



「骨髄腫治療関連血栓性合併症」 Thrombotic Complications of Myeloma Therapy

ジェフリーA. ゾンダー (Jeffrey A. Zonder) 医師

連絡先:

ジェフリーA. ゾンダー医師

ウェイン州立大学医学部カルマノスがんセンター血液学腫瘍学部医学助教授

(4th Floor HWCRC, 4100 John R., Detroit, MI 48201; Phone 313-576-8732; Fax 313-576-8767;

Email zonderj@karmanos.org)

【抄録】

多発性骨髄腫の患者は、血栓塞栓事象(TEE) (一般には深部静脈血栓症)を起こす基礎的リスクが相対的に高い患者です。それには多くの要因があり、その中には、グルココルチコイド及び/又は細胞障害性化学療法薬剤と併用したサリドマイド又はレナリドマイドなどの関連化合物を含む治療レジメンがいくつかあります。血栓塞栓事象(TEE)を発症する危険性は、新規診断例の治療として、これらの免疫調節薬剤をアントラサイクリン系薬剤と併用した場合に、特に高いように思えます。サリドマイドと間歇投与デキサメサゾン、及び/又は、アルキル化剤を含む最初の併用療法のリスクは、中程度ですが、それと同じレジメンの再発又は難治性骨髄腫に対するリスクは、最も低いように思えます。血餅が発生する危険性を下げるには、

いくつかの様々な血栓予防戦略[アスピリン(81~325mg/日)連日投与、標準用量のワルファリン(INR[国際標準化比率]2~3)投与、及び、低分子ヘパリンであるエノキサプリン(enoxaparin)(40mg 毎日皮下注射)予防投与など]が効果的です。ワルファリンの低量固定投与も、血栓塞栓事象(TEE)の危険性を減少させる可能性があります。これに関するデータには疑問の余地があります。これらの血栓塞栓事象(TEE)防止戦略はいずれも、前方視的に直接付き合せて比較されたものではないので、多くの場合、その選択は、医師及び/又は患者の好みを反映しています。本稿では、その決定を下すために利用可能な証拠について総括しています。

多発性骨髄腫(MM)の患者は、一般人と比べて、血栓塞栓事象(TEE)が発生する高いリスクを負っています[1]。報告されている血栓塞栓事象(TEE)発生率は、おそらく診断時の警戒程度によって異なるので、正確な発症率を確定することは困難です。例えば、クリーブランドクリニックで行われた1件の後方視的なカルテ調査では、報告された発生率はおよそ10%でした[1]。クリーブランドクリニックは、血栓塞栓事象(TEE)の可能性のある症状を持つ多発性骨髄腫(MM)及び意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)の患者を評価するために確立された画像診断アルゴリズムを持っています。対照的に、血栓塞栓事象(TEE)を記述する共通のアルゴリズムが無かった大規模多施設共同研究の一部として行われた、メルファラン/ブレドニゾン又はデキサメサゾンによる治療を受けた患者で記録された発生率は、それぞれ5%と3%でした[2,3]。実際の臨床現場での発生率は、5~10%の範囲以下だと思われ。MM患者の血栓塞栓事象(TEE)発症リスクの一因となるものとして提案されている因子には、新規診断症例[4]; 痛み及び/又は手術による不動状態; 中心静脈カテーテル留置状態; 形質細胞腫による外因性静脈圧迫状態; 血小板機能後天性異常[5]、凝固因子後天性異常[6]、及び凝固カスケード後天性異常[7-9]; 第5因子ライデンなどの遺伝因子の存在; 及び、サリドマイドとレナリドマイドを含む免疫調節薬剤による治療などがあります。まず、サリドマイドとレナリドマイドを含む併用療法レジメンによる治療期間中の血栓塞栓事象(TEE)発症リスクにつ

いて述べた後、その予防と治療の推奨について述べたいと思います。

サリドマイド

サリドマイドは合衆国において多発性骨髄腫(MM)を治療するために最も広く使用された薬剤の1つになりました。新規診断例多発性骨髄腫(NM-MM)に対する治療として大量デキサメサゾン(DEX)と併用した用途に対してFDAの承認を受けていますが、再発/難治性多発性骨髄腫(RM-MM)の症例に対しては単独薬剤療法が一般的に適用されています。更に、サリドマイドは、細胞障害性化学療法と同時投与されるようになってきました。サリドマイド治療が原因と考えられる血栓塞栓事象(TEE)について、多くの報告が行われています。サリドマイドによる治療を受けている患者で確認された血栓事象のほとんどは静脈に発生していますが、時々、動脈の血栓事象も報告されています[10]。サリドマイドには、広範囲の生物学的作用があり、それには、治療開始1カ月間に発生する可溶性トロンボモジュリン値の一時的な減少[11]、及び、内皮細胞がドキシゾルピシンなどの細胞障害性薬剤によるダメージを受けた後にPAR-1発現を回復する[12]など、血栓を促進すると仮定されるいくつかの作用が含まれています。免疫調節薬剤自身は、内皮細胞へ障害を及ぼすとは考えられていませんので[13]、サリドマイド単独治療に比べ、サリドマイドとアントラサイクリン系薬剤を併用した場合に、明らかに血栓塞栓事象(TEE)リスクが顕著に高いこと(以下参

照)は、後者の研究結果によって一部説明できるかもしれませんが。

サリドマイド単独療法

サリドマイド単剤により血栓塞栓事象(TEE)の発生リスクが有意に高くなるという証拠は、前方視的臨床試験や後方視的調査でも得られていません。サリドマイド(200~800mg/日)の治療を受けた再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者 84 例では、明確な血栓塞栓事象(TEE)は全く起きませんでした[14]。オリジナルの 84 名の患者に関する延長フォローアップを含む、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者 169 名の追跡調査報告では、ドップラー検査で確認された深部静脈血栓症(DVT)の発生率は 2%未満でした[15]。他の研究者の報告では、サリドマイド(投与量中央値 600mg/日、治療継続期間中央値 22 週)による治療を受けた再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者 75 名のうち、致命的でない血栓塞栓事象(TEE)が 3 例と一過性脳虚血発作が 1 例発生したこと[16]、及び、サリドマイド(100~600mg/日)による治療を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者 28 名のうち、それぞれ 1 例が発生したこと[17]を報告しています。サリドマイド(投与量中央値 400mg/日)とセレコクシブ(商品名セレブレックス 800mg/日)による治療を受けた再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者 66 名の中では、3 名だけしか、血栓塞栓性合併症を経験しませんでした[18]。COX-2 阻害剤自体が心血管系イベントに関連している可能性があることから[19]、この報告は特筆すべきことです。総合的に見て、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)又は新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)のいずれの症例でも、サリドマイド単独治療期間中の血栓塞栓事象(TEE)リスクは、5%以下だと思われます。

サリドマイド+デキサメサゾン

新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)の治療として、サリドマイドと間歇投与デキサメサゾンによる TD 療法を、デキサメサゾン単独の DEX 療法と比較した、ECOG (米国東海岸がん臨床試験グループ)が実施した無作為化試験では、TD 療法群に過度の血栓塞栓事象(TEE)の発生が見られました[3]。血栓塞栓事象(TEE)は、DEX 単独療法に無作為に振り分けられた 102 名のうち 3 例(3%)に対し、TD 療法を受けた患者 102 名のうち 17 例(17%)に発生しました。特別な血栓予防は強いて行われませんでした。この血栓塞栓事象(TEE)発生率は、TD 療法を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者の 12%~15%に血栓塞栓事象(TEE)が発生した、早期の第 II 相臨床試験の結果と一致しています[17,20]。TD 療法に関連した血栓塞栓事象(TEE)リスクは、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者でやや低いという可能性はあります[21]。しかし、これが病気の自然経過の上で生物学的知見を変える要素となるかどうかは確立されていません。TD 導入療法を受ける新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者に対して、サリドマイドの初回投与量を少なくして、早期の血栓塞栓事象(TEE)発生を抑えられたことを、ある研究者グループが報告しています[22]。この報告に注目すると、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者で報告された血栓塞栓事象(TEE)発生率が低いことは、より低量のサリドマイド(すなわち、50~100mg/日)で治療している例が多いことに関連しているという可能性を少なくとも考えなければなりません。

サリドマイド+細胞障害性化学療法薬剤

サリドマイドとアントラサイクリン系薬剤の併用レジメンによる治療期間中で、特に治療の最初の数ヶ月間は、血栓塞栓事象(TEE)が発生するリスクに顕著な増加があるようです[23]。サリドマイドとアルキル化剤の併用による治療期間中の血栓塞栓事象(TEE)発生リスクも同様に増加する可能性があり、アントラサイクリン系薬剤と同程度まで増加するかもしれません。

間歇投与のメルファランとデキサメサゾン、及びサリドマイドによる治療を受けた患者 43 名に関する第 II 相臨床試験では、深部静脈血栓症の発生率は、TD 療法で報告された発生率と類似した値であり、およそ 10%でした[24]。新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)に対する治療として MP 療法と MPT 療法にサリドマイド(100mg/日)を加えた MPT 療法を比較した無作為化臨床試験では、イタリア GIMEMA の研究者達は、初期の血栓塞栓事象(TEE)発生率が MP 療法を受けた患者のわずか 2%に比べ、MPT 療法群では 17%(65 名中 11 名)に上ることを確認しました(P=0.001)[25]。以下に述べているように、血栓塞栓事象(TEE)の発生率は、低分子量ヘパリンのエノキサプリンの予防投与を追加することで大きく低下し、MPT 療法群の最終的な全血栓塞栓事象(TEE)発生率は 12%(129 名中 15 名)でした。MP 療法と MPT 療法、及び静注メルファラン(MEL)100mg/m² x2 回を比較したフランスの研究でも、MPT 療法群の血栓塞栓事象(TEE)発生率は 12%でした(それと比べ、MP 療法群と静注 MEL 群ではそれぞれ 4%と 8%)[2]。この臨床試験では、血栓塞栓事象(TEE)の予防は行われませんでした。サリドマイド投与期間が短いために、なんらかの関連する血栓症リスクが部分的に相殺されたかもしれません。

サリドマイドとシクロホスファミドを取り入れた併用療法レジメンに関しては、小規模ですが一貫した体系的なデータがあり、その一般的な血栓塞栓事象(TEE)の発生率は、3%~11%の範囲です[26-32]。サリドマイドとアルキル化剤の併用療法を評価している研究をまとめたものは、表 1 を参照して下さい。総合すると、新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者について、MPT 又は TD の並行投与による治療を受けているかどうかに関係なく、血栓塞栓事象(TEE)リスクは、同様に増加していますが、サリドマイドとシクロホスファミドの併用療法を受けている再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者についてのリスクは少なく、せいぜい基準値より少し高いだけであることを、この利用可能なデータは示しています。

サリドマイドをアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法と併用した場合、血栓塞栓事象(TEE)のリスクはかなり高くなるようです。表 2 に示したように、血栓予防を行っていないサリドマイドとアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンを評価した第 II 相臨床試験では、10%から 58%の発生率が報告されています[5,33-35]。最も高い血栓塞栓事象(TEE)発生率を報告した研究は、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者と新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者の両者を対象に、DVT 療法を評価した大規模な第 II 相臨床試験でした。この研究では、低量の

アスピリンによる血栓予防を義務付けるようにプロトコルが修正される以前には、58%の患者に血栓塞栓事象(TEE)が発生しました。以下に更に詳しく述べるように、アセチルサリチル酸(ASA; acetylsalicylic acid; アスピリンの主成分)の追加で血栓塞栓事象(TEE)の発生率がおよそ2/3まで減少しました[5]。血栓塞栓事象(TEE)発生の危険因子としてアントラサイクリン系薬剤とサリドマイドの並行投与に関連があるという無作為化試験データがわずかですが報告されています。バルロギー(Barlogie)博士らは、化学療法にサリドマイドを併用した患者(345名)とサリドマイドを併用しなかった患者(323名)に分けた新規診断例多発性骨髄腫(NMDS)患者668名について報告しています[23]。最初の患者162名は、血栓塞栓事象(TEE)予防を受けないサリドマイド併用群に無作為に振り分けられ、残りのサリドマイド併用群の患者は、エノキサプリンを毎日投与する予防を受けました。導入療法の4サイクルのうち、1サイクルと3サイクル目は、ドキシソルビンが含まれていました。エノキサプリン予防投与が導入される前は、サリドマイド併用群の血栓塞栓事象(TEE)発生率は34%であり、一方化学療法単独群は18%でした($P < 0.001$)。後で低分子ヘパリン(LMWH)を導入する効果について述べたいと思います。同じ研究者が別の報告で、T-DCEP療法とDT-PAC療法という2種類のサリドマイドと化学療法レジメンのうち、いずれか1種類の治療を受けた232名の患者を対象に、後方視的に血栓塞栓事象(TEE)発生率を比較しています。両レジメンには、サリドマイド(400mg/日)、デキサメサゾン(40mg/日、1日~4日目)、シクロホスファミド、シスプラチン、およびエトポシドを含んでおり、更にDT-PACE療法にはドキシソルビン(アドリアマイシン)も含まれています。血栓塞栓事象(TEE)は、T-DCEP療法を受けた対象者では、40名中1名(2%)にしか発生しませんでした。それに比べDT-PACE療法を受けた対象者192名では31名(16%)に発生しました。また、治療を始めて60日以内に、最も多く発生が見られました[36]。このことは、血栓塞栓事象(TEE)の危険性は、サリドマイド又はデキサメサゾンの投与量や投与間隔(これらの2つの患者群では同じでした)よりも、むしろドキシソルビンが含まれているかどうかに関連していることを示唆しています。

レナリドマイド(レプリミド)とCC-4047(アクチミド)

レナリドマイドとCC-4047は、サリドマイドと構造的に関連性がありますが、比較的高い薬効で副作用の特徴が異なる、IMiDs(R)と呼ばれる薬剤のメンバーです。サリドマイドに関連している鎮静作用、便秘、および神経障害は、これらの薬剤では一般的に見られませんが、IMiDを含む併用療法による治療中に血栓塞栓事象(TEE)が発生するリスクはサリドマイド併用療法によるものと同程度かもしれません。

レナリドマイド単独療法

再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者又は骨髄異形成症候群患者を対象としたレナリドマイド単独療法の第I相及び第II相研究では、通常血栓塞栓事象(TEE)の増加は認められませんでした[37-39]。新規診断例多発性骨髄腫(NMDS)患者を対象としたレナ

リドマイド単独投与による血栓塞栓事象(TEE)発生リスクに関するデータはありません。

レナリドマイド+デキサメサゾン

レナリドマイドをデキサメサゾンと併用(LD療法)した場合に、血栓塞栓事象(TEE)発生リスクが増大することを示すデータは十分にありません。再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者を対象に、積極的に血栓予防を行わないで、LD療法とDEX単独療法を比較した大規模な第III相臨床試験では、LD療法群の血栓塞栓事象(TEE)発生率は16%でしたが、それに比べDEX単独療法群では4%でした[40]。同様に設計された次の研究では、血栓の発生率はLD療法群で低い値(8.5%)でしたが、デキサメサゾン単独群と比べるとまだかなり高い値でした[41]。以下で述べるように、組み換え型エリスロポイエチン(rHuEPO)が並行投与されたことが、この2つの研究のLD療法群間で、血栓塞栓事象(TEE)発生率に差をもたらした可能性があります。SWOGプロトコルS0232では、新規診断例多発性骨髄腫(NMDS)患者を、デキサメサゾン(3回の35日間導入サイクルのうち、1日~4日、9日~11日、17日~20日に毎日40mg投与)と共に、レナリドマイド(各サイクルの1日~28日に25mg/日投与)を併用するものと、併用しないものに無作為に振り分けていますが、最初にLD療法(血栓予防無し)に無作為に振り分けられた12名の患者のうち9名に、中央値で治療期間2カ月以内に血栓塞栓事象(TEE)が発生しました[42]。対照的に、新規診断例多発性骨髄腫(NMDS)の治療としてのレナリドマイド+DEXの第II相研究に登録された34名の患者の中で、ラジュクマール(Rajkumar)博士らは、1件の深部静脈血栓症(DVT)(発生率:3%)だけしか認めませんでした[43]。この臨床試験では、アスピリン(アセチルサリチル酸(ASA)80~325mg/日)が血栓予防として使用されています。血栓予防を行わないでBiRD療法(バイアキシン/レプリミド/デキサメサゾン)を受けた評価可能患者22名のうち3名(14%)に血栓塞栓事象(TEE)が発生しました[44]。デキサメサゾンの投与量が多いことが、血栓塞栓事象(TEE)リスクに関係していると考えられていますが[45]、ラジュクマール博士らの研究と比べると、SWOGプロトコルで見られた高い発生率は、これらの臨床試験でデキサメサゾン投与量が同じだったという理由から、このことだけでは説明できません。SWOG試験におけるレナリドマイドの長期投与スケジュールが一因となっている可能性はあります。現在、ECOGとSWOGの両臨床試験では、アスピリンによる血栓予防(325mg/日; アセチルサリチル酸(ASA)予防に関するデータについては下記参照)を必須とするように修正が加えられています。

レナリドマイド+化学療法

これまで、レナリドマイドを細胞障害性化学療法と併用した研究は、他の研究と比べて数件しか行われていません。その結果、この種の治療に関連した血栓塞栓事象(TEE)発生リスクに関しては、わずかなデータしか利用できません。毎日アスピリン予防投与を行ったMP療法とレナリドマイドの併用療法を評価した第I相研究では、血栓塞栓事象(TEE)発生率は4%(24名中1名)だけでした[46]。血栓予防を行わなかったレナリドマイドとボルテゾミブの併用療法の第I相研究では、血栓塞栓事象(TEE)は見られませ

んでした[47]。レナリドマイドをアントラサイクリン系薬剤と併用した1件の臨床試験では、血栓塞栓事象(TEE)発生率は同程度(9%)でしたが、この報告ではすべての患者が血栓予防として毎日81mgのアセチルサリチル酸(ASA)投与を受けていたとのことです[48]。

CC-4047

再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者24名を対象にCC-4047を評価した第I相臨床試験では、治療開始1年間で、4例(17%)に血栓塞栓事象(TEE)が発生しました。この臨床試験ではグルココルチコイドによる治療は並行して行われていませんでした[49]。

エリスロポエチン

組換え型のヒトエリスロポエチン(rHuEPO)は、並行して抗骨髄腫治療を受けているMM患者の貧血に対処するために広く使用されています。組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)治療は、TAFI発現の誘導及び関連する低線維素溶解状態[51]と同様に、組織因子発現の増強[50]を通じて、内皮細胞の細胞外基質での血栓形成を増進させて血栓症リスクを高めることが仮定されています。サリドマイドと組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)による治療を受けたMDS患者7名中3名に血栓塞栓事象(TEE)が発生した第I/II相研究[52]の早期結果は、この仮説を裏付けているかもしれませんが、並行して化学療法を受けているリンパ増殖性疾患(約半数が骨髄腫)の貧血患者344名を対象に、ダルベポエチン(darbepoietin)をプラセボ(偽薬)と比較した無作為化研究では、ダルベポエチン使用に関連する血栓症のリスク増加は報告されませんでした[53]。MM患者を対象とした、組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)とサリドマイド/レナリドマイドを並行投与した、治療中の血栓塞栓事象(TEE)リスクに関するその後の報告では、結果は様々です。サリドマイド治療を受けているMM患者199名を対象とした後方視的分析では、組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)の並行投与に関連した血栓塞栓事象(TEE)発生リスクの増加は見られませんでした(年間発生率は、サリドマイド単独の患者で7.4%に対し、サリドマイドに組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)を加えた患者で7.8%でした[P=NS])[54]。つい最近では、再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)に対する治療としてLD療法を行った大規模な北米臨床試験の分析では、LDと並行して組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)を投与された患者(20/87名; 23%)と組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)が投与されなかった患者(4/83; 5%)と比較して、血栓塞栓事象(TEE)発生率に統計的に有意な差があったことが明らかになりました。そのため、「エリスロポエチン(EPO)は、・・・レナリドマイドと大量デキサメサゾンの治療を受ける患者には、慎重に使用すべきである。」という推奨が記述されました[55]。SWOGプロトコル[S0232]で治療を受けた初期の患者76名の中で、血栓塞栓事象(TEE)発生率と組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)使用の関連性に関する予備的な分析結果では、前記の調査結果と一致しています(組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)投与で31%、非投与で14%)。しかし、サンプル数が少ないため、この差は統計的には有意ではありませんでした(P=0.25)(未発表データ)。

サリドマイド又はレナリドマイド治療を受けている患者の血栓予防

上述した血栓塞栓事象(TEE)リスクを考えると、サリドマイド又はレナリドマイドのいずれかを採用した併用療法を受けているMM患者は、何らかの形で血栓症予防を受けるべきです。ワルファリン標準量投与、低分子量ヘパリン(LMWH)投与、及びアスピリン連日投与による効果を示すデータはありますが、これらの薬剤を直接比較した研究はこれまで行われていません。

低分子量ヘパリン(LMWH)

上述したように、MP療法とMP療法+サリドマイドを比較した無作為化GIMEMA臨床試験(イタリア)の一部として、新規診断例多発性骨髄腫(NMDD)患者の12%がMP療法+サリドマイドの治療を受けました。この臨床試験では、最初どんな形の血栓塞栓事象(TEE)予防も行われず、MP療法+サリドマイドの治療を受けた患者65名のうち13名(20%)に血栓塞栓事象(TEE)が発生しました。エノキサパリン皮下注40mgの追加によって、この血栓塞栓事象(TEE)発生数は、次の患者64名のうち2名(3%)というように、劇的に減少しました(P=0.005)[57]。第III相研究の一部としてアーカンソー大学で行われた、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法とサリドマイド治療を受けた患者162名において、累積した血栓塞栓事象(TEE)発生率が34%認められた後、エノキサパリン40mgの連日皮下注投与が追加されました。次の患者152名では36名(24%)だけに血栓塞栓事象(TEE)が発生し、血栓塞栓事象(TEE)発生率について統計的に有意な減少が見られました[23]。エノキサパリン予防投与による血栓塞栓事象(TEE)の減少率は、同一施設から以前報告されたもの[58]ほどすばらしいものではありませんでしたが、低分子ヘパリン(LMWH)によって、サリドマイドに関連した血栓のリスクが減少するという有力な証拠を与えています。最後に、サリドマイド/アドリアマイシン/デキサメサゾン(TAD療法)に血栓予防の低分子ヘパリン(LMWH)(ナドロパリン; nadroparine 2850-5700 IE anti-Xa[国際アインヘイテン抗第10因子活性])を加えた治療を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NMDD)患者211名では、9%に血栓塞栓事象(TEE)が発生しましたが、それに比べて、血栓予防を行わないでVAD療法を受けた患者201名では、5%でした(P=NS)。このことは、低分子ヘパリン(LMWH)の追加によって、サリドマイドの追加に関連した過剰な血栓塞栓事象(TEE)発生リスクをなくすることができることを示唆しています。

ワルファリン

いくつかの研究グループが、固定用量ワルファリン(1mg/日)によりサリドマイド関連の血栓塞栓事象(TEE)発生リスクの減少を実証できなかったため[17,20,58]、この血栓予防戦略は有効ではないと結論しました。他の研究グループでは、何らかの有効性が見られました。ある研究では、TD導入療法を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NMDD)患者19名のうち5名(26%)に深部静脈血栓症(DVT)が発生した後に、固定用量ワルファリンが加えられ、次に登録された52名では、血栓塞栓事象(TEE)発生率が13%に減少しました[60]。このプロトコルにおける血栓塞栓事象(TEE)の全発生率は16%であり、本質的には、血栓

予防をしないでTD療法を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者において予想される血栓塞栓事象(TEE)発生数と同じなので[17,20]、ワルファリン追加の前後での見掛け上の差は偶然かもしれません。Ikhlaque 博士らによる後方視的レビューでは、標準薬剤強度ワルファリン(目標 INR[国際標準化比率]:2-3)を併用してサリドマイドを含む治療を受けた患者 18 名の中では、2 名に血栓塞栓事象(TEE)が発生したのに比べ、低量固定用量ワルファリン(1-2mg/日)と併用した場合、患者 37 名のうち 1 名にしか血栓塞栓事象(TEE)が発生しなかったことが報告されています[61]。固定用量ワルファリンの投与を受けた患者と比較して、標準薬剤強度ワルファリンの投与を受けた患者の間では、血栓塞栓事象(TEE)発生率になら統計的な差はありませんでしたが、低量ワルファリンの投与を受けた患者 37 名では出血性合併症は見られなかったのに対し、標準薬剤強度ワルファリンの投与を受けた患者のうち 4 名に見られました(通常、治療上の INR[国際標準化比率]に関連する)。第 II 相臨床試験の一部として TD 療法を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者に関する別の報告では、標準薬剤強度ワルファリンの追加により、完全に血栓塞栓事象(TEE)が無くなりました(ワルファリン追加前は 25%に対し追加後は 0%) [17]。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメサゾン(VTD 療法)による治療を受けた再発/難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者 18 名では、標準薬剤強度ワルファリンを血栓予防として使用することによって、だれにも血栓塞栓事象(TEE)は発生しませんでした[62]。治療用量低分子ヘパリン(LMWH)又は標準薬剤強度ワルファリンのいずれかを血栓予防に使用して、VTD 療法による治療を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者 36 名のうち、2 名だけに血栓塞栓事象(TEE)が発生したことを別の研究者が報告しています[63]。ザンガリ(Zangari)博士らは、ボルテゾミブをサリドマイドを含む併用療法レジメンに追加することで、過剰に血栓塞栓事象(TEE)が発生するリスクを無くすることができるかもしれないことを報告しました[63]。もしそれが事実であれば、その調査結果は、上記のいくつかのデータの解釈を複雑にします。

アセチルサリチル酸(ASA; acetylsalicylic acid ; アスピリンの主成分)

アスピリンは、別の疾患では静脈血栓予防として効果が見られない薬ですが、サリドマイド治療を受けた MM 患者の中で、血栓予防をしないで治療している間に血栓塞栓事象(TEE)が発生した患者群において、血小板凝集検査が異常値になり、フォン・ヴィレブランド因子レベルが増加したことが認められたことから、初めてこの用途に対して調査が行なわれました[5]。この研究では、DVd 療法+サリドマイドの治療を受けた MM 患者において、低量アセチルサリチル酸(ASA)(81mg/日)の追加によって、血栓塞栓事象(TEE)発生率が 58%から 18%($P=0.001$)に減少しました[5]。この血栓塞栓事象(TEE)発生率は、新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者で実質的に同じレジメンを使用して血栓塞栓事象(TEE)発生率が 10%しか見られなかった別の報告[34]よりも著しく大きい値です。前者の研究の著者らは、彼らの施設で利用されている積極的な血栓塞栓事象(TEE)鑑別アルゴリズムが、恐らく臨床的に明らかで無

いような深部静脈血栓症(DVT)も特定してしまうことによって、予想より高い血栓塞栓事象(TEE)発生率が生じたものと推測しています。同じ研究者らが行ったアセチルサリチル酸(ASA)(毎日 81mg)を併用した DVd 療法+レナリドマイドの第 II 相研究[48]では、血栓塞栓事象(TEE)の全発生率は 9%しかなく、恐らく同じ鑑別アルゴリズムが利用されていることから、多分この発生率には別の要因が関与しているようです。更に、SWOG の S0232 試験の一部として行われた DEX+レナリドマイド治療を受けた新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)患者では、プロトコルで血栓塞栓事象(TEE)鑑別アルゴリズムは全く決められなかったにもかかわらず、高い血栓塞栓事象(TEE)発生率が見られました(血栓予防無しで 75%; アセチルサリチル酸(ASA)325mg 連日投与で 19%、 $P=0.0002$)。対照的に、ラジュクマール(Rajkumar)博士らは、前述したように、新規診断例多発性骨髄腫(NDMM)を対象としたレナリドマイド+DEX の第 II 相臨床試験において、血栓予防にアセチルサリチル酸(ASA)(81~325mg 連日投与)を使用して、非常に低い血栓塞栓事象(TEE)発生率(3%)を報告しています[43]。まとめると、初期の血栓症発生率が非常に高いこと、及び、同じ様なレジメンと同じ様な患者を含む他の研究と比べて、SWOG 試験と DVd-T の第 II 相臨床試験ではアスピリン予防投与で完全な防止ができなかったことに対する説明について、恐らく多く要因が絡んでおり、組み換え型エリスロポイエチン(rHuEPO)使用などの臨床因子については説明できないことを考慮しなければなりません。

疾病関連血小板減少症と腎不全

MM 患者は、骨髄に大きな腫瘍病変があったり、以前に受けた大量の細胞傷害性治療(特にメルファラン)によって血小板減少症を発症する場合があります。その結果として、血栓予防によって出血性合併症の危険性が高まります。出血性合併症の危険性は、標準量ワルファリン抗凝固薬でも高くなることが予想されます。従って、血小板数が 30,000/mm³ 未満の患者では、できるだけ避けるべきです。この状況では低量のアセチルサリチル酸(ASA)(毎日 81mg)が好ましいことが報告されています[5,35]。エノキサパリンの予防投与(40mg、毎日 1 回皮下注)が、幹細胞移植前の重度の血球減少の期間中に大きな合併症を起こさずに使用されており[65]、特に血小板減少の期間が短いと予想される場合には、血小板減少状態の MM 患者に検討しても良いかもしれないことを示唆しています。

MM 患者はエノキサパリンを予防投与していても偶発的に新しい血小板減少症を発症する場合があります。臨床医は、病気の進行や治療に関連した骨髄抑制に加えて、血栓ができやすい状態である、ヘパリン誘導性血小板減少症(HIT)の可能性についても考慮する必要があります。現在公表されている直接的なトロンビン阻害剤による完全な抗凝固予防についての推薦[66]は、臨床医のそのような治療による出血リスクの認知と疑念の度合いによって比較考量する必要があります。もしヘパリン誘導性血小板減少症(HIT)の可能性があるなら、少なくとも、ヘパリン誘導性抗体分析をチェックすると同時に、フォンダパリヌクス(fondaparinux)又はアルガトロバン(argatroban)などの直

直接的なトロンビン阻害剤による代替の血栓予防投与を行うべきです。フォンダパリヌクスは皮下投与できるので使用するのより簡単であり、クレアチニン・クリアランスが 30mL/分を超える場合でも aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）のモニターを必要としません。重要な点は、ヘパリン誘導性血小板減少症(HIT)が少しでも考えられるなら、実際にヘパリン誘導性血小板減少症(HIT)になった患者に見られる手足の壊疽などの血栓性合併症を引き起こす可能性があるため、血栓予防又は血栓塞栓事象(TEE)の治療のいずれの場合でも、標準量ワルファリンに切り換えるべきではありません[67]。

腎機能障害について、エノキサパリンの製薬メーカーは、血栓予防を必要とするクレアチニン・クリアランスが 30mL/分未満の患者には、投与量を毎日一回 30mg の皮下注射に調整することを推奨しています。臨床医は、エノキサパリン投与量を調整した後でも、抗凝固が過剰になるリスクを最小にするために、注意深くこれらの患者の抗 Xa レベルをモニターすべきです[68]。深部静脈血栓症(DVT) 予防に FDA により承認された別の薬剤であるフォンダパリヌクス(Fondaparinux)、商品名アリクストラ(Arixtra®) は、重度の腎機能障害がある場合はクリアランスも抑えられますので、この状況ではあまり利点がありません。

サリドマイド及びレナリドマイド関連の血栓塞栓事象(TEE)管理

サリドマイド又はレナリドマイド治療中に毎日のアセチルサリチル酸(ASA)又は予防用量の低分子ヘパリン(LMWH)のいずれかを投与している患者に血栓塞栓事象(TEE)が発生した場合は、標準用量のワルファリン又は治療用量の低分子ヘパリン(LMWH)のいずれかによる十分な抗凝固処置を開始すると同時に、免疫調節剤は保留すべきです。多くの場合、患者が十分な抗凝固処置を行ったあとでも、安全にサリドマイド又はレナリドマイドを再開できることが報告されています[58,60]。既に標準用量の抗凝固予防を行っている患者に血栓塞栓事象(TEE)が発生した場合、管理はそれほど簡単ではありません。患者に治療用量のワルファリンを投与して、血栓塞栓事象(TEE)が発生した時点の国際標準化比(INR)が 2 未満であり、治療用量の抗凝固が一旦確立すれば(INR が一貫して 2~3 のワルファリン、又は標準用量の低分子ヘパリン(LMWH))、サリドマイド又はレナリドマイドの再投与は妥当だと考えられます。治療用量の低分子ヘパリン(LMWH)又は適切な国際標準化比(INR)のワルファリンを投与して血栓塞栓事象(TEE)が発生した患者には、免疫調節剤を含まない代替の抗骨髄腫治療を絶対検討すべきです。現行の血栓塞栓事象(TEE)発生リスクが時間とともに減少すると考えられる事実があるにもかかわらず、サリドマイド又はレナリドマイド薬剤関連の血栓塞栓事象(TEE)が発生したあとも、これらの薬剤投与を受けている全期間に渡って、患者が十分な抗凝固処置を受けているままの場合が多々あります。この用心深いアプローチは適切です。もっと難しい管理の問題は、標準用量のワルファリンが初期の経験的な血栓予防戦略として選定された場合、免疫調節剤の治療前又は治療中に血栓塞栓事象(TEE)が発生した経験がない患者にも無期限に続けるかどうか

という問題です。初年度の治療の後には血栓塞栓事象(TEE)発生リスクが明らかに減少していること、及び、標準用量のワルファリンに起因する既知の出血リスクを考慮すると、予防用量の低分子ヘパリン(LMWH)、又は毎日のアセチルサリチル酸(ASA)のいずれかに切り替えることが妥当だと考えられるでしょう。

まとめ

サリドマイド又はその誘導体と共に、グリココルチコイド治療及び/又は併用化学療法を受けている MM 患者には、血栓予防が正当化されるような十分な血栓塞栓事象(TEE)発症リスクがあります。このようなレジメンの治療を受けている患者を評価するときには、血栓塞栓事象(TEE)について高度の警戒が必要です。予防用量低分子ヘパリン(LMWH)、標準量ワルファリン、およびアセチルサリチル酸(ASA)は、いずれも、MM に対する免疫調節剤治療関連の血栓塞栓事象(TEE)発生率を減らすことが報告されています。サリドマイド又はレナリドマイドと、組み換え型エリスロポイエチン(rHuEPO)同時使用やデキサメサゾン投与強度などとの併用療法の間に血栓塞栓事象(TEE)が発生するリスクに影響を与えると考えられる因子は、研究によって様々であり、本稿で述べた様々な血栓予防戦略の相対的効力を比較することを難しくしています。標準強度ワルファリンと予防用量低分子ヘパリン(LMWH)の方がアセチルサリチル酸(ASA)より望ましい(他の疾患では血栓塞栓事象(TEE)予防としてアセチルサリチル酸(ASA)に効果が見られないことが主な理由)と、数名の研究者らが推奨しましたが、これを支持するにはデータが少なすぎます。標準強度のワルファリンは、血栓塞栓事象(TEE)防止に効果が高いことが一貫して報告されていますが、出血性合併症のリスクが最も高く、プロトロンビン時間の国際標準化比(PT/INR)を注意深くモニターすることが必要です。低分子ヘパリン(LMWH)又はアセチルサリチル酸(ASA)のいずれかによる有効性に関する研究結果は、非常にばらついています。多くの医師はこれらの薬剤をより魅力的なオプションとみなしています。ワルファリンとは対照的に、低分子ヘパリン(LMWH)では、一般に凝固パラメータをモニターする必要はありません。アセチルサリチル酸(ASA)は、はるかに投与が簡単で、費用が最少ですみます。結局、ほとんどの医師は、費用、コンプライアンス(服薬遵守) および個々の出血や凝固のリスクを考慮に入れてから、特定の血栓予防戦略を推奨しています。例えば、私は、以前に深部静脈血栓症(DVT)の経験があるか、他に治療で血栓塞栓事象(TEE)が発生する危険因子がある患者、あるいは、私が免疫調節剤とアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンによって同時に治療するよう計画している患者には、ワルファリンを推奨すると思います。また、私は、サリドマイド又はレナリドマイドのどちらかを含む併用療法を始める MM 患者には、組み換え型エリスロポイエチン(rHuEPO)の使用を最小限度に抑えます。サリドマイド又はレナリドマイドによる治療を受ける MM 患者に対する最適の予防戦略を決定するために、理想的には、ワルファリン、アセチルサリチル酸(ASA)、及び低分子ヘパリン(LMWH)を比較する前方視的無作為化臨床試験を行うべきでしょう。

表 1. 「サリドマイドとアルキル化剤を利用した様々な臨床試験で報告された血栓塞栓事象(TEE)の発生率」

レジメン	病態	TEE 予防	TEE 発生率	参照文献
メルファーン 8mg/m ² (1-4 日) デキサメタゾン 12 mg/m ² (1-4,17-20 日) サリドマイド 300mg(1-4,17-20 日)	新規診断例	無し	10%	Dimopoulos ら[24]
メルファーン 4mg/m ² (1-7 日) プレドニゾン 40mg/m ² (1-7 日) サリドマイド 100mg/日(進行するまで)	新規診断例	無し*	20%*	Palumbo ら[25]
メルファーン 0.25mg/kg(1-4 日) プレドニゾン 2mg/kg(1-4 日) サリドマイド 400mg/日以下(MP 終了まで)	新規診断例	無し	12%	Facon ら[2]
シクロホスファミド 経口 500mg(1,8,15 日) デキサメタゾン 40mg(1-4,15-18 日) サリドマイド 100-200mg/日	新規診断例(15 名) 再発難治例(46 名)	無し	3%	Williams ら[26]
シクロホスファミド 300mg/m ² (毎週 1 回) デキサメタゾン 40mg(毎月 1-4 日) サリドマイド 300mg/日以下	再発難治例	ワルファリン 1mg/日	11.5%	Kyriakou ら[27]
シクロホスファミド 50mg/日 デキサメタゾン 40mg(3 週毎 1-4 日) サリドマイド 200-800mg/日	再発難治例	無し	7%	Garcia-Sanz ら[28]
シクロホスファミド 経口 150mg/m ² (5 日 12 時間毎) デキサメタゾン 20mg/m ² (1-4,15-18 日) サリドマイド 400mg/日(1-4,15-18 日)	再発難治例	無し	4%	Dimopoulos ら[29]
シクロホスファミド 100-150mg/日 サリドマイド 100-400mg/日	再発難治例	無し	3%	Hovenga ら[30]
シクロホスファミド 300mg/m ² (6 日 12 時間毎) デキサメタゾン 20mg/m ² (1-4,9-12,17-20 日) サリドマイド 100-400mg/日	再発難治例	無し	9%	Kropff ら[31]
シクロホスファミド 400mg/m ² (中心静脈 1-4 日) VP-16 40mg/m ² (中心静脈 1-4 日) デキサメタゾン 40mg(28 日毎 1-4 日)	再発難治例	報告無し	報告無し	Moehler ら[32]

*エノキサパリン 40mg/日の追加投与後に発生率は 3%に減少し、本研究で MP+サリドマイド治療を受けた患者の総合発生率は 12%でした。

表 2. 「血栓予防を行っていないサリドマイドとアントラサイクリン系薬剤の併用療法の臨床試験における血栓塞栓事象(TEE)の発生率」

レジメン	病態	TEE 発生率	参照文献
リボゾーム・トキソリビシ 30mg/m ² (1 日) ビンクリスチン 2mg(1 日) デキサメタゾン 40mg(1-4 日) サリドマイド 50-400mg/日	新規診断例(55 名) 再発難治例(50 名)	58%*	Baz ら[5]
トータルセラビー II サリドマイド 400mg/日	新規診断例	34%**	Barlogie ら[23]
ビンクリスチン 1.5mg(1 日) エピルビシ 30mg/m ² (1-2 日) デキサメタゾン 20mg(1-4 日) サリドマイド 200-400mg/日	新規診断例	26%	Schutt ら[33]
デキサメタゾン 40mg(1-4 日) サリドマイド 400mg/日 シスプラチン 10mg/m ² (中心静脈 1-4 日) シクロホスファミド 400mg/m ² (中心静脈 1-4 日) VP-16 40mg/m ² (中心静脈 1-4 日) トキソリビシ 10mg/m ² (中心静脈 1-4 日)	新規診断例	16%	Zangari ら[36]
リボゾーム・トキソリビシ 40mg/m ² (1 日) ビンクリスチン 2mg(1 日) デキサメタゾン 40mg(1-4,15-18 日) サリドマイド 200mg/日以上	新規診断例	10%	Zervas ら[34]

* ASA81mg/日の追加投与で発生率は 18%に減少

** エノキサパリン 40mg/日の追加投与で発生率は 24%に減少

参考文献；

1. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558?566. [CrossRef][Medline]
2. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Randomized clinical trial comparing melphalan-prednisone (MP), MP-thalidomide (MP-thal), and high-dose therapy using melphalan 100 mg/ m² (MEL100) for newly-diagnosed myeloma patients aged 65?75 years. Interim analysis of the IFM 99?06 trial [abstract]. *Blood*. 2004;104:63a.
3. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:431?436.[Abstract/Free Full Text]
4. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. The increased risk of DVT observed in thalidomide treated multiple myeloma patients is associated with newly diagnosed status and combination chemotherapy, but does not adversely affect survival [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:584.
5. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1568?1574.[Medline]
6. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost*. 2003;1:445?449.[CrossRef][Medline]
7. Carr ME, Jr., Dent RM, Carr SL. Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *J Lab Clin Med*. 1996;128:83?88.[CrossRef][Medline]
8. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115:3?12.[CrossRef][Medline]
9. van Marion AM, Auwerda JJ, Minnema MC, et al. Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94:1341?1343.[Medline]
10. Scarpace S, Hahn T, Roy H, et al. Arterial thrombosis in four patients treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:239?242.[CrossRef][Medline]
11. Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2004;83:588?591.[Medline]
12. Kaushal V, Kaushal GP, Melkaveri SN, Mehta P. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicin-induced apoptosis but alters cell morphology. *J Thromb Haemost*. 2004;2:327?334.[CrossRef][Medline]
13. Streetly M, Hunt BJ, Parmar K, et al. Markers of endothelial and haemostatic function in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent Actimid (CC-4047) and their relationship with venous thrombosis. *Eur J Haematol*. 2005;74:293?296.[CrossRef][Medline]
14. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341:1565?1571.[Abstract/Free Full Text]
15. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001;98:492?494.[Abstract/Free Full Text]
16. Mileschkin L, Biagi JJ, Mitchell P, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood*. 2003;102:69?77.[Abstract/Free Full Text]
17. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003;21:16?19.[Abstract/Free Full Text]
18. Prince HM, Mileschkin L, Roberts A, et al. A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5504?5514.[Abstract/Free Full Text]
19. Jones SC. Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1249?1259.[Abstract/Free Full Text]
20. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4319?4323. [Abstract/Free Full Text]
21. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;121:768?771. [CrossRef][Medline]
22. Hussein MA, McCoy J, Jakubowiak A, et al. SWOG 0204; Phase 2 trial of thalidomide (T) + dexamethasone (D) induction followed by tandem autotransplant (TAT) and prednisone (P) + T maintenance for multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2006;106:341a.[CrossRef]
23. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354:1021?1030.[Abstract/Free Full Text]
24. Dimopoulos MA, Repoussis P, Terpos E, et al. Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone, thalidomide (MDT) for symptomatic patients with multiple myeloma \geq 75 years of age [abstract]. *Blood*. 2005;104:414a.
25. 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?831.[CrossRef][Medline]
26. Williams CD, Byrne JL, Sidra G, Zaman S, Russell NH. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone achieves a high response rate in patients with newly-diagnosed, VAD-refractory and relapsed myeloma [abstract]. *Blood*. 2004;104:419a.
27. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;129:763?770.[CrossRef][Medline]
28. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/ refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856?863.[CrossRef][Medline]
29. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J*. 2004;5:112?117.[CrossRef][Medline]

30. Hovenga S, Daenen SM, de Wolf JT, et al. Combined thalidomide and cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma patients: a prospective phase II study. *Ann Hematol.* 2005;84:311-316.[CrossRef][Medline]
31. Kropff MH, Lang N, Bisping G, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003;122:607-616.[CrossRef][Medline]
32. Moehler TM, Neben K, Benner A, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and cyclophosphamide. *Blood.* 2001;98:3846-3848.[Abstract/Free Full Text]
33. Schutt P, Ebeling P, Buttke U, et al. Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2005;74:40-46.[CrossRef][Medline]
34. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol.* 2004;15:134-138.[Abstract/Free Full Text]
35. Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:889-895.[Medline]
36. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood.* 2002;100:1168-1171.[Abstract/Free Full Text]
37. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2002;100:3063-3067.[Abstract/Free Full Text]
38. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: preliminary results [abstract]. *Blood.* 2005;106:1565a.[CrossRef]
39. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549-557.[Abstract/Free Full Text]
40. Dimopoulos M, Weber D, Chen C, et al. Evaluating oral lenalidomide (Revlimid) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [abstract]. *Haematologica.* 2005;90(suppl 2):160. Abstract #0402.
41. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010) [abstract]. *Blood.* 2005;106:6a.[CrossRef]
42. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood.* 2006;108:403.[Free Full Text]
43. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005;106:4050-4053.[Abstract/Free Full Text]
44. Niesvizky R, Pekle K, Gelbstein U, et al. BiRD (bixanin (R)/ Revlimid(R)/dexamethasone) combination therapy (R x) results in high complete remissions (CR) and overall responses in myeloma (MM) with poor prognostic features [abstract]. *Blood.* 2005;106:642a.
45. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:2079-2080.[Free Full Text]
46. Palumbo A, Falco P, Musto P, et al. Oral revlimid (R) plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2005;106:785a.
47. Richardson P, Schlossman R, Munshi N, et al. A phase 1 trial of lenalidomide (REVLIMID(R)) with bortezomib (VELCADE(R)) in relapsed and refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2005;106:365a.
48. Baz R, Choueiri TK, Jawde RA, et al. Doxil (D), vincristine (V), reduced frequency dexamethasone (d) and revlimid(R) (Dvd-R) results in a high response rate in patients with refractory multiple myeloma (RMM) [abstract]. *Blood.* 2005;106:2559a.[CrossRef]
49. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2004;22:3269-3276.[Abstract/Free Full Text]
50. Fuste B, Serradell M, Escolar G, et al. Erythropoietin triggers a signaling pathway in endothelial cells and increases the thrombogenicity of their extracellular matrices in vitro. *Thromb Haemost.* 2002;88:678-685.[Medline]
51. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:225-232.[Abstract/Free Full Text]
52. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G. Thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoetin- α . *Br J Haematol.* 2003;121:101-103.[CrossRef][Medline]
53. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122:394-403.[CrossRef][Medline]
54. Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004;89:1141-1142.[Medline]
55. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:2079-2080.[Free Full Text]
56. Zonder J, Durie BGM, McCoy J, et al. High incidence of thrombotic events observed in patients receiving lenalidomide (L) + dexamethasone (D) (LD) as first-line therapy for multiple myeloma (MM) without aspirin (ASA) prophylaxis [abstract]. *Blood.* 2005;106:964a.
57. 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;367:825-831.[CrossRef][Medline]
58. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126:715-721.[CrossRef][Medline]
59. Minnema MC, Breikreutz I, Auwerda JJ, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia.* 2004;18:2044-2046.[CrossRef][Medline]
60. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with

- th thalidomide and dexamethasone in preparation for a autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:826?831.[Medline]
61. Ikhtlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2006;81:420?422.[CrossRef][Medline]
 62. Ciolli S, Leoni F, Gigli F, Rigacci L, Bosi A. Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:171?173.[CrossRef][Medline]
 63. Wang M, Delasalle K, Giralt S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy [abstract]. *Blood*. 2005;106:784a.[CrossRef]
 64. Zangari M, Barlogie B, Lee CK, et al. Protective effect of VELCADE(R) on thalidomide-associated deep vein thrombosis (DVT) [abstract]. *Blood*. 2004;104:4914a.
 65. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, et al. Safety of low-dose low-molecular-weight-heparins in thrombocytopenic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1071?1077.[CrossRef][Medline]
 66. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res*. 2006;118:165?176.[CrossRef][Medline]
 67. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997;127:804?812.[Abstract/Free Full Text]
 68. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105:225?231.[CrossRef][Medline]

原著 :

Jeffrey A. Zonder
Thrombotic Complications of Myeloma Therapy.
Hematology, Jan 2006; 2006: 348 - 355.

Full Text

<http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2006/1/348?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=myeloma&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

PDF

<http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2006/1/348?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=myeloma&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

翻訳 : 一休(2007/03/31)