害も強かった症例であり，

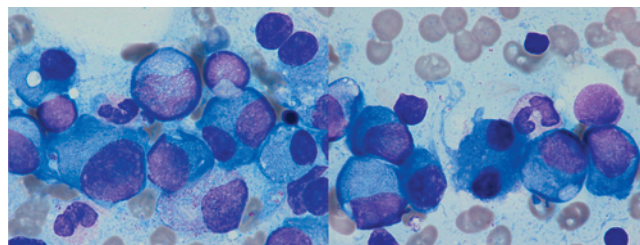


図2-1

骨髄では小型から中型の核小体を有する形質細胞の増殖
 を認める

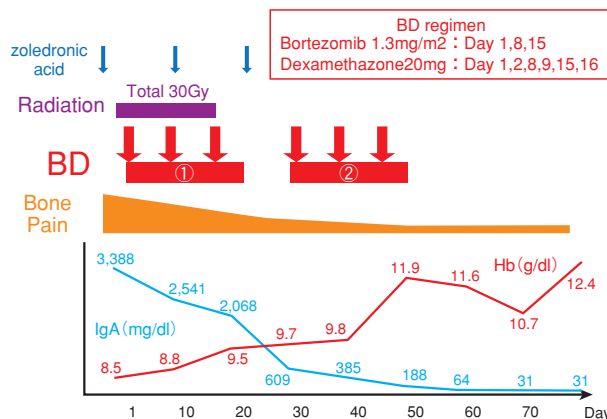


図2-3 症例2 経過図

リハビリテーションの継続のため転院となった。

考 察

骨髄腫は高齢者に多い疾患であり，加齢による臓器機能低下も加わることで，臨床症状が強く出現する場合も報告されている^{2),3)}。初診時の主訴でもっとも頻度が高いのは溶骨性変化による骨痛で，腰部，背部，胸部，四肢などに持続性の疼痛が出現する⁴⁾。また，日本骨髄腫患者の会のアンケート結果では約半数の患者が骨の痛みや骨折を「困っている症状」，「QOLを最も下げている症状」としてあげている⁵⁾。従って，初発の高齢患者の場合，骨病変による痛みや運動障害のためにADLが低下し，全身状態（PS）の不良な状態で受診される場合がしばしば経験される。

このような場合は，化学療法による副作用で更なる状態悪化の危険性も高く，化学療法を施行できない場合も認められた。しかし，今回の症例では，補液や，骨病変に対する放射線療法，装具装着などの支持療法を進めながら，化学療法を施行でき，骨痛の軽減など全身状態の改善を認めた。末梢神経障害や血小板減少を認めなかった。従って治療に伴う副作用を軽減できるBD療法週1回投与法は安全で有用性の高い治療法であると考えられた。

また，ボルテゾミブは皮下投与法による非劣性も確認されている⁶⁾。また，静脈投与と比較し皮下注射が末梢神経障害の頻度が低かったと報告されている⁶⁾。2012年12月より日本でも皮下注射が保険承認さ

れた。今後，高齢の患者に対し，より一層用いやすく，継続しやすい治療と考えられる。

文 献

- 1) Brinchen S, Larocca A, Rossi D, et al: Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745-53
- 2) Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpasi S, et al: Multiple Myeloma in octogenarians: Clinical features and outcome in the novel agent era. *Eur J Haematol* 2012; 89: 10-5
- 3) Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al: Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1599-605
- 4) 日本骨髄腫学会編「多発性骨髄腫の診療指針第3版」，東京：文光堂 2012；p1
- 5) 日本骨髄腫患者の会：多発性骨髄腫の骨病変に対するアンケート調査結果。会報誌「がんばりまっしょい」 2009；10：5-8
- 6) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-40

Efficacy of weekly bortezomib-dexamethasone therapy as the initial treatment for multiple myeloma with bone lesions in elderly patients

Shinichiro TSUJI, Hirohumi BEKKU, Naoko ISHIBASHI,
Tomoko HARA, Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Bortezomib is a novel, effective agent for multiple myeloma; however, its administration in elderly patients remains controversial owing to adverse effects such as peripheral neuropathy when administered twice a week. Herein, we report 2 cases of myeloma with bone lesions in elderly patients that was treated with once-a-week bortezomib-dexamethasone therapy (weekly BD). Case 1 involved a 78-year-old man in a bedridden state with neck pain because of an osteolytic lesion in the cervical spine. Laboratory tests revealed: Hb, 10.9 g/dL; serum Ca, 11.7 mg/dL; IgG, 5,830 mg/dL; Alb, 3.0 g/dL; β 2MG, 4.9 μ g/mL. He was given a diagnosis of IgG- κ myeloma of clinical stage II A (D&S) and ISS II. We initiated weekly BD therapy in combination with field irradiation under supportive therapy. After the completion of 1 course, the patient reported diminished neck pain and ADL recovery. Thereafter, chemotherapy was continued on an outpatient basis. Case 2 involved a 75-year-old woman with multiple bone lesions, including a notable osteolytic tumor in the upper part of the left arm. Laboratory tests revealed: Hb, 8.5 g/dL; serum Ca, 12.7 mg/dL; IgA, 3,300 mg/dL; Alb, 2.4 g/dL; β 2MG, 5.8 μ g/mL. She was given a diagnosis of IgA- λ myeloma of clinical stage III A (D&S) and ISS III. She received radiation therapy to the upper arm under fixation. After 2 courses of weekly BD therapy, the bone pain disappeared; the patient underwent an osteosynthesis operation and was transferred to another hospital for rehabilitation. We suggest that weekly BD therapy is useful and safe as the initial treatment for multiple myeloma with bone lesions in elderly patients.

Key words: myeloma, bortezomib, bone lesion

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:112–116, 2014
