

多発性骨髄腫治療における疲労・倦怠感の改善効果 ～人參養栄湯の一つのポテンシャル～



座長 丸中 良典 先生

(一財) 京都工場保健会 代表理事／
立命館大学 創薬科学研究センター
チェアプロフェッサー

演者 伊藤 量基 先生

関西医科大学 内科学第一講座
主任教授



多発性骨髄腫の治療目標と治療成績

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma : MM) は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリンの増加により特徴づけられる疾患である。近年、悪性リンパ腫の治療成績は向上しているが、MMは現状では治癒が難しいことから¹⁾、われわれは長期病勢のコントロールを目指している。

とは言いながらも、新規治療薬の開発によって治療成績は着実に進化しており、中でも免疫調整薬 (Immunomodulatory drugs : IMiDs) は有効な治療薬として、多くの治療レジメンのバックボンドラッグとして使用されている。

IMiDsの作用と有害事象

IMiDsは直接的な殺腫瘍効果と免疫賦活効果の2つの作用機序を有しており、特にimmune boostersとしての機能を有するという特徴がある。すなわち、液性免疫不全を改善できる能力を有していることから、液性免疫不全が前提にあるMMに対する治療効果の向上が期待できる。また、骨髄腫は免疫の回復により予後が改善することも報告されている²⁾。われわれも、IMiDsがTh2液性免疫応答を増強することを確認している³⁾。

このように、MM治療においてIMiDsの長期にわたる継続使用が基本

となるが、一方で継続治療にともなう有害事象の発現が問題となる。IMiDsの一つであるレナリドミドの有害事象として皮疹はよく知られているが、重篤な全身倦怠感によってレナリドミドの減量・投与中止を余儀なくされることをしばしば経験している (表1)。有害事象の発現および治療の中断などはOS (Overall survival) の不良にもつながることから、そのマネジメントが重要となる。

レナリドミドの倦怠感への対応戦略 —人參養栄湯—

かつてわれわれは、人參養栄湯が骨髄腫治療の中心的な薬剤であったメルファラン (MP療法) の全身倦怠感を改善することを報告していた⁴⁾。そこで、レナリドミドに伴う倦怠感に対しても人參養栄湯に注目し、レナリドミド/デキサメタゾン療法で倦怠感を訴えた36例 (人參養栄湯併用群13例、対照群23例) で検討した⁵⁾。その結果、併用群では大半の症例が改善しており、両群間で有意差が認められ、さらにレナリドミドの投与を中止した症例は人參養

表1 レナリドミドの有害事象

レナリドミドを使用した初発ならびに再発・難治性多発性骨髄腫40例 (2011年1月～2016年9月)

	倦怠感	腎障害	皮疹	血小板減少	赤芽球病	貧血	汎血球減少	気分不良	関節痛	難聴
All grade 発症例数	20	5	10	5	2	1	1	3	1	2
使用中止例数	5	2	3	2	1	0	1	1	1	1

伊藤量基 先生 提供

湯併用群では1例のみであり(表2)、人參養榮湯がレナリドミドの倦怠感を軽減し、継続効果にも有効なポテンシャルを有することを確認した。

症例(76歳 女性、IgA-λ型多発性骨髄腫)を供覧する。レナリドミド10mg+デキサメタゾン20mgで治療を開始し、IgA値の明らかな改善がみられたが倦怠感が強く、レナリドミドの増量は困難であった。IgA値の上昇を機に人參養榮湯の併用を開始したところ、レナリドミドを15mgまで増量でき、それによってIgA値が低下した(図1)。

間葉系幹細胞(MSC)に対する人參養榮湯の効果

人參養榮湯は間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cell: MSC)を介した老化抑制作用を有しており、MSC老化関連遺伝子(p16、p21、IL-6、IGFBP4)の発現を抑制することが報告されている⁶⁾。これらは骨髄腫の病態にも関与

していることから、人參養榮湯は骨髄腫の病態進展に対して抑制的に作用する可能性が考えられる。

さらに骨髄腫ではIL-6が高濃度に発現し骨髄腫細胞の増殖に働き、一方で破骨細胞も活性化し、骨融解も骨髄腫の病態形成に関わっていることから、RANKLを抑制する薬剤も骨髄腫のサポータブドラッグとして用いられている。人參養榮湯は骨粗鬆症患者の骨密度を改善し、さらに合併する貧血を改善することが報告されており^{7, 8)}、骨保護効果を有していることから骨髄腫の病態に対して有効であることが示唆されている。

まとめ -骨髄腫治療における人參養榮湯-

これらの知見から、人參養榮湯はまさに骨髄腫の病態・症状のすべての要素を抑制できるポテンシャルを有する薬剤であると考えられる(図2)。

IMiDsはMMの中心的な治療薬だが、倦怠感などの有害事象を適切にマネジメントすることが治療継続には重要であり、人參養榮湯はその点でも有用な薬剤である。

表2 レナリドミドの倦怠感に対する人參養榮湯の効果

治療期間中の倦怠感の重症度軽減の頻度

	疲労の重症度の改善	疲労の重症度の非改善	p値
人參養榮湯投与群(n=13)	12	1	p=0.008
対照群(n=23)	11	12	

Fisher's exact test

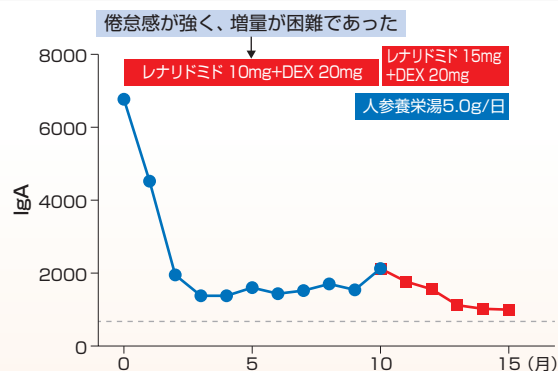
レナリドミド/デキサメタゾン療法の継続

	治療継続	治療中止	p値
人參養榮湯投与群(n=13)	12	1	p=0.076
対照群(n=23)	15	8	

Fisher's exact test

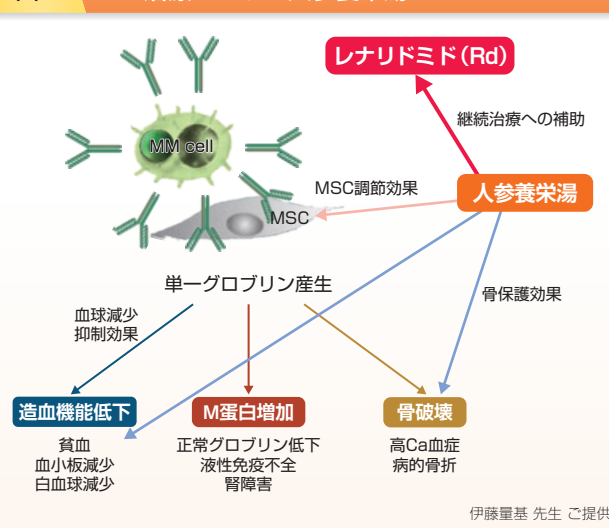
Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018.00072. eCollection 2018 (作表)

図1 症例 76歳 女性、IgA-λ型多発性骨髄腫



伊藤量基 先生 提供

図2 MM治療における人參養榮湯



伊藤量基 先生 提供

【参考文献】

- 1) Ravi P, et al.: Blood Cancer J 8: 26, 2018
- 2) Arana P, et al.: Blood 126: 721, 2015
- 3) Ito T, et al.: Blood 4: 3572-3585, 2020
- 4) Nomura S, et al.: Current Trends in Immunol 15: 19-27, 2014
- 5) Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018.00072. eCollection 2018
- 6) 隠岐勝幸 ほか: phil漢方 84: 18-21, 2021
- 7) 西口雅彦: 日本サルコペニア・フレイル学会誌 5: 146-153, 2021
- 8) 林 天明: phil漢方 60: 22-23, 2016