

「多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブ治療後の
心血管合併症および心電図異常についての後方視的検討」

へのご協力のお願い

2016年8月から2017年6月の間に多発性骨髄腫に対して

プロテアソーム阻害剤治療を受けられた方へ

1. 研究の概要

1) 研究の意義

多発性骨髄腫(以下、骨髄腫)は、同種造血幹細胞移植以外の治療での治癒は期待できない難治性の造血器悪性腫瘍です。分子標的薬であるプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブや、免疫調節であるサリドマイドやレナリドミドの登場で、骨髄腫の予後は著明に改善しましたが、ボルテゾミブとサリドマイドやレナリドミドが効かなくなると、その後の予後は極めて厳しいとされています。

2016年7月に承認された新しいプロテアソーム阻害剤であるカルフィルゾミブは、再発・難治性骨髄腫に、既存の治療より深い奏効をもたらし、無増悪生存期間を延長させる可能性が示され、今後は本邦でも骨髄腫治療において大きな役割を果たすと期待されています。カルフィルゾミブは、第二世代プロテアソーム阻害剤といわれる新しい治療薬で、第一世代のボルテゾミブ治療の障壁であった末梢神経障害が起こりにくいとされています。一方、一定の頻度で、心不全や不整脈、高血圧などの心血管合併症が発症すると報告されています。

カルフィルゾミブの開発過程の臨床試験(第II相)や大規模臨床試験(第III相)では、心不全は6-8%台の頻度で発症するといわれており、高血圧は15-25%で生じると報告されています。日本人を対象にした国内臨床試験では、重症な心血管合併症は認められなかったと報告されていますが、対象例が少数であるという試験デザイン上の限界があることも知られています。日本人におけるカルフィルゾミブ治療のデータは極めて乏しい現状といえます。一方、他の報告では、無症状な患者さんでも、カルフィルゾミブ治療を継続していると、治療前より20%以上心機能(左室駆出率)が低下する患者さんが12%に達するとの報告もあります。こうした心機能低下は、カルフィルゾミブ中止で基本的に回復する一過性のものとされています。しかし、こうした心機能低下は、骨髄腫治療の休止を余儀なくし、生活の質も低下させる可能性がある重大な副作用で、早期発見して、重症化すること

を防ぐ手立てが求められています。しかし、現時点は、カルフィルゾミブ治療中の心電図や心エコーなどの検査をどのくらいの間隔で実施すればいいのか、実際に心不全など重症な心血管合併症が生じる前の異常がとらえられないのかなど、不明な点が多い現状です。

そうした中、当院では、カルフィルゾミブ治療を受ける患者さんには、治療前の心機能評価、カルフィルゾミブ投与中(1サイクル目は投与終了24時間後まで)心電図モニターを装着し、1-2週間ごとに、症状がなくても12誘導心電図を実施するなど、心血管合併症の早期発見に努めながら、カルフィルゾミブ治療を実施するように決めました。すると、当院でカルフィルゾミブ治療を実施した11例中、2例で胸部症状を伴う12誘導心電図上のST-T異常(陰性T波およびT波平坦化)を認められ、狭心症(微小血管狭心症)様の病態が疑われました。また他に、4例、まったく自覚症状を伴わない、同様の12誘導心電図異常が認められた症例を経験しました。これらの症例の多くは、微小血管狭心症や冠攣縮性狭心症に準じて、カルシウム拮抗薬や硝酸薬などの血管拡張剤を投与することで、こうした心電図異常の再燃は見られず、また心機能(左室駆出率)の低下例もなく、治療を継続できています。カルフィルゾミブが心血管合併症を引き起こす理由は明らかになっていませんが、血管内皮細胞(血管の内側大覆う細胞)の一酸化窒素(NO)産生抑制が関与する可能性が指摘されています。論理的には、NO産生低下は、冠動脈(心臓の血管)を狭小化させ、当院で合計6例に認められたような微小血管狭心症や冠攣縮性狭心症様の病態を起こす可能性はあるのです。また、こうした血管の狭小化によって、慢性的に心臓の血流が減少することは、心機能の低下につながる可能性があります。無症状であってもこれを早期に発見し、カルシウム拮抗薬や硝酸薬などの血管拡張剤を投与して心臓の血流減少を改善することは、心機能低下を防ぎ、骨髄腫治療をしっかりと継続できることにつながり得るのです。

しかし、現時点で、無症状のこうした心電図異常などについては世界的にも報告は認められず、適切な12誘導心電図検査の実施間隔なども定まっていません。今回、福岡県の血液診療施設の複数から、数例において同様の無症候性の心電図変化が認められたという症例が経験されていることを確認できています。そこで、これらの施設でカルフィルゾミブ治療を受けた骨髄腫患者さんのデータを後方視的に解析し、心不全や高血圧などの既知の心血管合併症の他、ST-T異常などの心電図異常の詳細、発症頻度、心機能低下、具体的な対処とそれによる臨床経過などを詳細に抽出し、背景や骨髄腫治療経過などのデータとの関連性を解析することは、これまでの大規模臨床試験では明らかにできなかった、心電図異常やその経過、適切な12誘導心電図などの検査実施間隔などについて、示唆が得られる可能性があると考えています。

2) 研究の目的

日本人の再発・難治性多発性骨髄腫(relapsed and refractory multiple myeloma,

RRMM)に対するカルフィルゾミブ(carfilzomib, CFZ)治療に関連した、心電図異常を含む心血管合併症について、大規模臨床試験では抽出され得なかった詳細な発症頻度・内容や臨床経過を明らかにし、RRMMに対する心血管合併症のスクリーニングと対処に対する示唆を得ることが目的です。

2. 研究の方法

2016年8月から2017年6月の間に、再発難治性骨髄腫と診断され、CFZ治療を受けた患者を対象に、後方視的に以下を検討する。CFZ治療後の心不全、急性心筋梗塞などの急性冠症候群、不整脈、EF低下、ST-T異常を中心とする心電図異常、高血圧などの心血管合併症の発症頻度や発症時期、臨床症状を評価する。これらの発症頻度と、年齢、アントラサイクリン投与歴などの前治療内容、心血管疾患の既往などの関連性を検討する。特にST-T異常を中心とする心電図異常については、胸部症状を伴う場合、無症状の場合、それぞれの発症頻度を評価する。また無症候性ST-T低下については、診断契機となる心電図(12誘導心電図)のCFZ治療1サイクル中の実施頻度との関連性を評価する。CFZ以外のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブやイグザゾミブ治療を受けた患者も比較対象として解析対象に加えます。

1) 使用する資料・情報

本研究では、試料(血液、体液、組織、細胞、排泄物等の人の体から採取されるもの)は取り扱いません。研究に使用する情報としてカルテから以下の情報を抽出して使用させていただきますが、あなたの個人情報には削除し、匿名化して、個人情報などが漏洩しないようプライバシー保護には細心の注意を払います。

- 年齢、性別、既往歴、家族歴
- 骨髄腫や合併症の状態および経過をあらわすデータ、骨髄腫の治療法、副作用や有害事象、心機能、12誘導心電図の実施間隔、治療効果など

2) 情報の保存

本研究で収集した情報は、研究終了後10年間保存させていただきます。保存した情報を用い新たな研究を行う際は、原三信病院および研究協力施設のホームページ上に研究内容を掲示します。

3) 情報の保護

患者さんの情報は、原三信病院が管理するサーバー上に保存し、ID・パスワードを用いて厳重に管理します。

3. 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の保護に支障がない範囲内で、

この研究計画や資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

この研究では個人情報扱いません。

この研究であなたのデータを個人情報とわからない形にして収集します。研究結果は、学会や論文で発表しますので、ご理解下さい。

4. あなたの情報の使用を望まない場合

あなたの情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には、研究対象としませんので、2018年4月までの間に、下記の連絡先までお申し出ください。

この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様には不利益が生じることはありません。

5. 本研究の観察研究責任者および研究事務局

原三信病院 血液内科 部長 上村 智彦

〒 812-0033 福岡市博多区大博町 1-8

TEL: 092-291-3434 FAX: 092-291-3064 (東館 8階病棟)

e-mail: chk96670@hkg.odn.ne.jp

研究事務局(データセンター)

原三信病院 血液内科

〒 812-0033 福岡市博多区大博町 1-8

TEL: 092-291-3434 FAX: 092-291-3064 (東館 8階病棟)