

MP療法と人參養榮湯の併用により 病勢がコントロールされ最終的に人參養榮湯の 単独投与によって安定している多発性骨髄腫の2例

関西医科大学 内科学第一講座(大阪府) 野村 昌作

多発性骨髄腫(MM)の症状は様々であるが、特に腰痛症などの骨病変を特徴としている。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法が主流であるが、再発をきたす症例も稀ではない。人參養榮湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり、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が、最近著者らは人參養榮湯を用いたMMに対する治療戦略を報告している。本稿では、この治療戦略を実施した症例の中で、特に際立った治療効果を示している2症例について解説する。

Keywords 多発性骨髄腫、人參養榮湯、MP療法、免疫療法、副作用

はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、形質細胞が腫瘍化した難治性の造血器腫瘍である¹⁾。MMの症状は様々であり、貧血や腎障害、あるいは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ている。血液検査では、M蛋白の出現を伴う血清総蛋白(TP)の増加やLDHの上昇、BUN・クレアチニン(CRE)の上昇やカルシウム高値等の異常が認められることが多い。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(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、治療成績の向上がみられつつある^{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、総合的な新規治療戦略が必要と考えられている。

人參養榮湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり⁵⁾、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⁶⁻⁷⁾。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が、最近著者らは人參養榮湯を用いたMMに対する治療戦略を報告している^{8, 9)}。本稿では、この治療戦略を実施した症例の中で、特に際立った治療効果を示している2症例について紹介したい。

症例 1

【患者】 79歳、男性

【主訴】 腰痛

【既往歴】 48歳時に高血圧症

【家族歴】 特記すべきことはない

【現病歴】 20xx年3月、腰痛を主訴として近医を受診。胸腹部レントゲン検査では目立った異常は認められなかったが、血液検査にて総蛋白の高値がみられ、精査目的にて当院血液腫瘍内科紹介となった。

【当科初診時現症】 身長162cm、体重55.3kg、血圧145/78mmHg、脈拍78/分・整、体温36.5℃。表在リンパ節は触知せず、心雑音・肺野ラ音も聴取されなかった。

【初診時検査所見】 白血球数は $3,600/\mu\text{L}$ であり、分類には異常を認めなかった。赤血球数は $262 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン(Hb) 8.7g/dLと貧血が認められたが、血小板数は $23.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ と正常であった。生化学検査では、BUN 24mg/dL、CRE 1.04mg/dL、eGFR 53と軽度の腎機能の異常が認められた。LDHと肝機能は正常であったが、TPは9.6g/dLと上昇し、免疫グロブリンでは、IgG 4,866mg/dLと著明高値であった。骨髓検査では異型形質細胞の増加が認められ、最終的にIgG型骨髄腫と診断された。

【治療経過(図1：次頁参照)】 診断後ただちにMP療法と人參養榮湯の併用療法を開始した。MP療法は、1回/月のペースで合計10回実施し、人參養榮湯は、2回/日の経口投与を毎日実施した。治療開始後、IgGの有意な低下とHbの改善が経時的に認められた。併用療法は10ヵ月間実

施した後にMP療法を中止し、その後は人参養栄湯の単独投与のみを継続した。腰痛は、併用療法開始後劇的に改善し、4ヵ月後の時点でほぼ消失した。現在、初診から1年半経過しているが、IgG、Hb、腎機能ともに正常であり、また自覚症状も全く認めない状態で外来にて経過観察中である。

症例 2

【患者】 60歳、女性

【主訴】 全身倦怠感

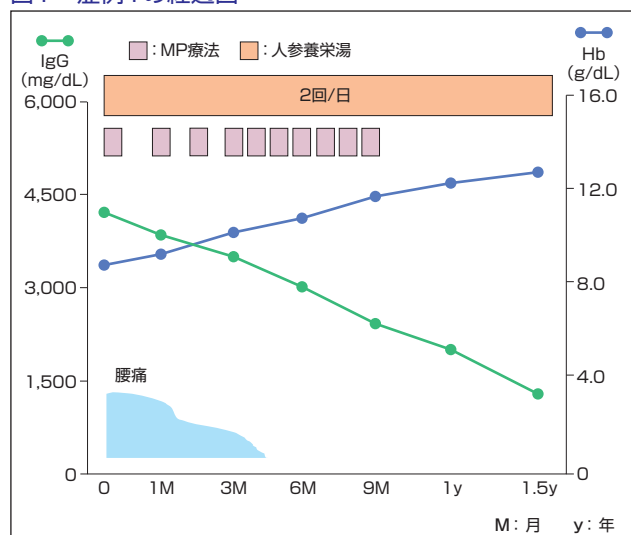
【既往歴および家族歴】 特記すべきことはない

【現病歴】 20xx年1月、全身倦怠感を主訴として近医を受診。血液検査にて総蛋白の高値がみられ、精査目的にて当院血液腫瘍内科紹介となった。

【当科初診時現症】 身長153cm、体重58.2kg、血圧140/84mmHg、脈拍78/分・整、体温36.2℃。表在リンパ節は触知せず、心雑音・肺野ラ音も聴取されなかった。

【初診時検査所見】 白血球数は4,800/ μ Lであり、分類には異常を認めなかった。赤血球数は360×10⁴/ μ L、Hb 10.7g/dLと軽度の貧血が認められたが、血小板数は14.4×10⁴/ μ Lと正常であった。生化学検査では、腎機能と肝機能は正常であったが、TPは9.2g/dLと上昇し、免疫グロブリンでは、IgM 4,049mg/dLと著明高値であった。また、可溶性インターロイキン(IL)-2レセプター(sIL-2R)が、1,483U/mLと高値を示していた。骨髓検査では異型形質細胞の増加が認められ、最終的にIgM型骨髓腫と診断された。

図1 症例1の経過図

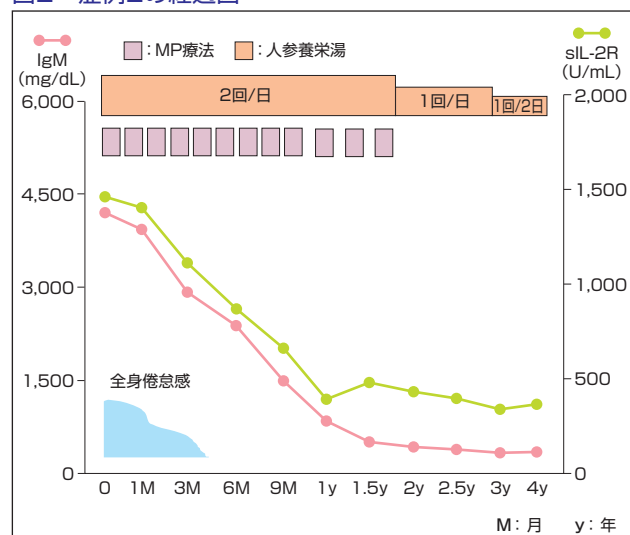


【治療経過(図2)】 確定診断後、MP療法と人参養栄湯の併用療法を開始した。MP療法は、1回/月のペースで合計12回実施し、人参養栄湯は、2回/日の経口投与を毎日実施した。治療開始後、IgMとsIL-2Rの有意な低下が経時的に認められた。併用療法は18ヵ月間実施した後にMP療法を中止し、その後は人参養栄湯の単独投与のみを継続した。全身倦怠感は、併用療法開始後早期から改善が認められ、3ヵ月後の時点でほぼ消失した。人参養栄湯は、18ヵ月目より減量し、最終的には1回/2日の投与を継続している。現在、初診から4年経過しているが、IgM、sIL-2Rともに正常であり、また自覚症状も全く認めない状態で外来にて経過観察中である。

考 察

MP療法は、MMの患者に対して従来からよく用いられている標準的な治療法である¹⁰⁾。MP療法は外来でも容易に実施でき、ある程度の治療効果も期待できる。一方、近年開発された新規MM治療薬であるレナリドマイドやボルテゾミブは、従来のMP療法を大きく上回る治療効果を示している^{3, 4)}。また、一部の症例では造血幹細胞移植も実施されており、MM全体の治療成績は大きく改善されつつある¹¹⁾。しかしながら、移植や新規MM治療薬は、副作用や適応年齢の問題で実施できない症例もあり、そのようなケースにはMP療法が重要な選択肢となる。最近、われわれが報告したMPと人参養栄湯の併用療法は、異常免疫グロブリンや腰痛等の自覚症状に関して、MP単独療法に比

図2 症例2の経過図



較して顕著な改善傾向を示した^{8, 9)}。今回提示した2症例は、それらの中でも特に際立った治療効果を示している。

症例1はIgG型のMMであり、貧血の合併が著明であったが、併用療法開始後いずれも顕著に改善を示している。一方、症例2はIgM型のMMであり、sIL-2Rの上昇を認めていたが、この症例も併用療法開始後に、異常IgMとsIL-2Rの上昇が顕著に改善された。これら血液データの改善に加えて、2例ともに治療前に認められていた自覚症状(症例1は腰痛・症例2は全身倦怠感)が、治療後早期に著明な改善を呈したことも、併用療法の効果として特筆すべき点である。近年のMM治療法は、抗がん剤のみの使用ではなく、サリドマイドやレナリドマイドのような免疫系の調節薬が治療効果を示しているという特徴が見受けられる⁴⁾。人參養榮湯は、ナチュラル・キラー(NK)活性を上昇させることが報告されており¹²⁾、MM治療におけるNK細胞の有効性を考慮すると¹³⁾、今回の2症例の治療効果の少なくともメカニズムの一つとしてNK細胞の関与が想定されうる。また従来MP療法は、早期に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たが²⁾、今回の2症例はいずれも再発の兆しは認められていない。特に、症例2はMP療法中止後2年以上経過良好を維持しており、MP療法中止後も人參養榮湯の投与を続行したことが、MMの再発を抑えている可能性がある。この点も、本併用療法の利点のひとつと考えられ、今後さらなる検証を加えたいと考えている。

【参考文献】

- 1) BGM Durie et al: Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3 β , TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease in myeloma. *Leukemia* 23: 1913-1919, 2009
- 2) Palumbo A et al: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364: 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: 906-917, 2008
- 4) Fayers PM et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118: 1239-1247, 2011
- 5) 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: 165-190, 1992
- 6) 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: 141-145, 1992
- 7) Miura S et al: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (ninin-yoei-to) in mice with drug-induced leukopenia against *pseudomonas aeruginosa* infection. *Int J Immunotherapy* 14: 1249-1257, 1992
- 8) Nomura S et al: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 9) 野村昌作: 多発性骨髄腫に対する人參養榮湯の免疫治療学的効果 *phil 漢方* 53: 9-11, 2015
- 10) Alexanian R et al: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208: 1680-1685, 1969
- 11) Martinez-Lopez J et al: Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 118: 529-534, 2011
- 12) Kamei T et al: Response of healthy individuals to ninjin-yoei-to extract-enhancement of natural killer cell activity. *Am J Chin Med* 26: 91-95, 1998
- 13) 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: 641-653, 2008