

Title	Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment
Sub Title	多発性骨髄腫患者の骨髄における腫瘍血管新生とサリドマイド治療による影響
Author	杜, 雯林
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0007

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment

(多発性骨髄腫患者の骨髄における腫瘍血管新生とサリドマイド治療による影響)

杜 愛 林

内容の要旨

血管新生は固形腫瘍の成長、浸潤、転移に重要である。血管新生は血管内皮増殖因子 (VEGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) などによりコントロールされると報告されている。最近、血管新生は白血病や多発性骨髄腫を含む造血器腫瘍にも認められると報告された。われわれは51例の未治療の多発性骨髄腫あるいは単クローン性高ガンマグロブリン血症患者の骨髄生検検体について、血管数を計測し、血管密度を計算した。移植ドナーあるいは非造血器腫瘍の剖検例よりの骨髄検体を対照群として用いた。対照群と比較して、未治療の多発性骨髄腫患者の骨髄において、血管密度の上昇が認められた。また、骨髄腫細胞の骨髄への浸潤が中等度から高度の場合、有意な血管密度の増加が認められ、血管密度と骨髄腫細胞の骨髄浸潤程度との相関が認められた。最近、サリドマイドが多発性骨髄腫に有効であると報告された。われわれは、従来の治療法に抵抗性でサリドマイド治療になった11症例について、サリドマイド投与前後の骨髄血管密度を計測し、血漿中あるいは尿中のMタンパク濃度、血漿中FGF-2、VEGF濃度をELISA法で測定し、サリドマイドの治療効果と血管新生との関連について検討した。サリドマイド投与症例11例では、サリドマイド投与後に血漿中或いは尿中のMタンパク濃度が低下したのは7症例であり、3症例はMタンパク濃度に有意な変化はなく、1例はMタンパク濃度が増加した。血漿中のFGF-2とVEGF濃度は、11症例のすべてにおいてサリドマイド投与後に低下が認められた。骨髄血管密度を計測したところ、Mタンパク濃度が低下し、サリドマイド治療に反応性の7症例中3症例に骨髄血管密度の低下が認められた。サリドマイド投与症例における血漿中のFGF-2、VEGF濃度変化と骨髄血管密度の変化との関連性の有無について検討したところ、有意な関連性は得られなかった。これは血漿中の血管新生関連因子の他にも何らかの因子が存在し、複数の因子の影響で骨髄局所的な血管密度の変化をもたらす、血漿中のFGF-2、VEGF濃度の低下のみで十分な骨髄血管密度の低下を来すことはできないと考えた。血管新生阻害剤の効果を単純に可視的な骨髄血管密度の変化で代替することはできない可能性も考えられた。

本研究は血管新生は造血器腫瘍である多発性骨髄腫にもみられることを示した。また、骨髄血管密度が骨髄腫細胞の骨髄浸潤程度に相関するという結果より、血管新生は骨髄腫の成長に関連すると推測できる。血管新生抑制は多発性骨髄腫の治療に有用と期待される。

論文審査の要旨

多発性骨髄腫は高齢者に発生する予後の悪い悪性造血器腫瘍である。最近、抗血管新生、免疫機構とサイトカインの調節作用を有するサリドマイドが骨髄腫の治療薬として使用され始めた。本研究では、骨髄腫患者の骨髄生検検体を用いて骨髄血管密度を計測した結果、骨髄腫患者の骨髄血管密度の上昇および腫瘍浸潤程度との相関が認められ、また血漿中の血管新生促進因子FGF-2、VEGF濃度も高値であった。サリドマイド投与症例では、投与後に血漿FGF-2、VEGF濃度が低下したが、骨髄血管密度に明らかな減少傾向はみられなかった。以上より、血管新生は多発性骨髄腫にもみられ、骨髄腫の成長に関連すると示唆された。サリドマイドは骨髄腫に対して一定の血管新生抑制作用を有すると推測された。

審査では、骨髄生検の採取部位、血管密度の計測方法について質問がなされた。骨髄検体は患者の腸骨より採取され、各検体の切片はCD34に対する免疫染色の後、ブラインドで骨髄腔内の有核造血細胞が集積し、脂肪細胞が少なく、骨梁骨を含まない部位のCD34陽性血管数を計測したと回答された。コントロール群と骨髄腫群の血管密度における有意差の有無とその統計方法について質問がなされた。コントロール群とover allの骨髄腫群では有意差はないが、骨髄腫の骨髄浸潤中等度・高度群に血管密度の有意な増加が認められ、統計方法はt検定を用いたと回答された。骨髄腫における骨髄線維化の有無について質問がなされ、骨髄浸潤高度の骨髄腫の多くに線維化がみられたと回答された。また、サリドマイド投与量と骨髄検体採取時期についての質問に対して、重大な副作用がない場合に増量されたケースがあり、投与後4週間の時点で骨髄検体が採取されたと回答された。さらに、サリドマイド治療効果と血管密度の変化との相関の有無およびサリドマイドの抗血管新生作用について質問がなされた。高値であったFGF-2、VEGF濃度がサリドマイド治療後に顕著に低下したことより、サリドマイドに抗血管新生作用があると考えるが、骨髄生検検体では血管密度の減少傾向はみられなかった。これは、全身性に循環する血管新生促進因子が減少しても、骨髄に血管密度の変化をもたらすには時間がかかり、また2次的に計測した血管密度は抗血管新生効果を反映する指標として不十分であるとも考えられ、抗血管新生作用を反映しうる指標についての研究は今後の課題である。骨髄生検は微小検体であり、全身骨髄の血管新生の変化を検索するには検体量が小さすぎるが、検体採取は患者の負担になり、検査手段の限界であると回答された。

以上、本研究は、さらに検討すべき課題を残しているものの、骨髄生検検体を用いて多発性骨髄腫における血管新生の関与を示し、また新薬の治療効果を病理学的に検討した点で今後骨髄腫の診断・治療の向上に役立つ有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 病理学 坂元 亨宇
病理学 岡田 保典 微生物学・免疫学 小安 重夫
薬剤学 谷川原 祐介
学力確認担当者：
審査委員長：岡田 保典

試問日：平成17年12月28日