

会長要望講演1

骨髄腫治療におけるビスフォスフォネートの意義

- flu-like syndrome, 顎骨壊死を含む有害事象を考慮した適正使用とは -

三輪 哲義

国立国際医療センター 血液内科

多発性骨髄腫 (multiple myeloma=MM) に伴う、破骨細胞を活性化し骨芽細胞を抑制する、' 各種サイトカインネットワーク変動 ' ないし ' 細胞間相互作用 ' ないし ' 骨髄腫細胞と骨髄腔内基質物質との相互作用 ' などの多様な機序を介し、大部分のsymptomatic myelomaでは、溶骨性変化を主病変とする各種の骨病変が発症する。

破骨細胞の機能抑制効果を有するbisphosphonate(BP)は、多くの分子種が開発されているが、いくつかのBPの経静脈投与は、1990年代半ばの多くのprospective randomised trialにより、MMの骨関連事象を有意に減少させることが確認された。

一部のBPの分子種は、細胞内のメバロン酸経路に作用し、Ras, Rho等の小分子G蛋白質のプレニル化を阻害する。プレニル化された小分子G蛋白質は、破骨細胞の細胞骨格の維持・形成、波状縁の形成、細胞の増殖性に関与することから、BPによる小分子G蛋白質のプレニル化の阻害が、破骨細胞の機能抑制に関与する可能性が考えられている。

BPの薬理作用の検討と共に、実地臨床での有効性の確立により、2001年の英国骨髄腫フォーラム、2002年のASCO(American Society of Clinical Oncology)、2003年のIMF(International Myeloma Foundation)、2004年のイタリア、2006年の英国骨髄腫フォーラムとNordic Myeloma Study Groupの共同作業によるガイドライン、などの多くのガイドラインで、高カルシウム血症の存在に至らない段階のMMにおいても、いくつかのBPの分子種は、MMの骨病変対策の標準薬に位置付けられるに至った。

加えて、これらのBPには、一部症例での生体内での抗骨髄腫効果、in vitroでの骨髄腫細胞株でのapoptosis誘導効果、骨髄腫のnursing cellとしての機能が想定されている破骨細胞の障害を介する間接的なMM抑制効果の可能性、なども報告されている。また抗腫瘍作用を有するeffector cell(T細胞など)の機能増強作用を有することも報告された。

これらの有効性の報告の一方で、BPには、投与開始後早期のflu-like syndrome等の有害事象や、長期投与時に、顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw=ONJ)という特異な有害事象が、一定の頻度で発症することが報告されている。

flu-like syndromeは、発熱、疼痛、CRP陽性化に加え、一部症例では一過性の血圧低下も観察される。一方、ONJが発症すると、難治性でQOLを損なうのみならず、遷延性感染病巣にもなり得るために、MMに対する治療にも大きく影響する可能性が考えられる。

これらの有害事象の発症機序は未だ解明されていないが、BPが単球マクロファージ系細胞(mononuclear phagocytic system=MNPS)の一員である破骨細胞の機能を、小分子G蛋白質のプレニル化を障害することにより抑制することから、破骨細胞以外の単球、マクロファージ、樹状細胞などのMNPS系細胞の機能も、同様の機序を介し、抑制することが、有害事象発現に関連している可能性が否定できない。

今回私共は、共同研究者の竹迫直樹博士と共に、BPが破骨細胞以外の単球、マクロファージ、樹状細胞のapoptosisを誘導すること、およびapoptosis誘導効果が細胞内小分子G蛋白質のプレニル化の阻害を介していること、プレニル化の阻害をブロックするとこれらの細胞のapoptosisの大部分が解除されることを見出した。

すなわちBPにより破骨細胞のみならず網内系細胞の多くにapoptosisが発症すれば遊離したサイトカインを介したflu-like syndromeが解釈可能となる。また歯周ポケットに存在するマクロファージがapoptosisに至れば、歯周感染が遷延化し骨髄炎に至りONJの発症要因の一因となる可能性も考えられる。

今回の要望講演では、これらのBPとMNPSとの関連に関する私共のオリジナルの知見も含め、BPのMMでの適正使用に関し概説させて頂くこととする。