

多発性骨髄腫に対する 人參養榮湯の免疫治療学的効果

関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作

和文キーワード 多発性骨髄腫、人參養榮湯、MP療法、バイオマーカー、NK活性

はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、形質細胞の異常を基礎とする難治性の造血器腫瘍である¹⁾。MMの症状は様々であり、M蛋白の出現や腰痛症などの骨病変を特徴としている。MMは高齢者で発症しやすく、高齢化が進むわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾン(MP)療法が主流であるが、早期に治療を行っても再発をきたす症例が多いという問題点を抱えている²⁾。近年、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブなどの新たな治療法が開発され、治療成績の向上が見られつつある^{3, 4)}。しかし、抗がん剤治療に伴う副作用の発現や治療抵抗性の症例は相変わらず多数認められており、さらなる新規治療戦略が必要と考えられている。MMではその病態にサイトカインや成長因子など複数の要因が関与しており、また止血凝固系の異常も伴っていることから血管系の合併症が臨床問題となることも多い^{5, 6)}。

人參養榮湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり⁷⁾、病後の体力低下、全身倦怠感、食欲不振、手足の冷え、貧血、さらに免疫誘導、炎症予防等に有用である⁷⁻⁹⁾。しかしながら、これまでMMに関しての有用性を示した報告はほとんどみられなかった。本稿では、MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養榮湯を用いた新規治療法¹⁰⁾について紹介したい。

対象および方法

対象症例は、2010年～2013年に関西医科大学血液腫瘍内科を受診した47例のMM症例であり、健常人30例を対照コントロールとした。47例のうちIRBを通過した31症例を、3群(①MP群：8例、②MP+人參養榮湯群：12例、③人參養榮湯群：11例)に振り分けて検討を行なった。MPは、メルファラン(0.18mg/kgを4日間)とプレド

ニゾン(2mg/kgを4日間)、人參養榮湯は5g/dayを投与した。

バイオマーカーの測定：止血凝固系マーカー(血小板マイクロパーティクル；PDMP¹¹⁾、プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター；PAI-1)、サイトカイン・ケモカイン(IL-6、TNF α 、RANTES、MCP-1)、血管内皮障害マーカー(sEセレクトリン、sVCAM-1)、成長因子(アングリオポエチン2；Ang-2、VEGF)の各バイオマーカーをELISA法により測定した。統計解析はStatFlex(ver.6)を用いて行った。

結果

RANTES、sVCAM-1、sEセレクトリン、Ang-2、VEGF、PAI-1、PDMPの7種類のバイオマーカーは、いずれもコントロールに比較してMMで有意に増加していた(データは省略)。表1は、MP療法の治療前後におけるマーカーの変化を示している。RANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPは6ヵ月後で有意な改善が認められ、人

表1 MP療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	4.63 \pm 7.30	6.09 \pm 12.0 ^{NS}	6.93 \pm 12.1 ^{NS}
TNF α (pg/mL)	26.1 \pm 19.7	29.5 \pm 18.6 ^{NS}	27.4 \pm 17.1 ^{NS}
MCP-1(pg/mL)	391 \pm 60	377 \pm 59 ^{NS}	385 \pm 38 ^{NS}
RANTES(ng/mL)	83.6 \pm 11.8	81.3 \pm 15.9 ^{NS}	75.3 \pm 8.3 ^{p<0.05}
sVCAM-1(ng/mL)	2,069 \pm 1,605	1,940 \pm 1,201 ^{NS}	1,871 \pm 846 ^{NS}
sE-selectin(ng/mL)	100.5 \pm 23.5	92.8 \pm 16.2 ^{NS}	86.1 \pm 16.8 ^{p<0.05}
Ang-2(pg/mL)	2,022 \pm 989	1,879 \pm 735 ^{NS}	1,831 \pm 784 ^{NS}
VEGF(pg/mL)	557 \pm 336	570 \pm 324 ^{NS}	581 \pm 245 ^{NS}
PAI-1(ng/mL)	38.1 \pm 5.1	33.6 \pm 5.1 ^{NS}	28.5 \pm 6.6 ^{p<0.05}
PDMP(U/mL)	27.6 \pm 6.2	24.6 \pm 7.3 ^{NS}	22.3 \pm 5.2 ^{p<0.05}

n=8

IL-6：インターロイキン6 TNF α ：腫瘍壊死因子 α MCP-1：単球遊走化因子1 RANTES：T細胞表面発現性活性化調節ケモカイン sVCAM-1：可溶性血管細胞接着分子1 sE-selectin：可溶性Eセレクトリン Ang-2：アングリオポエチン2 VEGF：血管性内皮由来成長因子 PAI-1：プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター1 PDMP：血小板由来マイクロパーティクル
3M：治療開始3ヵ月後 6M：治療開始6ヵ月後 p<0.05：vs. 治療前 N.S.：有意差なし
文献¹⁰⁾より改定して引用

参養栄湯では有意差はみられなかった(表2)。MP+人参養栄湯群ではMP群と同様にRANTES、sEセレクチン、PAI-1、PDMPに有意差がみられ、その改善の程度はMP群よりも顕著であった(表3)。さらに、sVCAM-1、Ang-2、VEGFにも有意差が認められた(表3)。治療前後における免疫グロブリンの改善の状態を図1に示す。免疫グロブリンの改善は、MP+人参養栄湯群で著明であった(図1)。また症例の自覚症状の状態は、図2に示すように、人参養栄湯では全身倦怠感の程度が有意に減弱していた。

考 察

MMは多彩な合併症が認められるが、その中には出血傾向や血栓症といった止血凝固系の異常も含まれており、治療成績や予後に影響する^{5, 6)}。MM以外の癌種においても、様々なサイトカインが上昇するような環境下においては、

同様の傾向がみられることが多い¹²⁾。MMでは多くの場合、モノクローナルな免疫グロブリンの増加が認められ、血流の粘稠度の増加に起因して血流障害が起り、血栓傾向へと進むと考えられる⁶⁾。本研究でも、PAI-1、PDMPといった止血・凝固系のマーカーが、コントロールに比較してMMで有意に増加していた。またこれに関連するものとして、sVCAM-1、sEセレクチン、Ang-2、VEGFといった血管内皮障害マーカーや成長因子もコントロールに比較してMMで有意に増加していた¹³⁾。これらの結果はMMにおける凝固・血管内皮系の異常がMMの病態生理において重要であることを示唆している。

メルファランは、従来からMMの患者によく用いられており、プレドニゾロンとの併用であるMP療法は標準治療として位置づけられている¹⁴⁾。一方、最近のデータでは、MP単独に比較してMPとレナリドマイドあるいはボルテゾミブの併用がよい成績をあげている^{15, 16)}。移植も増加

表2 人参養栄湯治療前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	2.83±1.7	2.50±1.09 ^{N.S.}	2.75±1.8 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	23.8±14.9	24.1±12.9 ^{N.S.}	23.4±17.5 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	410±52	416±17 ^{N.S.}	400±28 ^{N.S.}
RANTES(ng/mL)	85.3±14.7	83.8±8.8 ^{N.S.}	84.2±9.1 ^{N.S.}
sVCAM-1(ng/mL)	1,402±542	1,370±597 ^{N.S.}	1,329±536 ^{N.S.}
sE-selectin(ng/mL)	97.7±14.0	96.3±11.6 ^{N.S.}	94.4±12.8 ^{N.S.}
Ang-2(pg/mL)	1,842±776	1,861±683 ^{N.S.}	1,817±626 ^{N.S.}
VEGF(pg/mL)	605±317	639±242 ^{N.S.}	641±234 ^{N.S.}
PAI-1(ng/mL)	30.6±9.8	31.8±5.7 ^{N.S.}	31.5±6.4 ^{N.S.}
PDMP(U/mL)	27.1±3.6	24.8±3.7 ^{N.S.}	24.4±3.9 ^{N.S.}

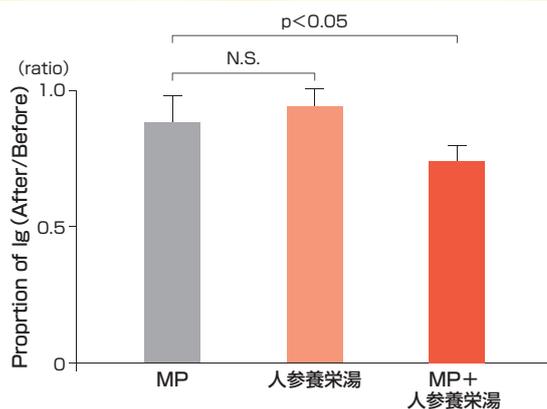
n=11

マーカーの略語解説は表1を参照

3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後 N.S.: 有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

図1 治療前後における免疫グロブリン濃度の変動



ratio: 治療前に対する治療6ヵ月後の免疫グロブリン値の比率
MPと人参養栄湯の併用ではratioの有意な低下が認められる(p<0.05)

文献¹⁰⁾より改定して引用

表3 MPと人参養栄湯併用療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	3.79±4.30	3.08±2.25 ^{N.S.}	2.54±0.64 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	26.5±19.3	24.3±16.2 ^{N.S.}	23.9±17.4 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	433±99	398±88 ^{N.S.}	390±81 ^{N.S.}
RANTES(ng/mL)	110.1±20.1	94.3±17.6 ^{p<0.05}	83.5±12.8 ^{p<0.01}
sVCAM-1(ng/mL)	2,557±1,220	1,780±654 ^{p<0.05}	1,593±686 ^{p<0.01}
sE-selectin(ng/mL)	104.5±19.2	93.1±15.0 ^{p<0.01}	86.8±14.4 ^{p<0.01}
Ang-2(pg/mL)	2,246±800	2,031±712 ^{p<0.05}	1,906±660 ^{p<0.05}
VEGF(pg/mL)	703±187	622±157 ^{p<0.01}	576±146 ^{p<0.01}
PAI-1(ng/mL)	41.3±2.0	29.6±6.0 ^{p<0.001}	23.3±4.1 ^{p<0.001}
PDMP(U/mL)	28.5±3.6	21.0±3.5 ^{p<0.01}	18.1±5.1 ^{p<0.001}

n=12

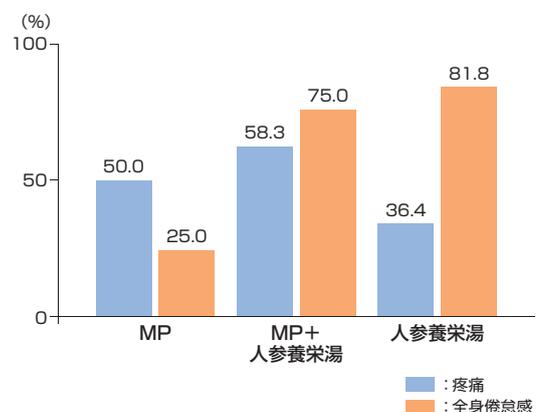
マーカーの略語解説は表1を参照

3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後

p<0.05, p<0.01, p<0.001 vs. 治療前 N.S.: 有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

図2 治療前後における自覚症状の改善度



人参養栄湯を含む治療では全身倦怠感の顕著な改善が認められる

文献¹⁰⁾より改定して引用

しているが、残念ながら年配の患者では、造血幹細胞移植を行うことは困難である¹⁷⁾。したがって、高齢者では現在でもMP療法が代表的な標準治療となると考えられる。今回の検討でRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPはMP療法開始6ヵ月後で有意な改善が認められた。一方、人參養榮湯単独群ではそのような有意差はみられなかった。興味深いことにMP+人參養榮湯群ではMP群と同様にRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPに有意差がみられたが、その改善の程度はMP群よりもさらに顕著であった。加えて、MP単独群では有意差がみられなかったVCAM-1、Ang-2、VEGFに関してもMP+人參養榮湯群では有意差がみられた。これらの結果は、人參養榮湯がMPの効果を増強している可能性を強く示唆している。今回MMに対する特異的な治療効果の指標として、また免疫グロブリンの変動についても検討したが、治療前後における免疫グロブリンの改善がMP+人參養榮湯群で極めて顕著であった。

MP+人參養榮湯群で免疫グロブリンの改善や特殊バイオマーカーの改善が認められた明確なメカニズムについては不明であるが、ひとつの可能性としてはNK細胞の関与が考えられた¹⁸⁾。NK細胞の有効性は、これまでにMM症例においても示されており¹⁹⁾、新規MM治療薬であるレナリドマイドについてもNK活性をあげることが以前に報告されている²⁰⁾。人參養榮湯についてはMMでの報告はな

いものの、これまでに肺がんマウスや健常人あるいは悪性グリオーマ患者でNK活性を上昇させていることが報告されている²¹⁻²³⁾。今回のわれわれの結果は、臨床的なデータとして非常に興味あるものであり、今後動物実験による確認の作業等を続けてみる価値が十分にあるものと考えられた。なお、今回MM患者の自覚症状の改善についても検討を行ったが、人參養榮湯を含むレジメンでは、全身倦怠感の改善が顕著であり、MM以外の病態で過去に報告されている結果と同様であった^{24, 25)}。

まとめ

MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養榮湯を用いた新規治療法について紹介した。人參養榮湯を含むレジメンは、全身倦怠感の低下など自覚症状を顕著に改善するだけでなく、MMの病態に関わる様々なバイオマーカーを有意に改善させた。このことは、今後もさらに増加傾向にある高齢者のMM症例に対しては、今回紹介した治療法が実施する価値がある治療法であることを示唆している。ただ本治療法もけっして確立されたものではないので、効果と安全性に配慮しながら、リスクとベネフィットを考慮した今後のさらなるデータ蓄積が必要であると思われる。

【参考文献】

- 1) Kyle RA et al: Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3 β , TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease in myeloma. *Leukemia* 23(10): 3-9, 2009
- 2) Palumbo A et al: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364(11): 1046-1060, 2011
- 3) San Miguel JF et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359(9): 906-917, 2008
- 4) Fayers PM et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patients data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118(5): 1239-1247, 2011
- 5) Oshima K et al: Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 67(1): 1-5, 2001
- 6) Coppola A et al: Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost* 37(8): 929-945, 2011
- 7) Yonekura K et al: Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 14(1-2): 165-190, 1992
- 8) Harada N et al: Influence of traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on the production of interleukin 6 from peripheral blood mononuclear cells and bone marrow adherent cells. *Int J Immunotherapy* 8(3): 141-145, 1992
- 9) Miura SI et al: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (ninjin-yoei-to) in mice with drug-induced leucopenia against *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Int J Immunotherapy* 8(3): 141-145, 1992
- 10) Nomura S et al: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 11) Nomura S et al: Clinical significance of procoagulant microparticles. *J Intens Care* 3: 2-11, 2015
- 12) Chong BH et al: Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33(4): 435-448, 2007
- 13) Belloni D et al: Angiopoietin-2 in bone marrow milieu promotes multiple myeloma-associated angiogenesis. *Wxp Cell Res* 330(1): 1-12, 2015
- 14) Alexanian R et al: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208(9): 1680-1685, 1969
- 15) Palumbo A et al: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366(19): 1759-1769, 2012
- 16) Petrucci MT et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter, open label phase 1/2 study. *Blood* 119(5): 971-977, 2013
- 17) Martinez-Lopez J et al: Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 118(3): 529-534, 2011
- 18) Ljunggren HG et al: Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nat Rev Immunol* 7(5): 329-339, 2007
- 19) Shi J et al: Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 143(5): 641-653, 2008
- 20) Shortt J et al: Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 32(36): 4191-4202, 2013
- 21) 安富文典 ほか: 人參養榮湯の抗腫瘍効果およびその作用機序の検討. *Biotherapy* 10(5): 729-730, 1996
- 22) Kamei T et al: Response of healthy individuals to ninjin-yoei-to extract-enhancement of natural killer cell activity. *Biotherapy* 26(1): 91-95, 1998
- 23) 高橋 弘 ほか: 副作用軽減を目的とした悪性グリオーマに対する人參養榮湯併用化学療法の基礎的実験. *Biotherapy* 6(3): 382-383, 1992
- 24) 相磯嘉孝 ほか: 糖尿病神経障害に対する人參養榮湯の効果 -新規皮膚赤外線体温計「サーモフォーカス」による検討-. *新薬と臨床* 56(12): 118-122, 2007
- 25) 海堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養榮湯の併用効果の検討. *医学と薬学* 67(3): 445-447, 2012