

脆弱な高齢骨髄腫患者に最適な治療を提供するために考慮すべきこと

半田 寛¹

近年、新規薬剤を含む治療法の改善により、多発性骨髄腫患者の生存期間は年単位で延長してきているが、高齢者の予後は十分に延長したとは言えない。本稿では高齢骨髄腫に最適な治療を提供するために考慮すべき点について考察する。年間新たに発症する骨髄腫患者の26%が65歳から74歳、37%は75歳以上であり、高齢者の疾患であることは明らかである。高齢者は若年者にと比べて多様であり、暦年齢と生物学的年齢との間にギャップが存在する。European Myeloma Networkではcomorbidity, disability, frailtyなどを総合したvulnerabilityに基づき治療薬や使用量を選択することを提案している。高齢者でもCRに到達により全生存期間の延長が見られ、新規薬剤を組み込んだ治療により全生存期間は延長する。しかし高齢者では臓器機能が低下しているので治療薬を適切に減量する必要がある。骨髄腫患者の治療前QOLスコアは低く、化学療法によってQOLが改善することも判明しているが、新規薬剤の種類によってはQOLスコアが一時的に悪化することも認められているので注意が必要である。

Key words: multiple myeloma, treatment elderly, novel agent, vulnerable, QOL

1. はじめに

近年、自己造血幹細胞移植併用大量化学療法、プロテアソーム阻害薬やIMiDsなどの新規薬剤の登場により、多発性骨髄腫の治療は大きく変わりつつある。治療はいまだに得られないものの、骨髄腫患者の生存期間、特に若年発症の骨髄腫においては年単位で延長してきている¹⁻³⁾(Figure 1)。しかし65歳以上のいわゆる移植非適応患者の生命予後は移植適応患者と比較すると十分に延長したとは言えず、特に70歳以上では近年も生存期間の延長は見られていない^{4,12)}。その理由として、臓器機能の低下、活動性の低下など高齢者固有の状況と、年齢が高いというだけで過小治療されている場合もあり、対応しきれていない医療状況が挙げられる。骨髄腫を含む多くのがんの臨床試験においてVulnerableな高齢患者は試験に参加しておらず、この群の患者の治療研究は十分にはなされていない⁵⁾。しかし、骨髄腫患者は統計が示すように高齢者が中心であり、その治療を研究することは重要で、患者の特性に適合させて行われるテーラーメイド医療、個別化医療が必要である。

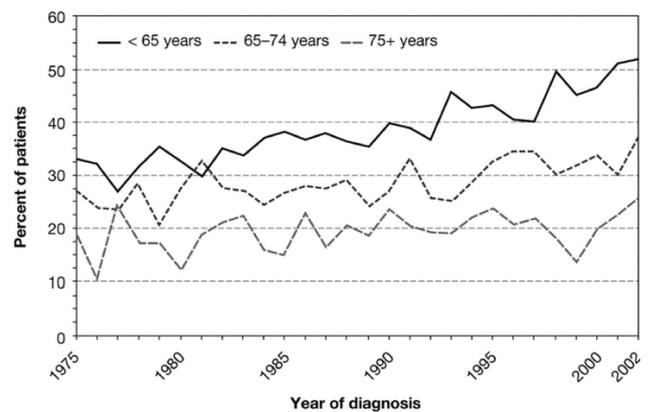


Figure 1 診断された年代と患者年齢に応じた5年相対生存率のグラフ。65歳未満の患者では、1990年以降生存率が大きく上昇しているが、75歳以上の患者では改善が見られない。文献3より。

本稿では、強力な治療の対象とはみなされない高齢者骨髄腫の治療をどのように考えるべきか、適切な治療はどのようなものかについて、QOLなどの患者背景も含めたこれまでの知見に基づき考察してみたい。

2. 骨髄腫は高齢者の疾患である

2003年度の我が国の骨髄腫の10万人当たりの年齢調整罹患率は男性2.4人、女性1.7人である。10歳ごとの年齢階層別罹患率を比較してみると、男女とも30歳代から罹患が認められ、50歳以降5歳刻みで、その前の年齢階層

受付：2013年3月19日、受理：2013年4月22日

¹群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科学

Corresponding author：半田 寛

〒371-0034 前橋市昭和町3-39-15

群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科学

TEL: 027-220-8166, FAX: 027-220-8173

E-mail: hhanda@health.gunma-u.ac.jp

多発性骨髄腫の年齢別罹患率

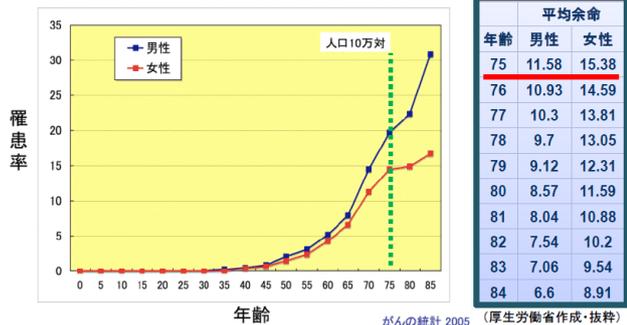


Figure 2 我が国における骨髄腫の年齢別人口10万人当たりの相対罹患率(2005年)。50歳を超えるあたりから増加し始め85歳に至るまで増加し続ける。75歳では男性で10万人中20人、女性で10万人中15人に達する。平成22年(2010年)簡易生命表。75歳の男性の平均余命は11.58年、女性のそれは15.38年、84歳まで生存した男性の平均余命は6.6年、女性のそれは8.91年。

より50%前後増加し、高齢ほど推定罹患率が高くなる。最も高い85歳以上では10万人当たり推定で男性31.6人、女性24.5人であり、諸外国でも多発性骨髄腫の罹患率は加齢により明らかに高くなることが報告されている。

日本骨髄腫研究会(日本骨髄腫学会)に属する施設の多発性骨髄腫患者の初診時年齢中央値は男性65歳、女性67歳であるが⁶⁾、診断年齢は英国の住民登録では中央値73歳であり⁷⁾、現実に発症している年齢は治療を専門とする施設を受診する患者の年齢より高いことが指摘されている。米国SEERのデータベースによると年間新たに発症する骨髄腫の37%が65歳未満、26%が65歳から74歳、37%は75歳以上であり、実に1/3以上の骨髄腫患者は75歳以上の高齢発症である⁸⁾。

多発性骨髄腫による総死亡者数は年々増加しており、2010年度は男性2,074人、女性2,038人、全体では4,112人で、多発性骨髄腫の全がん死亡者数に占める割合は1.15%であった。1975年から10年ごとの年齢階層別死亡者数は高齢階層で増えており、これは高齢人口の増加のためと考えられる。人口の高齢化とともに、骨髄腫患者およびその死亡者数は今後も増加していくことが容易に推測される(Figure 2)。

骨髄腫患者の多くを占める高齢者の治療を考えていくうえで、参考になる指標の一つは、厚生労働省が作成した簡易生命表である。これによると75歳の平均余命は男性で11.58年、女性で15.38年、80歳でも男性で8.57年、女性で11.59年であり(Figure 2)、骨髄腫のような悪性疾患に罹患していなければ、75歳以降の後期高齢者であっても、我々医療者が想像するよりはるかに長く生存できる⁹⁾。したがって、高齢者の骨髄腫をどのように治療するかを考えることは、価値のある課題であると考えられる。

3. 高齢骨髄腫の治療適応と治療法選択を判断するための指標

骨髄腫を含むがんに罹患した高齢者を診療する際に、まず考えることは治療をすべきかどうかである。なぜなら多くの抗がん薬は有害事象を引き起こし、QOLを損ねることが多く、また抗がん薬治療で根治が望めるがんは少ないためである。治療適応を考える際に我々は、患者の病歴、身体状況、精神状況、家庭事情などをトータルに考えて治療の可否を判断するが、多くの場合経験に基づく「勘」に頼って決断を行っている。治療経験豊富な医師であれば、その判断の正確性は増すが、経験の少ない医師にとってはある程度客観的指標があったほうが役立つと考えられる。

高齢者は若年者に比べると多様であり、暦年齢と生物学的年齢との間にギャップが存在する。しばしば経験することとして、見た目が実際の年齢より若く見えたり、あるいは年をとって見えたりするということがある。この見た目は生物学的年齢とある程度相関があると考えられている。この見た目を日常では「勘」に頼っているわけであるが、それを客観的に判断する指標はないだろうか？

一般的に良く使用される指標はECOGのperformance status(PS)である。これは活動性を表すよい指標であるが、あいまいさが多く、患者の持つ身体的な背景を充分には反映していない。Charlson Comorbidity Index¹⁰⁾(Figure 3)もよく使用される。これは患者の身体的状況や臓器機能障害を指標としているが、精神状態や日常生活状況など患者の全般的な活動状況を反映していない。若年者であれば、日常活動状況が治療遂行に与える影響は比較的少ないと思われるが、高齢者においては、日常活動状況は重要な意味をもつ。治療の遂行だけではなく、余命が短い高齢者ではその治療の結果が良好な日常生活に反映されなければ治療行為自体が無意味となるからである。

虚弱性(Frailty)とは、ストレスに対する予備能および抵抗力が低下しており、有害な作用に対する脆弱性を引き起こす生物学的症候群と定義される。虚弱な患者では、がん治療による合併症リスクが高いと考えられ、がん患者が虚弱であるか否かを検討することは有用である。がん患者の虚弱性を判定する指標としてNCCNガイドラインの虚弱性を規定するためのスクリーニング法をしめしている¹¹⁾。虚弱な患者は、意図せぬ体重減少、極度疲労の自己報告、脱力(握力)、歩行速度が遅い、身体活動が低いなどの特徴を示す。NCCNの調査基準の詳細はNCCNガイドライン腫瘍実践ガイドライン2007年第2版 高齢者のがん治療2007 日本語訳：NPO法人日本乳がん情報ネットワーク http://www.jccnb.net/guideline/images/g108_sior.pdfのSAO-Eを参照されたい¹²⁾。

VulnerabilityとはPalumboらEuropean Myeloma Network(EMN)によって十分な治療を施す際に障害となると定義された、Comorbidity(慢性疾患や臓器障害の存在)、Disability(身体的、精神的心理的な障害)、Frailty(運動

- I. Indication
- Assess whether a patient will live long enough to benefit from a specific screening measure or medical intervention
- II. Scoring: Comorbidity Component (Apply 1 point to each unless otherwise noted)
- Myocardial Infarction -Congestive Heart Failure -Peripheral Vascular Disease
 - [Cerebrovascular Disease](#) -[Dementia](#) -[COPD](#) -Connective Tissue Disease -[Peptic Ulcer Disease](#)
 - [Diabetes Mellitus](#) (1 point uncomplicated, 2 points if end-organ damage)
 - Moderate to Severe [Chronic Kidney Disease](#) (2 points)
 - [Hemiplegia](#) (2 points) -[Leukemia](#) (2 points) -Malignant [Lymphoma](#) (2 points)
 - Solid Tumor (2 points, 6 points if metastatic)
 - [Liver](#) Disease (1 point mild, 3 points if moderate to severe) -[AIDS](#) (6 points)
- III. Scoring: Age
- Age <40 years: 0 points -Age 41-50 years: 1 points -Age 51-60 years: 2 points
 - Age 61-70 years: 3 points -Age 71-80 years: 4 points
- IV. Interpretation
- Calculate Charlson Score or Index (i)
 - Add Comorbidity score to age score
 - Total denoted as 'i' below
 - Calculate Charlson Probability (10 year mortality)
 - Calculate $Y = e^{(i * 0.9)}$
 - Calculate $Z = 0.983^Y$
 - where Z is the 10 year survival

Figure 3 Charlson Comorbidity Index。掲載されている疾患ごとにポイントを加算し、Comorbidityを算定する。文献10より。

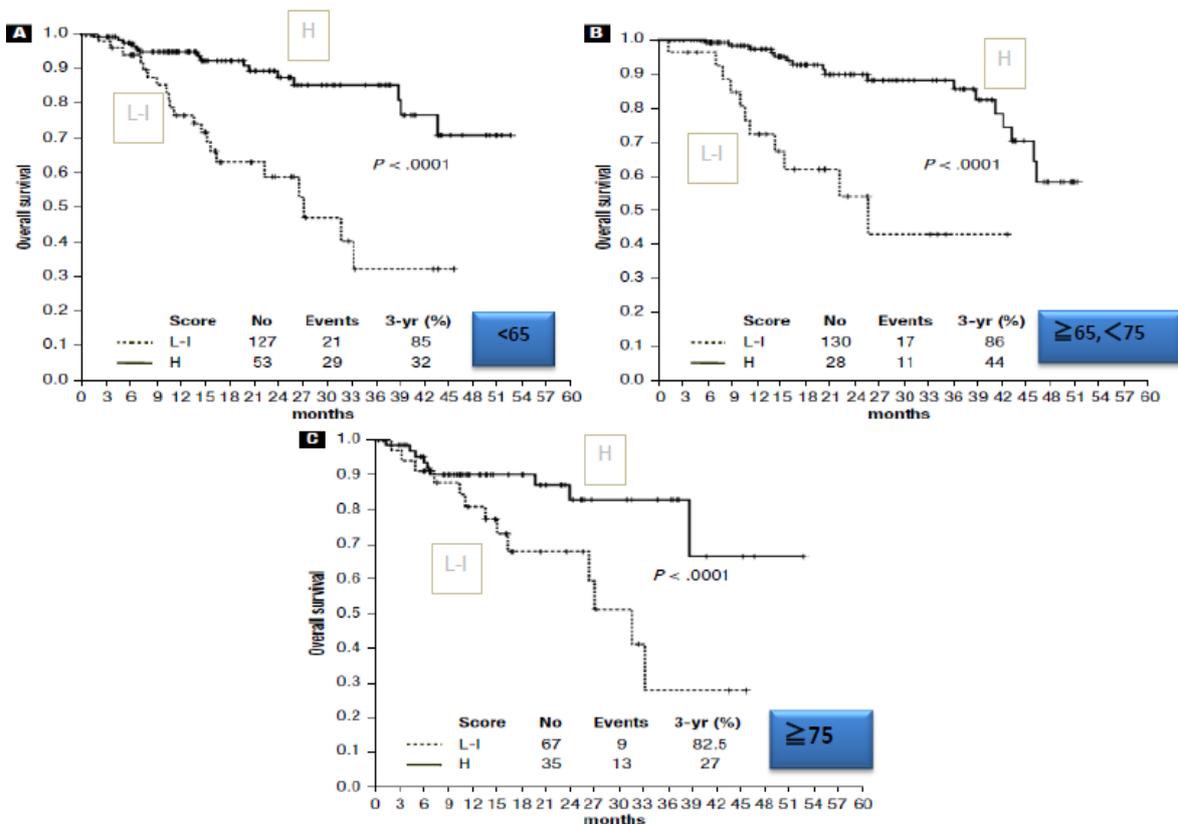


Figure 4 Vulnerability Score としての全生存率。Vulnerability Score (VS) High (H) Versus Low to Intermediate Risk (L-I) Groups in Patients < 65 Years Old (A), < 75 Years Old (B), and > 75 Years Old (C)。年齢層に関わらず Vulnerability Score が低いと有意に生存率が高い。文献14より。

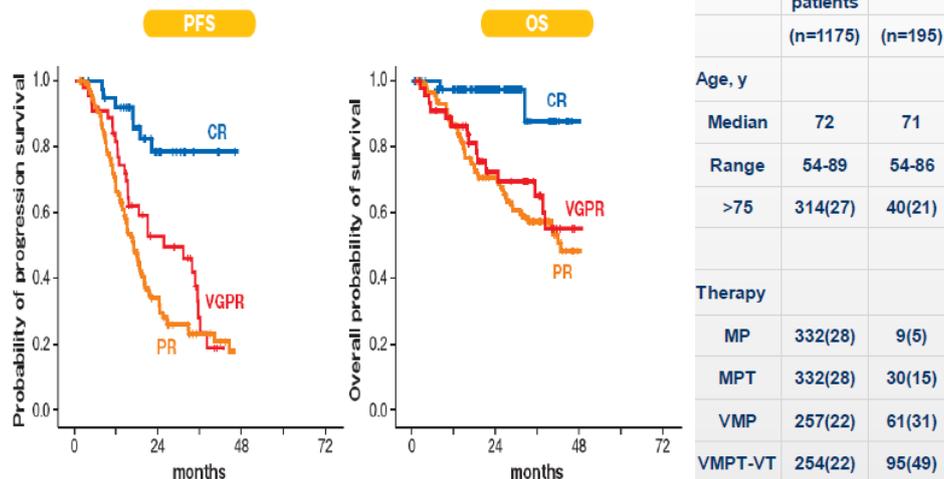


Figure 5 完全奏効 (CR) は無増悪生存 (PFS) と全生存 (OS) の両方に寄与する。CR に達した患者の生存は有意に良いことが、臨床試験に登録された患者のメタ解析において有意に良いことが示された。

能低下、倦怠、活動性低下)の複合指標のことである¹³⁾。Comorbidity は Charlson Comorbidity Index を使用している。Disability には身体的なものや精神的心理的なものがあり、日常活動においてどれだけ他人に依存するかを規定するものである。Frailty は Very fit から Severely frail まで5段階に分けられ、我が国の要介護度指標に類似している。Disability と Frailty は重なっている部分が多く、また Comorbidity が存在すれば当然 Disability が高くなるので、これら3つの要素は互いに影響し合っている。

Vulnerability が実際に予後予測に役立つかどうかを、臨床試験ではなく実臨床を後方視的に解析したのが、Offidani らの報告である (Figure 4)¹⁴⁾。Offidani らは EMN の Vulnerability をスコア化するにあたって、年齢75歳以上、PS2以上 (WHO)、腎機能障害あり (Cr > 2 mg/dl)、体軸を形成する骨の骨折、血球減少 (好中球数 < 1000/μl、血小板数 < 10万/μl、ヘモグロビン < 9 g/dl)、CCIに基づく Comorbidity を4グループに分けたもの (スコア0 (0ポイント)、スコア1 (1-2ポイント)、スコア2 (3-4ポイント)、スコア3 (5ポイント以上)) を、Vulnerability スコア (VS) を形成するポイントとして抽出した。VS は Low (0ポイント: 上記のいずれも存在しない)、Intermediate (1ポイント)、High (2ポイント以上) に分類され、このうち High に分類される患者の全生存期間 (OS) が Low および Intermediate に分類される患者のそれより有意に不良となっていた。75歳以上の患者のみで解析しても High に分類される患者の OS は有意に不良であり、これを裏返すと、75歳以上の高齢患者であっても VS が Intermediate の患者は治療を適切に行うことによって OS の延長が得られることを意味している。

4. 高齢者骨髄腫の治療のポイント

高齢者骨髄腫の治療のポイントとしては以下のものがあげられる。

- I. 生存期間の延長が望める治療
- II. 副作用が少なく忍容性の高い治療
- III. QOL を損ねない治療
- IV. 経済的負担の少ない治療

I. 生存期間の延長が望める治療

高齢者にも治療効果の高い新規薬剤を使用した治療法を行うべきであろうか? それともこれらの薬剤の毒性を考慮し、これまで通り MP 療法などの比較的マイルドな治療にとどめるべきであろうか?

臨床試験では多くの多施設共同第Ⅲ相臨床試験はその一時評価項目に無増悪期間 (PFS) を使用しており、新規薬剤を組み込んだ治療法は確かに PFS においては、化学療法のみ治療法より優れていることが示されている。しかし同時に治療による有害事象も増加しており、QOL なども考慮すると、PFS の延長だけをもって優れた治療法であり高齢者にも使用するべきであるとは言い切れない。高齢者がメリットを享受するためには PFS の延長だけでは不十分で、OS の延長が最低限必要と思われる。

65歳以上をすべてひとくくりにした VISTA 試験では、OS についても新規薬剤ボルテゾミブを組み込んだ VMP 療法が MP 療法を凌駕することが明らかであり、65歳以上の移植非適応患者でもある年齢までは、新規薬剤を組み込んだ治療が生存に寄与することを示している^{15,16)}。

Gay らの MP, MPT, VMP, VMPT-VT 療法の臨床試験に参加した骨髄腫患者のメタ解析によって、Complete response (CR) を達成できれば生存期間が延長することが判明した (Figure 5)¹⁷⁾。この結果は骨髄腫治療においては

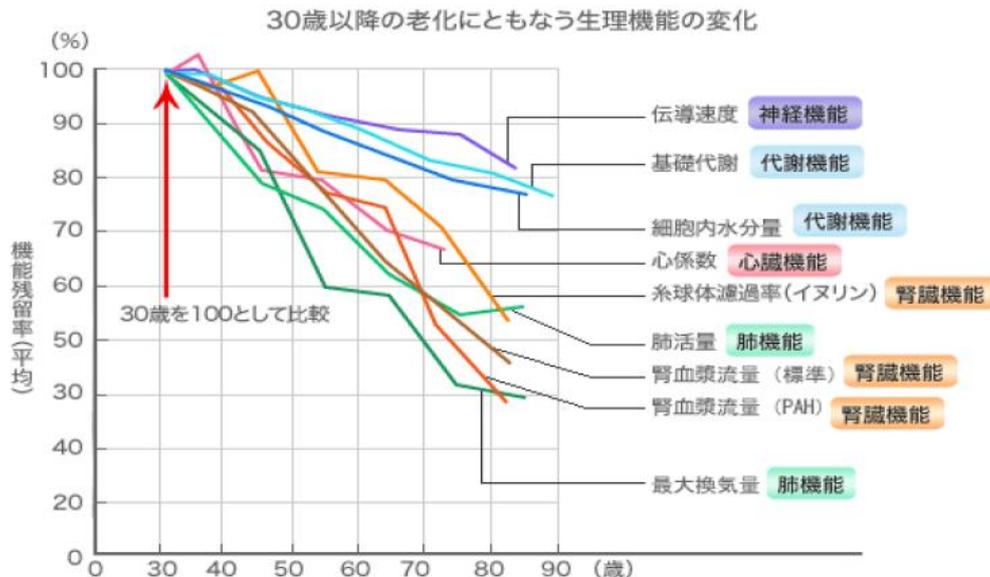


Figure 6 30歳以降の老化に伴う生理機能の低下を、30歳を100として表したグラフ。神経機能、代謝機能はゆっくり低下するが、肺機能、腎機能などは50歳以降急速に低下する。

CRの達成がOSの重要代替マーカーであることを示しており、より強力な治療でCR達成を目指すべきであるとする考えを補強する証拠とも言える。そのサブ解析で75歳以上であってもCRを達成できると生存期間が延長することが示され、CR患者では3年生存率は88%に達していた。しかしこの解析では、CRに到達できた患者が治療反応性の良い骨髄腫を持つ患者であったか、また強力な治療に耐えられる患者であったため、結果として生存率がよかったとも考えられるためこの結果だけから高齢者に対してもCRを目指す強力な治療を行うべきとは結論付けられない。

75歳以上の高齢者だけを対象とした臨床試験は非常に少ないが、そのうちのMP対MPT療法のランダム化比較試験IFM01-01試験の結果では、75歳以上の患者であってもMPT療法を割り付けられた患者のPFS、OSともにMP療法を割り付けられた患者より有意差を持って優れていたことが示された¹⁸⁻²¹⁾。この結果からは高齢者においても、新規薬剤を組み合わせる程度強力な治療を行うことの合理性が得られる。

1999年から2008年にかけて、Mayo Clinicで治療された122人の骨髄腫患者の後方視的解析では、高齢者であっても新規薬剤を組み合わせる治療(Rd, Td, MPR, MPT, CRd, Bor)を行うとMP療法などの従前の標準化学療法ではほとんど得られなかった深い奏効、CRが得られることが示されている²²⁾。さらにこの報告によると、OSに影響を与えているのは、PSと新規薬剤の使用であり、多変量解析ではPSのみが有意となっていた。

この結果は、高齢者骨髄腫治療の別の側面を示している。PSやそれに代表されるHostの状態、すなわち前出のVulnerabilityが予後を予測するという側面で、適切な治療を選択するうえで重要である。前出のOffidaniらの報

告でも、VSがHighではない患者は75歳以上であっても、新規薬剤を含んだある程度強力な治療によって、75歳未満の患者と同等なOS(3年OS 82.5%)が得られており¹⁴⁾、良い状態の患者の場合は暦年齢が高いということのみで治療を減弱する理由にはならないと考えられる。

II. 副作用が少なく忍容性の高い治療

治療の副作用を減らし、忍容性を高く保つためには、人体の老化について知っておかなければならない。ヒトの臓器機能は加齢とともに次第に低下していく。神経伝導速度や基礎代謝、細胞内水分量は同じ速度でゆっくりと低下していき、75歳時には30歳時の80%程度となる。これに比較すると肺活量などの肺機能、糸球体濾過率などの腎機能、心機能は50歳以降比較的急速に低下し、75歳時には30歳時の30%から60%程度まで低下している(Figure 6)。

これらの機能低下は、骨髄腫治療を遂行する上で様々な障害をもたらす。細胞内水分量減少や腎機能低下は薬物の代謝や体内動態、Pharmacodynamics, Pharmacokineticsに影響を与え、ひいては薬剤過量による有害事象をもたらす。また肺機能や心機能低下、神経機能低下は治療に対する忍容性を低下させ、有効な治療を継続することの障害となる。そこで高齢患者では、この加齢による臓器機能低下やPSなどの要素を複合的に考慮して治療法や薬剤用量を決定する必要がある。

前述のIFM01-01試験では、MPT療法においては末梢神経障害(PN)や好中球減少などの有害事象発症割合もそのGradeもMP療法より有意に高いことが報告されている²¹⁾。また、他のグループの比較試験ではOSに関するMPT療法の優位性が示されていない。その理由として、

Table 1 European Myeloma Network (EMN) より提唱された、年齢と Frailty, comorbidity に基づく、薬剤用量調整の表。文献 13 から

Agent	Dose Level 0 No risk factors	Dose Level 1 At least one risk factor	Dose Level 2 At least one risk factor plus occurrence of grand 3-4 non-hematologic AE
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22/4wks	20 mg/d d 1,8,15,22/4wks	10 mg/d d 1,8,15,22/4wks
Melphalan	0.25 mg/kg or 9mg/m ² d 1-4/4-6wks	0.18 mg/kg or 7.5mg/m ² d 1-4/4-6wks	0.13 mg/kg or 5mg/m ² d 1-4/4-6wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	100 mg/qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21/4wks	15 mg/d d 1-21/4wks	10 mg/d d 1-21/4wks
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly d 1,4,8,11/3wks	1.3 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22/5wks	1.0 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22/5wks
Prednisone	60 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod	30 mg/m ² d 1-4 or 25 mg qod	15 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d 1-21/4 wks or 300 mg/m ² /d d 1,8,15 /4 wks	50 mg/d d 1-21 /4 wks or 150 mg/m ² /d d 1,8,15 /4 wks	50 mg qod d 1-21 /4 wks or 75 mg/m ² /d d 1,8,15 /4 wks

<Risk factors>

- Age over 75 years
- Mild, moderate or severe frailty: Patients needing help for household tasks and personal care
- Comorbidities:
 - Cardiac dysfunction
 - Pulmonary dysfunction
 - Hepatic dysfunction
 - Renal dysfunction

MPT 療法の用量が高齢者に調節されておらず、IFM01-01 のそれ (M: 0.2 mg/kg/日, P: 2 mg/kg/日, 1-4 日, T: 100 mg/日) と比較すると多いため (M: 0.25 mg/kg/日, P: 2 mg/kg/日, 1-4 日, T: 400 mg/日など), 早期死亡を含む有害事象による死亡が多く発生したのではないかと推測される¹⁸⁻²⁰⁾。これらの結果は高齢者の治療においては治療薬の用量を適切に減量する必要があり、適切な用量設定をすれば毒性が増すと思われる新規薬剤と抗癌薬の併用治療も可能となること、それによって生存期間を延長できることを示している。

EMN は要素をなるべく簡略化し、1. 年齢 75 歳以上か、2. Frailty (日常生活で人の助けを必要とするか)、3. Comorbidity (心臓、肺、肝臓、腎臓の機能障害があるか) の 3 つを持つか持たないかで、治療用量を決定するモデルを提唱している (Table 1)¹³⁾。この治療用量設定に基づいて治療を行ったほうが明らかに優れているとする試験結果はまだないため、その有用性を確認するための試験が待たれる。

III. QOL を損ねない治療

QOL を損ねない治療が望まれるのは高齢者に限ったことではないが、若年者であれば一時的な QOL の低下は生存の延長との引き換えであれば十分納得が得られるであろう。しかし高齢者の場合、いわゆる寝たきりになってしまうなど著しい QOL の低下はもちろんのこと、たとえ生存期間が延長したとしても、一時的な QOL の低下がその人

生にもたらす不利益はやはり若年者よりは大きいと推測される。

それでは QOL とはなんだろうか? QOL はもちろん主観的なものであるが、我々医療者が QOL を考える際には評価する尺度が必要である。

QOL を測定する尺度には様々なものがあるが、EORTC-QLQ-C30 が頻用される。詳細については、それぞれの論文をあたってもらいたい。EORTC-QLQ-C30 においては、Functioning Score と Symptom Score にわけられた質問があり、Functioning Score には Physical functioning, Role functioning, Emotional functioning, Cognitive functioning, Social functioning, Global health status/QoL が、Symptomatic Score には Fatigue, Nausea/Vomiting, Pain, Dyspnea, Insomnia, Appetite Loss, Constipation, Diarrhea があげられている。QOL 質問については骨髄腫に特化した QLQ-MY24 も存在する (Figure 7)。

骨髄腫患者の QOL に関する Nordic Myeloma Study Group の研究において、患者が診断時においてすでに、痛み、倦怠感などにより、身体機能低下、role functioning の低下、それによって QOL の低下がみられていることが示され、さらにこれらの QOL 指標はすべて治療 (MP 療法あるいは大量化学療法) によって最初の 6 か月間に急速に改善が見られることが示された (Figure 8)²⁴⁾。骨髄腫の場合、治療によって QOL は落ちるのではなくむしろ治療によって改善することが示され、延命だけではなく QOL の観点からも治療を行うほうが良いことが示唆される。

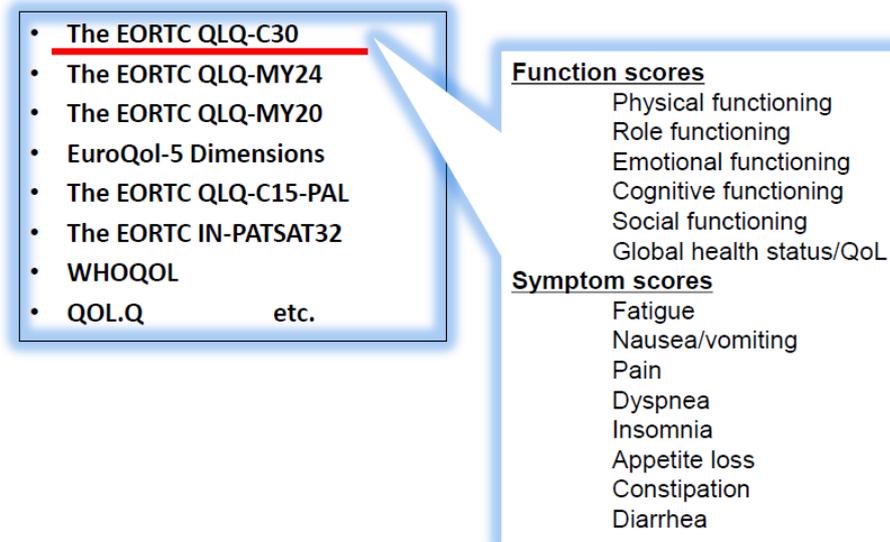


Figure 7 QOL スコアの種類と頻用される EORTC-QLQ30 の指標。

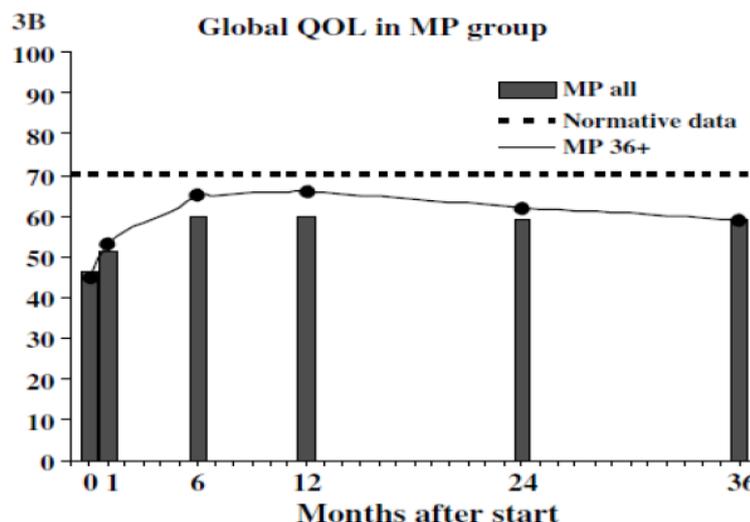


Figure 8 骨髄腫患者の QOL スコアは治療前に低く、化学療法開始 6 か月ほどで改善することを示す図。文献 24 から。

それでは、新規薬剤を使用した場合はどうであろうか？ 65 歳以上の骨髄腫を対象とした HOVON49 試験 (MP 対 MPT 比較試験) では QOL 指標が比較されている。MP 療法群と MPT 療法群で、QOL スコアは共に治療後に改善傾向を示し、paraesthesia を除いて両群間に差は認められなかった。MPT 療法においては 8 か月を超えると paraesthesia が多く認められ、減量や休薬を必要とする症例が多く認められたが、全体の QOL には大きな影響を与えていなかった²⁵⁾。

MP にボルテゾミブを付け加えた VMP 療法と MP 療法を比較した VISTA 試験でも QOL 指標を比較しているが、最初の 4 サイクルの間に VMP 療法群の Physical, Role, Emotional, Social それぞれの functioning score, Fatigue の指標が MP 療法群と比較すると大きく低下し、その結果 QOL

スコアも低下することが示された。5 サイクル以降は次第に追いつき、9 サイクル後は、CR が得られた患者と長期間の奏効が得られた患者で QOL スコアの上昇がみられた²⁶⁾。VMP 療法は治療開始早期には QOL を著しく低下させるが、十分な奏効が得られれば QOL の改善に寄与できることを示している。しかし治療開始早期の著しい QOL の低下には十分注意を払う必要がある。Comorbidity などにより生存期間が短いと予想される患者の場合、VMP 療法を選択することによるデメリットが大きくなることが予想されるからである。

MP 療法にレナリドミドを組み合わせた MPR 療法の試験 MM-010 はどうだったであろうか？レナリドミドによる維持療法を行う MPR-R 療法群の QOL スコア、特に Physical functioning score が 10 サイクル目、16 サイクル

Table 2 治療レジメン1サイクルの保険点数。28日を1サイクルとして算出し、保険点数には支持療法、検査、処置などの費用は含まれていない

治療レジメン		保険点数
MP	M:総56mg、P:総400mg	644
Rd (25mg)	R+Dex weekly	93727
VMP (twice/w)	B+MP	99605
VMP (weekly)	B+MP	66618
BD (twice/w)	B+Dex	109251
MPT	T+MP	19042
TD	T+Dex	25258

MP：メルファラン(6 mg/m²/日) + プレドニゾロン(40 mg/m²/日) 4日間

Rd：レナリドミド(25 mg/日×21日間) + デキサメタゾン(40 mg/週)

VMP (twice/w)：ボルテゾミブ(1.3 mg/m² day 1, 4, 8, 11) + メルファラン(9 mg/m²/日×4日間) + プレドニゾロン(60 mg/m²/日×4日間) 6週間ごと

VMP (weekly)：ボルテゾミブ(1.3 mg/m² day 1, 8, 15, 22) + メルファラン(9 mg/m²/日×4日間) + プレドニゾロン(60 mg/m²/日×4日間) 6週間ごと

BD (twice/w)：ボルテゾミブ(1.3 mg/m²/日 day 1, 4, 8, 11) + デキサメタゾン(20 mg/日 day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)

MPT：メルファラン(6 mg/m²/日) + プレドニゾロン(40 mg/m²/日) 4日間 + サリドマイド(100 mg/日×28日間)

TD：サリドマイド(100 mg/日×28日間) + デキサメタゾン(40 mg/週)

目とサイクルを重ねるとMP療法群より統計学的に有意に改善してくることが示された。MM-010試験ではMPR-R療法のPFS延長は見られるものの、OS延長効果は見られていない。しかし、QOLスコアの上昇は高齢者治療においてはある程度意味を持つものと思われる。つまり、MP療法群で、Progressive diseaseになってからレナリドミドで再治療した場合、OSは追いつくものの、その間の苦痛を除去できないためQOLスコアが落ちてしまうことが示唆されるからである。

IV. 経済的負担の少ない治療

我が国においては一定以上の医療費について高額療養費制度により医療費が減免されるため、患者個人の経済的負担はそれほど多くはない (Table 2)。しかし、新規薬剤は非常に高額であるため、保健医療を大きく圧迫することとなる。保険診療において使用できる薬剤の保険薬価を表に示す。各自で計算し、適切な使用を心掛けていただきたい。

文 献

- 1) Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111: 2516-20.
- 2) Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1993-99.
- 3) Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111: 2521-6.
- 4) Schaapveld M, Visser O, Siesling S, Schaar CG, Zweegman S, Vellenga E. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 160-9.
- 5) Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999; 341: 2061-7.
- 6) 日本骨髄腫学会(編) 多発性骨髄腫の診療指針 第3版. 2012; 2-3.
- 7) Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol*. 2004; 127: 299-304.
- 8) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010.
- 9) 生命表 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/20th/index.htm>
- 10) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47: 1245-51.
- 11) Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 945-50.
- 12) NCCN ガイドライン 腫瘍実践ガイドライン 2007年第2版 高齢者のがん治療 2007 日本語訳: NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク http://www.jccnb.net/guideline/images/gl08_sior.pdf オリジナル <http://www.nccn.org>
- 13) Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patients age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011; 118: 4519-29.
- 14) Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Centurioni R, Visani G, Brunori G, et al. Assessment of vulnerability measures and their effect on survival in a real-life population of multiple myeloma patients registered at Marche Region Multiple Myeloma Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012; 12: 423-32.
- 15) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008; 359: 906-17.
- 16) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2259-66.
- 17) Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011; 117: 3025-31.
- 18) Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone

- plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet*. 2007; 370: 1209-18.
- 19) Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 825-31.
- 20) Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112: 3107-14.
- 21) Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3664-70.
- 22) Bang SM, Kyle SV, Rajikumar SV, Kumar S. Treatment patterns and outcomes in elderly patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2012; advance online publication: 1-3.
- 23) 太田邦夫 (監修) 老化指標データブック. 1988 : 14-5.
- 24) Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F. Nordic Myeloma Study Group. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 172-80.
- 25) Verelst SGR, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Shaafsma MR, Ammerlaan AHM, Wittebol HAM et al. Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. *Ann Hematol*. 2011; 90: 1427-39.
- 26) Delforge M, Dhawan R, Robinson Jr D, Meunier J, Regnault A, Esseltine D-L, et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from VISTA trial. *Eur J Haematol*. 2012; 89: 16-27.

What should be considered to provide optimal treatment for vulnerable elderly myeloma patients

Hiroshi HANDA¹

¹*Gunma University Graduate School of Medicine, Department of Medicine and Clinical Science*

Abstract

In recent years, the overall survival of multiple myeloma patients has extended by the improvement of the treatment including novel agents, but such extension is not enough for the elderly patients. In this report, I discuss what should be considered to provide optimal treatment of vulnerable elderly myeloma patients. Twenty six percent of the newly diagnosed patients are aged 65–74 years old, 37% are more than 75 years old, so it is apparent that this disease is for elderly people. Elderly people are various than younger people and a gap exists between chronological age and biological age. European Myeloma Network proposed how to choose therapy and drug dose considering vulnerability, comorbidity, disability and frailty. Overall survival is extended even in the elderly patients who achieved CR by the therapy incorporating novel agents. However, appropriate dose reduction should be taken because of reduced organs function. The QOL score of myeloma patients before treatment is quite low, and the score is improved by chemotherapy. But attention is necessary because QOL score temporarily turns worse by a sort of novel agents.

Key words: multiple myeloma, treatment elderly, novel agent, vulnerable, QOL