



造血細胞移植 ガイドライン

急性リンパ性白血病(成人)

(第3版)

2020年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

I. 緒言	1
II. フィラデルフィア (Ph) 陰性急性リンパ性白血病	1
はじめに	1
1. 対象患者	1
2. 病型分類	1
3. 移植の適応とその推奨レベル	3
4. 予後因子	3
5. 病期別の移植適応	4
1) 第一寛解期	4
2) 第二以降の寛解期	4
3) 再発進行期／寛解導入不応期	4
6. 臨床成績	5
7. ドナーソース	10
8. 移植前処置	10
9. ドナーリンパ球輸注	12
10. 新規治療	13
III. フィラデルフィア (Ph) 陽性急性リンパ性白血病	19
はじめに	19
1. 対象患者	20
2. 移植の適応とその推奨レベル	20
3. 予後因子	21
4. 臨床成績	23
5. 病期別の移植適応	25
1) 第一寛解期	25
2) 第二以降の寛解期	27
3) 再発進行期／寛解導入不応期	27
6. 移植後のTKI投与	27
7. ドナーソース	27
文 献	28

I. 緒言

本邦における急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) に対する治療はここ数年で大きく変化しており、特に効果判定基準として最も堅牢な微小残存病変が保険収載されたことは特筆すべき点である。また、フィラデルフィア染色体陽性ALLではチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) により予後の改善が示されただけでなく、併用化学療法の強度減弱、移植の必要性、移植後TKI維持療法についても議論されるようになってきている。さらに、新規抗体療法が出現し、治療の選択肢が広がりALL治療は新たな時代に進んだといえる。同時に、同種造血幹細胞移植医療もドナー選択肢が多様化し、支持療法も強化され治療成績の改善が期待されている。このような中、ALLに対する同種造血幹細胞移植に対してフィラデルフィア染色体陰性ALLとフィラデルフィア染色体陽性ALLに分けて、種々の論点に対して詳細に検討した包括的なガイドラインをここに提示する。

II. Ph陰性急性リンパ性白血病

はじめに

16歳以上の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は、本邦の造血細胞移植学会の統計において、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) について2番目に多くの同種移植が行われている疾患である。2014年のガイドライン 急性リンパ性白血病(成人)では、同種移植の適応が広範囲に推奨されている。

しかしながら、ALLは、成人領域における小児プロトコルの応用による化学療法治療成績の向上、新規薬剤の登場、本邦でもついに、測定可能残存病変・微小残存病変 (Measurable Residual Disease / Minimal Residual Disease) (MRD) が、2019年6月から一般臨床で測定できるようになり、状況は大きく変化している。本稿では、成人フィラデルフィア染色体 (Philadelphia chromosome: Ph) 陰性ALLについて、記載する。

1. 対象患者

16歳から65歳までを、対象とする。年齢のみを基準として移植適応を決定することは推奨されない。しかしながら65歳以上の同種移植適応に関しては詳細な全身状態や適切な前処置の検討が必要であり、慎重に考慮する必要がある。合併症の存在は同種移植の成績に影響し^{1)~3)}、合併症評価にて高リスクとされる65歳未満の比較的高齢者の移植適応は、慎重に考慮する必要がある。

小児ALLのガイドラインが、19歳以下の症例を対象として記述されており、参照されたい。思春期・若年成人 (Adolescent and Young Adult: AYA) について、その年齢上限が問題となる。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) からは、24歳までの小児プロトコルによる優れた化学療法の治療成績の報告がある⁴⁾が、さらにその年齢は拡大可能と考えられ、40歳未満程度がその上限⁵⁾と考えられるが、今後の検討課題である。

2. 病型分類

ALLの分類としては、形態学的な観点を主にしたFAB分類と⁶⁾、成因、染色体および遺伝子異常を重要視したWHO分類が一般的に使用される^{7)~9)}。同種移植の適応を考える場合、WHO分類が利用されることが多い(表1)。

表1. 急性リンパ性白血病のWHO分類と頻度・予後

Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫				
非特定型				
反復性遺伝子異常を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫		頻度(%)		予後
染色体転座	関連遺伝子	小児	成人	
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	1～3	11～29	
t(v;11q23)	<i>KMT2A (MLL)</i> 再構成	1～2	4～9	不良
乳児では55%				
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)</i>	22～26	0～4	良好
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	<1	<1	
t(1;19)(q23;p13.3)	<i>TCF3 (E2A)-PBX1</i>	1～6	1～3	
数的異常				
高2倍体(hyperdiploidy)	染色体本数51-67本	23～30	7～8	良好
低2倍体(hypodiploidy)	染色体本数44本以下	6	7～8	不良
Provisional				
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like	<i>CRLF2, IKZF1, JAK2, ABL1, EPOR, ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R, CDKN2A/B</i>	15	10～30	不良
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21		2%	<1	
Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫(非特定型を含む)		8～15	16～25	
Provisional				
Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia	<i>FLT3, Ras family, DNMT3A, IDH1, IDH2</i>			
NK-lymphoblastic leukemia/lymphoma				

3. 移植の適応とその推奨レベル

表2.

		同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	標準リスク	GNR/CO	GNR/CO	GNR/CO	GNR
	リスク不明	CO	CO	CO	GNR
	高リスク	S	S	S	GNR
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期／ 寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

B-ALL, T-ALL とも以下の基準でリスクを分類する

高リスク：*KMT2A (MLL)* 再構成、低2倍体 (hypodiploidy) (染色体本数44本以下)、複雑核型(反復性遺伝子異常を認めず、染色体本数40-50、かつ、5つ以上の異常を持つ)、*BCR-ABL1*-like、初回寛解導入法で完全寛解 (CR, CRi) 導入不応例、寛解導入療法後 (End Of Induction: EOI) のMRD陽性、のいずれかの予後不良因子を持つ

標準リスク：高リスクの予後不良因子を持たない (EOI MRD陰性を含む)

リスク不明：染色体検査 不明、EOI MRD不明 など

S: standard of care 移植が標準治療である (合併症、QOL などの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO: clinical option 移植を考慮してもよい

Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施することがのぞましい

GNR: generally not recommend 一般的には勧められない

4. 予後因子

1) 染色体・遺伝子

予後良好としては、t(12;21) (p13;q22) /*ETV6-RUNX1* と、高2倍体 (hyperdiploidy) (染色体本数51-67本) があげられる。予後不良としては、t(v;11q23) /*KMT2A (MLL)* 再構成が代表的である^{10, 11)}。*BCR-ABL1*-like は、予後不良である^{12, 13)}。その同定には、RNA解析、IgH-CRLF2のFACSなど、一般臨床では行えない検査を要する。tyrosine kinase inhibitor (TKI) 併用化学療法などの可能性を考慮し、臨床研究に参加し前向きに同定することが望ましい。低2倍体 (hypodiploidy) (染色体本数44本以下)、複雑核型(反復性遺伝子異常を認めず、染色体本数40-50、かつ、5つ以上の異常を持つ)、も予後不良とされる¹¹⁾。

2) 初期治療反応性不良

寛解導入療法に対する反応性は、重要な予後因子であり、初回寛解導入療法で完全寛解 (complete remission: CR, complete response with incomplete blood count recovery: CRi) 導入不応例は、予後不良である¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。小児ALLにおいて重要な予後因子のprednisone (PSL) プリフェーズに対する反応性 (PSL 単独投与7日後の末梢血芽球数1000未満)¹⁷⁾ は、Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto (GIMEMA) から、成人プロトコルで治療された成人ALLでも予後因子として報告されている¹⁸⁾。今後、小児プロトコルで治療される成人ALLでの検討が必要である。

3) MRD

古典的な ALL の予後因子、患者年齢 35 歳以上、初診時白血球数 B 細胞性 3 万以上、T 細胞性 10 万以上などがある^{14, 19)}が、現在では、B-ALL、T-ALL を問わず寛解導入療法後 (End Of Induction: EOI) の MRD が、最も重要な予後因子としての地位を確立している^{20, 21)}。日本からも、EOI MRD 陰性の成人 Ph 陰性 ALL は、化学療法で 70% の 3 年無病生存が報告され、欧米からの報告と同等の成績である^{22, 23)}。

骨髓微小残存病変量測定のためには、初診時の白血病検体を用いた遺伝子再構成の同定が必要で、Ph 陰性 ALL において、90% 程度で測定可能となるが、10% 程度は測定不能であり、また、その結果判明までに 30 日程度を要することから、寛解導入療法の効果判定のための骨髓検査のタイミングが問題となる。しかし、EOI MRD は、個々の患者の同種移植適応において極めて重要な意味を持つので、この検査を適切に行う必要がある。MRD 検出のためには良好な骨髓検体が必須であり、骨髓穿刺の最初の吸引 2～3ml を提出する必要がある。*KMT2A (MLL)* 再構成、低 2 倍体 (hypodiploidy)、複雑核型、*BCR-ABL1*-like 以外の ALL では、EOI MRD 陰性は、化学療法による予後良好である。*BCR-ABL1*-like ALL は、AYA 世代に多く、その同定には、一般臨床では行われない検査が必要で、実臨床では同定困難なことが多い。しかし、*BCR-ABL1*-like ALL は、EOI MRD 陽性のことが多いので、同種移植適応の決定に関しては、EOI MRD 評価である程度対応できる。第二寛解期以降では MRD 陰性でも、化学療法による治癒の可能性は低い。

5. 病期別の移植適応

1) 第一寛解期

同種移植適応は限定的である。高リスク群の予後不良因子 *KMT2A (MLL)* 再構成、低 2 倍体 (hypodiploidy)、複雑核型、*BCR-ABL1*-like、初回寛解導入法で寛解導入不応例、EOI MRD 陽性のいずれかを持つ症例が、適応である。遺伝子解析の進歩で、今後、新たな予後不良因子となる遺伝子変異が同定される可能性があり⁹⁾、注意を要する。一方、以下に述べる新規治療による治療成績の向上により、この適応は変化する可能性がある。予後不良因子を持たない標準リスク群は、一般に同種移植の適応はない。

2) 第二以降の寛解期

成人 ALL においては、化学療法や新規薬剤 (inotuzumab ozogamicin / blinatumomab) 単剤による治癒の可能性は低く、同種移植が推奨される。今後、低毒性化学療法と新規薬剤の組み合わせによる救済療法の長期経過の報告が期待される²⁴⁾。

3) 再発進行期／寛解導入不応期

成人 ALL は一般的な化学療法によって初発時は 80-90% 程度の CR1 を達成するが、再発時に一般的な化学療法で CR2 を達成できるのは 30-50% 程度に減少し、3CR の可能性はさらに 20% 程度まで低下する²⁵⁾⁻²⁷⁾。進行期の同種移植の成績は不良である。

再発難治性 ALL に対する新規薬剤として、inotuzumab ozogamicin 単剤により CR 達成率 81%²⁸⁾、blinatumomab 単剤により CR 達成率 44% が報告され²⁹⁾、再発難治においても CR 達成の後に同種移植に根治を期待して進むことが可能となった。しかしながら、同種移植後一年無再発生存率は inotuzumab ozogamicin で 41%³⁰⁾、blinatumomab で 53%³¹⁾ と報告され、移植後再発が最大の問題である。blinatumomab による移植後の維持療法を行う臨床試験 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807883>) が進行中であり、結果が期待される。また本邦でも chimeric antigen receptor (CAR)-T (後述) が 2019 年 5 月保険適用となり、治療成績の向上が期待される。

6. 臨床成績

1) ALLの薬物療法

小児ALLの予後は良好で80%以上の長期生存が得られているのに比して、成人ALLの予後は不良である。Berlin - Frankfurt - Munster (BFM) による小児ALLの化学療法が基本となり³²⁾、CALGBのFive Drugs Regimenに代表されるような強力寛解導入療法の導入で³³⁾、完全寛解率は90%を越えるようになってきたが、再発のため3～5年無病生存率は40～50%程度との報告が多い^{25)–27)}。15～20歳のいわゆるAYA ALLを小児プロトコルで治療する場合と、内科プロトコルで治療する場合、小児プロトコルで治療した方が予後良好と報告されている^{4, 34, 35)}。小児プロトコルでは、成人領域のプロトコルに比して、治療強度が高く、かつ骨髄毒性の少ないステロイド、vincristine (VCR)、L-asparaginase (L-Asp)などを大量に使用する特徴がある。JALSGからは、24歳までの小児プロトコルによる優れた化学療法の治療成績の報告があるが⁴⁾、さらにその適応年齢は拡大可能と予想され、40歳未満程度がその上限⁵⁾と考えられるが、今後の検討課題である。小児プロトコルの成人ALLへの応用により、化学療法の治療成績は確実に向上している。ALLの治療において地固め療法を強力に行い維持療法を削除すると再発が多くなることが報告されており、維持療法の重要性が強調されている^{36, 37)}。

2) 第一寛解期ALLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

第一寛解期を達成した成人ALLに対して、前述した高リスク因子を少なくとも一つ満たす場合、同種移植が推奨される。現在、成人ALL高リスク群CR1の対象が比較的少数となり、染色体異常によるリスク分類の意義が不明確となり、BCR-ABL1-likeやEOIのMRDの意義などの新たなリスク因子が同定されたことにより、前向きランダム化比較試験にて統一的な高リスク群での同種移植と化学療法の継続を比較したものは存在しない。そのため、限られたランダム化比較試験や観察研究での結果を基に、同種移植の意義が検討されている。

英国MRCと米国ECOGの共同研究によるALL症例において³⁶⁾、50歳もしくは55歳以下の比較的若年者の新規発症ALL1929名中、化学療法開始後にCR1を達成し、HLAの検索がされた1031名の標準リスク群と高リスク群(発症時年齢35歳以上；B-ALL診断時白血球数3万/ μ L以上、もしくはT-ALL診断時白血球数10万/ μ L以上；Ph陽性)を対象に同種移植と非同種移植(維持化学療法と自家移植)の比較を検討する前向き臨床研究が実施された。高リスク群においてドナーあり群とドナーなし群の10年再発率はそれぞれ、37%と63% ($p < 0.00005$)とドナーあり群では大幅に再発率が低下したが、2年非再発死亡率がドナーあり群とドナーなし群でそれぞれ35.8%と13.6%と、非再発死亡率がドナーあり群で高く、高リスク群において全生存率の改善に結びつかなかった。標準リスク群ではドナーあり群とドナーなし群の10年再発率はそれぞれ、49%と24% ($p < 0.001$)とドナーあり群では再発率の低下を確認し、2年非再発死亡率がドナーあり群とドナーなし群でそれぞれ19.5%と6.9%と、非再発死亡率がドナーあり群で同様に高かったが、標準リスク群において全生存率が改善した。この報告には結果の解釈にいくつか注意する点が存在する。第一に研究期間が1993年から2006年と長期にわたり、この間にGVHD管理の向上、新規の免疫抑制薬の登場、抗真菌薬などの支持療法の改善が進み、現在より非再発死亡率が高く評価されている可能性が存在する。第二にPhを除く高リスク群の定義は前述のように大幅な改定がなされており、標準リスク群の中には現時点では高リスク群と分類される患者群が少なからず存在する。第三にドナーあり群では443名中120名(27%)がCR1の間に実際に移植を受けておらず、ドナーなし群では558名中43名(8%)が同種移植を実施されている。第四に診断時年齢35歳以上を高リスク群と定義しており、非再発死亡率が高リスク群でより高く評価され、標準リスク群でより低く評価された可能性がある。以上の制限から結果の解釈に困難が生じ、移植の意義を示唆する結果ではあるが、本研究のみを持って移植適応を決定することは難しい。

フランスで1994年から2002年にかけて実施された15歳から55歳の初発ALLの922名中CR1を達

成したPh陽性を除く高リスク群〔診断時白血球数3万/ μ L以上；t(4;11)やt(1;19), 11q23相互転座の染色体異常の存在；寛解導入療法不応例；(CD10+/CD19+ もしくはCD20+/CD19+、かつ骨髓系細胞表面マーカー陽性)を満たさないこと；骨髓線維化のために細胞表面マーカー、もしくは染色体異常の検索が未検；中枢神経病変を有する患者は除外〕238名を対象に、血縁者ドナーの有無によりgenetic randomizationを実施した研究により¹⁵⁾、血縁者間同種移植(82名)と非同種移植群(129名：自家移植、70名；化学療法継続、59名)の比較では、5年無病生存率は45%と23%と、血縁者間同種移植が非同種移植と比較してアウトカムの改善に繋がった($p=0.007$)。限られた高リスク因子を満たす高リスク群で同種移植の意義が確認された。以上から高リスク群において、血縁者間同種移植の実施が勧められる。

さらに化学療法、支持療法の進歩、日本ではHLA一致血縁ドナーのみならず骨髓バンクおよび臍帯血バンクからの同種移植も良好な成績を示すことなどを勘案すると、この結果から同種移植の適応を決定することは難しい。平成30年度造血細胞移植学会全国調査によると、ドナーの種類によらず5年生存率は、60%強が報告されている。

		5年 / 10年生存率(症例数)		
		血縁骨髓	非血縁骨髓	臍帯血
ALL	第一寛解期	66.2% / 60.1% (1433)	65.6% / 59.6% (2331)	65.4% / 62.2% (1161)

化学療法の治療成績の向上により、標準リスク群において同種移植の意義は減弱している。JALSGデータベースおよびTRUMPデータを用いた臨床決断分析によると、標準リスク群と高リスク群をともに含んだ成人ALLに対してHLA一致ドナーが存在する場合に第一寛解期での同種移植の実施は継続した化学療法と比して10年全生存率の改善が期待された(50.0% vs. 38.9%)³⁸⁾。しかしながら、16歳から24歳の新規発症ALLを対象としたJALSG202-U4では5年無病生存率67% (95% CI 58-75%)と比較的良好な成績を修め、サブグループ解析において標準リスク群〔診断時白血球数3万/ μ L未満、もしくは下記の染色体異常；high hyperdiploidy (51-65染色体数)、正常核型、*KMT2A* (*MLL*) 以外の11q異常、del(6q), del(17p), del(9p), del(12p), -13/del(13q), t(14q32), t(10;14), low hyperdiploidy (47-50染色体数)、その他のTCR相互転座、構造異常を伴わない四倍体(>80染色体数)、高リスク群を満たさないその他の染色体異常〕、高リスク群〔診断時白血球数3万/ μ L以上、もしくは下記の染色体異常の存在；フィラデルフィア染色を伴わない-7、del(7p)、+8、11q23/*KMT2A* (*MLL*)、t(1;19)、t(17;19)、t(5;14)、*CALM-AF10* in T-cell ALL、t(4;11)、t(8;14)、5つ以上の異常がある複雑核型、low hypodiploidy (30-39染色体数)、near triploidy (60-78染色体数)〕ともに、化学療法群と同種移植群の5年無病生存率は同等であった〔標準リスク群、71% vs. 71% ($p=0.9512$)；高リスク群、62% vs. 65% ($p=0.9394$)〕。本研究では低リスク群と高リスク群とに分類するに当たり、現在において各染色体異常の予後因子としての意義が疑問視されるものがリスク分類に用いられている。そのため、リスク分類が不正確になる可能性があり、各リスク分類での同種移植の意義は不正確ではあるが、全体として16歳から24歳のALLに対して化学療法と同種移植はほぼ同等の意義を示した。25歳から65歳を対象としてJALSG-202-0³⁹⁾では、地固め療法第2サイクルと第5サイクルにおいてMTX 3,000 mg/m²とMTX 500 mg/m²のランダム化試験では、5年無病生存率はそれぞれ、58%と32% ($P=0.0218$)と高用量MTX群で改善が認められた。サブグループ解析において、T-ALL (68% vs. 21%) / B-ALL (56% vs. 35%)、WBC ≥ 5 万/ μ L (28% vs. 10%) / WBC < 5 万/ μ L (62% vs. 37%)、Age ≤ 40 (67% vs. 38%) / Age > 40 (67% vs. 38%)、染色体リスク(標準リスク+中間リスク) (61% vs. 29%)で高用量MTX群で無病生存率の改善が認められたが、唯一、染色体リスク高リスク以上で両群の5年無病生存率は同等であった(35% vs. 34%)。同種移植の5年無病生存率はドナー由来に依らず60%強であり、化学療法継続による成績の向上により、同種移植の実施に伴

う治療成績の改善の期待は限定的となってきた^{4, 38, 39)}。以上より、成人Ph陰性ALL全体としては、寛解後療法として、化学療法継続に対する同種移植の優位性はない。

染色体高リスク群における同種移植の研究報告は限られている。フランスにおけるLALA-94多施設前向き研究グループは染色体相互転座t(1;19)/*TCF(E2A)-PBX1* (N=21) もしくはt(4;11)/*KMT2A(MLL)-AF4* (N=34) を持つ成人初発ALLに対する同種移植の意義を検討した⁴⁰⁾。CRを達成中に同種移植に進む群(N=22)と同種移植を受けない群(N=23; 自家移植15名と化学療法継続8名にランダム化)を比較したところ、t(4;11)を有する患者群では5年無病生存率は同種移植群で66%、自家移植群で11%、化学療法群で20%であった(P=0.02)。一方、t(1;19)を有する患者群では5年無病生存率は同種移植群で63%、自家移植群で16%、化学療法群で0%であった(P=0.14)。hypodiploidを有する小児ALLに対して同種移植を実施した78名(CR1, 43名; CR2, 29名; CR3, 6名)の報告では⁴¹⁾、5年全生存率は56%と報告され、小規模の単変量解析ながら、CR2/CR3がCR1と比較して予後不良因子として認められた(P=0.04; HR, 2.28; 95% CI, 1.02-5.10)。hypodiploidを有する小児においてCR1における同種移植の意義が示唆された。一方で2003年から2011年にかけて米国国立がん研究所において小児そしてAYA世代ALL8522名に対して同定されたhypodiploid ALL 131名(1.5%)中のCR1を達成した113名(86.3%)の同種移植(N=61)と化学療法継続(N=52)の比較では、5年無イベント生存率はそれぞれ56.4%と48.8%(P=0.62)、5年全生存率はそれぞれ65.6%と53.8%であった(P=0.32)。いずれも同種移植群で改善の傾向は存在したが、症例数は限られており、有意な改善は確認出来なかった⁴²⁾。hypodiploid ALLに対して既存の化学療法の実施に対してアウトカムが劣っていることは多数の報告があり、同種移植の意義は限られた観察の中、アウトカムの改善の可能性が示唆されており、現時点でhypodiploid ALLに対して同種移植の実施を推奨する。現時点で*BCR-ABL1*-likeを有する成人ALLの同種移植の意義について検討されたものは極めて限られているが、*BCR-ABL1*-like細胞株は他の前駆B-ALL細胞株と比較して、L-Aspに対して73倍以上の耐性を有し、化学療法の実施によっても予後不良が知られ、*IKZF1*変異に関しても化学療法抵抗性であることが知られていることから、本ガイドラインではCR1における同種移植の実施を推奨する^{12, 13)}。

CR達成後、成人ALLの生命予後はMRDの有無により大きく影響を受ける。フランスのGroup for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL)は成人ALL高リスク群で寛解導入療法後6週で、MRD 0.1%未満の達成の有無が大きな予後の分かれ目になることを示し⁴³⁾、この小児プロトコルに対して化学療法抵抗性が示唆される状況下(MRD 0.1%以上)では同種移植の実施が無再発生存率(HR, 0.40; 95% CI, 0.23-0.69; P=0.001)ならびに全生存率(HR, 0.41; 95% CI, 0.23-0.74; P=0.003)の改善に繋がる事を示した。一方で、MRD 0.1%未満の場合、同種移植は無再発生存率(HR, 1.37; 95% CI, 0.81-2.32; P=0.24)ならびに全生存率(HR, 1.47; 95% CI, 0.85-2.54; P=0.16)と改善が認められず、同種移植の意義はMRDの存在の有無によって異なることが示された(交互作用項: 再発生存率, P=0.001; 全生存率, P=0.002)。本論文の結果から、寛解導入療法開始後6週の段階でMRD 0.1%以上であるならば、社会的状況や合併症の有無のドナー由来などを鑑みて、一般的に同種移植が積極的に推奨される。一方で寛解導入療法開始6週の段階でMRD 0.1%未満であれば同種移植を実施する意義は乏しいこととなる。しかしながら、高リスク群の定義はMRDに関する論文で様ではなく、現在受け入れられている予後因子と異なる点が多々存在する。そのため、論文で提示された高リスク群でMRD陰性化した場合の同種移植の意義に関する結果には疑義が生じる。さらには交互作用の存在下では主効果の検討のために交互作用の影響を受けないサブグループ解析が考えられるが、B-ALL/T-ALLの各ALLにMRD 0.1%と同種移植の実施に関して交互作用が認められ、現段階でMRD早期陰性の下で同種移植の意義を断じるのは困難である。以上の点から高リスク因子を少なくとも一つ有する場合、化学療法継続のみで期待されるアウトカムが不良であることが予想されるため、MRDが陰性化した場合でも、若年者で合併症が少なく、適切なドナーが利用可能であれば、同種移植の検討を推奨する。The German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)²⁰⁾、GRAALL⁴⁴⁾、The Northern Italian Study Group (NILG)⁴⁵⁾、the Spanish Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)⁴⁶⁾ (表参照)と治療早期にMRD陰性化の達成が重要な予後

の指標であることは、再現性が高く認められている。また一般に高リスク因子が存在する場合、CRを達成したとしてもMRDは検出される傾向が標準リスクと比べてより強く。またGMALLでは化学療法の実施により、MRD陰性の割合は寛解導入療法開始11日目、26日目、71日目(地固め療法1サイクル後に相当)、16週目(地固め療法3サイクル後に相当)においてそれぞれ、6%、36%、70%、76%と改善を続けるものの、CR達成後に地固め療法を一サイクル実施した後にMRDが陽性の場合、陰性に転じる可能性はわずか2割とされる²⁰⁾。ALLにおいてMRDの寛解導入療法後(Day 24)とWeek 16の継続的なMRDの検出は化学療法終了後に3年以内に94%が再発すると報告されており⁴⁷⁾、同種移植の実施により再発を防止することが期待されている。後述するblinatumomabの投与によりMRD陽性寛解患者の8割弱が、MRD陰性化することが報告されており⁴⁸⁾、移植前MRD陰性化の達成により、さらなる治療成績の向上が期待される。

研究グループ	患者背景	MRD測定方法	Cutoff	時期	主な結果
GMALL ^{20*} (N=1648)	15歳から55歳 高リスク+標準リスク	Ig/TCR gene rearrangement	$\geq 10^{-4}$	寛解導入療法後 71日と16週	MRD陰性 vs. MRD陽性 5年無病生存率 71日: 63% vs. 31% ($P<0.0001$) 16週: 67% vs. 25% ($P<0.0001$) 5年全生存率 71日: 79% vs. 47% ($P<0.0001$) 16週: 80% vs. 42% ($P<0.0001$)
GRAALL ^{43**} (N=522)	15歳から55歳 高リスク	Ig/TCR gene rearrangement	$\geq 10^{-3}$	寛解導入療法後 6週	MRD $\geq 10^{-3}$: SCT, HR 0.41 ($P=0.003$) for OS MRD $<10^{-3}$: SCT, HR 1.47 ($P=0.16$) for OS
NILG ^{45***} (N=280)	16歳から65歳 高リスク+標準リスク	Ig/TCR gene rearrangement	$\geq 10^{-4}$	寛解導入療法後 16週から22週	MRD陰性 vs. 陽性 5年無病生存率 72% vs. 14% ($P=0.001$) 5年全生存率 75% vs. 33% ($P<0.001$)
PETHEMA ⁴⁶ **** (N=326)	15歳から60歳 高リスク	four-color flow cytometry	$\geq 10^{-3}$ at the end of induction $\geq 5 \times 10^{-4}$ at the end of 3 rd consolidation	寛解導入療法後 5週から6週の間 16週から18週の間 (地固め3コース後)	無病生存期間 陰性 vs. その他: HR 1.151 ($P=0.657$) 陰性 vs. 陽性継続: HR 3.787 ($P<0.001$) 全生存 陰性 vs. その他: HR 1.348 ($P=0.371$) 陰性 vs. 陽性継続: HR 3.556 ($P=0.001$)
GRAALL ^{44**} (N=423)	15歳から59歳 高リスク+標準リスク	Ig/TCR gene rearrangement	$\geq 10^{-4}$	寛解導入療法後 6週	多変量解析: 累積再発率 B-ALL SCT censoring: HR 3.21 ($P<0.001$) No SCT censoring: HR 2.49 ($P=0.001$) T-ALL: SCT censoring: HR 2.50 ($P=0.036$) No SCT censoring: HR 3.13 ($P=0.002$)

Table. 測定可能残存病変・微小残存病変の評価

**** German Multicenter Study Group for Adult ALL; **Group for Research on Adult ALL, GRAALL;

**** Northern Italian Leukemia Group, NILG. 注) 少数の高齢者にはカットオフとして $\geq 10^{-3}$ を使用された。

**** Programa Español de Tratamientos en Hematología, PETHEMA

表(原著表6より改変). 10週におけるMRD評価と16週もしくは22週におけるMRD評価の相関⁴⁵⁾

10週での評価	No.	16週もしくは22週におけるMRD, No. (%)		P
		MRD 陰性	MRD 陽性	
陰性	47	41 (87.2)	6 (12.8)	P<0.001
弱陽性: <10 ⁻⁴	16	7 (43.8)	9 (56.2)	
陽性: ≥10 ⁻⁴	39	3 (7.7)	36 (92.3)	

3) 第二寛解期以降のALLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

初発ALLに対する寛解導入療法により90%近くが完全寛解を達成し、その後、ALLの治癒を目指し、地固め療法が実施される。この治療戦略により標準リスク群において5年無再発生存率60%程度が見込めるものの、再発した場合、既存の化学療法のみでは予後は極めて不良である⁴⁹⁾⁻⁵²⁾。1990年から2013年にかけて実施された11の前向き臨床試験に参加した1706人のフィラデルフィア染色体陰性ALLの後方視的解析では第一救援療法、第二救援療法、それ以降で、CR達成率はそれぞれ40%、21%、11%と報告され、3年全生存率は11%、6%、4%と極めて不良であった。第一救援療法開始から移植までの期間中央値110日まで生存した患者群を対象にしたランダム解析では第一救援療法後に同種移植を行った患者は、移植しなかった患者に比べて有意に全生存率が改善した⁵²⁾。

2回目の同種移植の実施に関してEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は2000年から2017年にかけて初回同種移植を実施された後に再発し、その後、2回目の同種移植を受けた245名(CR2, 64%; Advanced 36%)の治療成績を報告し、5年全生存率は14%、grade III/IVの急性GVHDを認めない5年無再発生存率(GVHD-free relapse-free survival; GRFS)は7%であった⁵³⁾。全生存率と相関した予後因子として、2回目同種移植時年齢(HR, 1.25; 95% CI, 1.08-1.46; P=0.004, 10年単位)、初回同種移植より再発までの期間(HR, 0.99; 95% CI, 0.98-0.998; P<0.012, 月単位)、初回同種移植時に骨髄非破壊的前処置の実施(HR, 0.49; 95% CI, 0.28-0.87; P=0.016)、Karnofsky Performance Status ≥ 90 (HR, 0.50; 95% CI, 0.35-0.71; P<0.001)、2回目同種移植において非血縁者間同種移植の実施(HR, 1.48; 95% CI, 1.02-2.17; P=0.04)が同定された。本研究の解析は再発時における予後因子であるため、この結果を基にCR1での移植の検討をするべきではないことに、留意する必要がある。比較的若年成人で初回実施後寛解持続期間が長く、Performance Statusが保たれている症例では2回目同種移植は検討に値する。

平成30年度全国調査報告書による、CR2、非寛解期の同種移植後の、5/10年全生存率を示す。

		5年 / 10年生存率(症例数)		
		血縁骨髄	非血縁骨髄	臍帯血
ALL	第二寛解期	55.3% / 52.1% (467)	49.1% / 45.4% (640)	48.1% / 45.3% (390)
	非寛解期	19.1% / 16.1% (610)	21.9% / 18.2% (795)	20.9% / 20.1% (538)

本邦においてはCR2における同種移植の治療成績は極めて良好だが、これは移植できたというバイアスが強くかかっている。小児と異なり、成人においてCR2以降に、同種移植を行わない患者の生命予後は、極めて不良である。以上から、CR2以降においては根治性を求めるとき、同種移植が推奨される。inotuzumab ozogamicinやblinatumomabといった新規薬剤の登場により、再発した後もCRを達成し、CR2に同種移植を実施することが現実的となってきており、今後さらなる治療成績の改善が期待される。

7. ドナーソース

平成30年度全国調査報告書による、血縁骨髄、非血縁骨髄、臍帯血移植後の、5/10年全生存率を示す。

		5年 / 10年生存率(症例数)		
		血縁骨髄	非血縁骨髄	臍帯血
ALL	第一寛解明	66.2% / 60.1% (1433)	65.6% / 59.6% (2331)	65.4% / 62.2% (1161)
	第二寛解明	55.3% / 52.1% (467)	49.1% / 45.4% (640)	48.1% / 45.3% (390)
	非寛解明	19.1% / 16.1% (610)	21.9% / 18.2% (795)	20.9% / 20.1% (538)

血縁、非血縁、臍帯血を後方視的に解析したThe Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) ALL ワーキンググループからの解析では、臍帯血による移植成績は生存率、再発率、非再発死亡率いずれも血縁、非血縁と同等であることが示された⁵⁴⁾。また、15歳から50歳までの骨髄破壊的前処置が行われた移植群を対象としたTRUMP データの後方視的解析では、HLA 一致非血縁者間移植、HLA7/8一致非血縁、臍帯血の3群を比較し、臍帯血移植はHLA 一致および7/8一致非血縁と同等の移植成績であることが示されている⁵⁵⁾。以上の結果から、HLA 一致血縁、HLA 一致非血縁、臍帯血は、いずれもドナーソースとして適切である。

8. 移植前処置

ALL に対する同種移植前処置として骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning: MAC) と強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning: RIC) に関して、治療成績の比較研究が行われている。EBMT は2010年に45歳以上の成人ALL 576名 (MAC, 449名; RIC, 127名) (注: Ph陽性が約半数; MAC群81%が高用量total body irradiation (TBI)、RIC群32%が低用量TBIで治療) に対して後方視的解析を実施し、2年非再発死亡率はMAC群29%、RIC群21% (P=0.03)、累積再発率はMAC群31%、RIC群47% (P<0.001) と報告された⁵⁶⁾。多変量解析の結果、MAC群はRIC群と比較して、非再発死亡率は増加 (P=0.001; HR 1.98) が認められたものの、累積再発率は低下した (P=0.03; HR 0.59)。そのため、無白血病生存は両群で差を認めなかった (P=0.23; HR 0.84)。

JSHCT は2013年同様に45歳以上の成人ALL 575名に対して (MAC, 369名; RIC, 206名) (注: Ph陽性が同様に約半数; MAC群93%がTBI、RIC群54%がTBI; HLA 一座以上の不一致がMAC群14%、RIC群21%) に対して後方視的解析を実施し、3年全生存率 (MAC群51% vs. RIC群53%)、3年無病生存率 (MAC群47% vs. RIC群39%)、3年非再発生存率 (MAC群38% vs. RIC群36%) と全体として両群に差は認められなかった⁵⁷⁾。年齢55歳のカットオフとHLA ミスマッチ同種移植に関して交互作用が認められ、サブグループ解析ではMAC は50歳以下HLA 一致同種移植においてRIC と比して無病生存率 (P=0.013; HR 0.36) と全生存率 (P=0.014; HR 0.35) の改善が認められ、RIC は55歳以上HLA ミスマッチ同種移植においてMAC と比して無病生存率 (P=0.003; HR 3.51) と全生存率 (P=0.003; HR 3.88) の改善が認められた。50歳以下HLA ミスマッチ同種移植、50歳から55歳、55歳以上HLA 一致同種移植ではMAC群とRIC群に有意差は認められなかった。

The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) は2010年にPh陰性の成人ALL 1521名 (MAC, 1428名; RIC, 93名) (注: MAC群でTBI<13 Gy 59%、TBI ≥ 13Gy 29%、RIC群でTBI<13 Gy 41%、TBI ≥ 13Gy 0%) を後方視的に解析し、MAC群とRIC群で移植関連死亡率 (P=0.92)、累積再発率 (P=0.14) に有意差は認められず、多変量解析の結果、Karnofsky Performance Status > 80、CR1、白血球低値、HLA 一致もしくは血縁者間移植、移植時30歳以下、

そしてMACやRICに関係なくTBIの実施の有無が生存率の改善と関連した⁵⁸⁾。

同種移植は理想的にはCR1到達後に高リスク群成人ALLの治癒を目指して実施されるが、移植前・移植後にMRDの測定を実施することにより、現在、移植後再発リスクを評価する臨床研究が進められている。小児ALLにおいては移植前・移植後のMRDの検出が予後因子として確立されているが、成人ALLではその意義に関して議論が続いている。前述した成人ALLにおけるMRDの意義より、MRDが継続的に検出される場合、無病生存期間や全生存に対するハザード比はより高値が報告され、寛解導入療法後にMRDが継続的に検出される例ではMACがより考慮し得る。MACとRICのどちらを選択するかは、社会的状況、年齢や合併症の評価、ドナー選択、病期(CR1、CR2、Non-CR)を熟慮した上で慎重な判断が求められる。

1) 骨髄破壊的 (myeloablative conditioning: MAC)

全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) を使用する前処置が、non-TBIレジメンより、優れている⁵⁹⁾。EBMTは2008年から2012年にかけて行われた成人ALL 562名(Ph陽性、39%)のCR1における同種移植の後方視的検討を行い、多変量解析の結果、TBIを用いた前処置が累積再発率($P=0.004$; HR 0.48; 95% CI, 0.30-0.79)、無病生存率($P=0.02$; HR 0.63; 95% CI, 0.43-0.92)において優れていた。TBIによる非再発生存率の悪化は認められなかったが($P=0.90$; HR 0.90; 95% CI 0.49-1.66)、全生存率は改善の傾向を認めるのみであった($P=0.14$; HR 0.72; 95% CI 0.47-1.11)。

代表的な前処置はTBI 12Gyにcyclophosphamide (CY) 60mg/kg x 2を併用するCY+TBI 12Gyである。しかしながら、MACを用いた前処置を実施したとしても、CR1/CR2に対して移植後の最も大きな死因は原病の再発と報告されている。そのため、移植後の再発予防を目指し、CY+TBIにさらにetoposide (VP16)を追加する前処置の有用性が報告されている。本邦TRUMPデータを用いて、16歳以上のALL高リスク群を対象として、CY+TBI 12Gyに中等量VP16 (30~40 mg/kg)を追加する前処置をCY+TBI 12Gyと後方視的に比較したところ、無病生存率($P=0.01$; HR 0.76; 95% CI 0.62-0.93)と改善が認められ、非再発死亡率は両群間に有意差を認めなかった($P=0.38$; HR, 0.88; 95% CI, 0.65-1.18)⁶⁰⁾。中等量VP16の追加により、全生存率はCY+TBIと比較して、改善の傾向は認められたものの有意差を認めなかった($P=0.06$; adjusted HR 0.80; 95% CI 0.63-1.01)。

本邦TRUMPデータより、CY+TBI 12Gyに大量cytarabine療法 (high dose cytarabine: HDAC)を追加した前処置の後方視的検討では、骨髄および末梢血幹細胞移植では、全生存率には差が認められなかったものの、非再発死亡率の増加が認められた($P=0.03$)⁶¹⁾。一方で臍帯血移植では、CY+TBI 12Gyに加えてHDACの上乗せにより、再発と非再発死亡が低下し、全生存率($P=0.03$; HR), 0.74; 95% CI 0.56-0.9)が向上するというやや矛盾する結果が報告されている⁶²⁾。

以上より進行期を含めて移植前処置をCY+TBI 12Gyより強化することで、移植成績が向上すると根拠は現時点で乏しく、CY+TBI 12Gyが標準的な骨髄破壊的前処置と考えられる。

新規薬剤のInotuzumab ozogamicinに伴う肝類洞閉塞症候群/肝中心静脈閉塞症 (sinusoidal obstruction syndrome / veno-occlusive disease (SOS/VOD))について2剤以上のアルキル化剤を用いた前処置が危険因子として知られていることから、発症リスクを最大限軽減するためにアルキル化剤を使用しないVP16 + TBIが検討される。EBMTは2000年から2015年にかけてPh陰性のCR1/CR2を達成した成人ALL 1498名 (VP16 + TBI 152名; CY + TBI 1346名)に対して後方視的解析を行い、多変量解析の結果、CY + TBIと比較して累積再発率の低下を認めた($P=0.04$; HR 0.62; 95% CI 0.40-0.97)⁶³⁾。非再発死亡率、無病生存率、全生存率、grade III/IVの急性GVHDを認めない再発生存率、急性GVHD grade II-IV発症率、慢性GVHD発症率は同等であり、inotuzumab ozogamicinを移植前に用いた際に代替手段として検討できる。

TBIを用いた前処置が非再発生存率の改善につながるということが一般に知られているが、本邦TRUMPデータ解析より、non-TBIレジメンとしてintravenous (iv) busulfan (Bu)/CYによる前処置は、CY+TBIと比較して、全生存率($P=0.753$; HR, 1.08; 95% CI 0.66-1.79)と無再発生存率($P=0.235$; HR, 1.30; 95% CI 0.84-2.01)が、不良な傾向だが有意差が認められなかったことが報告されており、

TBIの実施が困難な状況では代替案として考慮され得る⁶⁴⁾。

2) 強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning: RIC)

強度減弱前処置 (RIC) は第一回非骨髄破壊的幹細胞移植国際ワークショップでChamplinにより提案された基準〔幹細胞移植なしに通常28日以内に回復する可逆性骨髄抑制；幹細胞移植後28日から35日における初めの評価にて混合キメラ (mixed chimerism) が観察される；非血液毒性が低率〕を元に下記の項目のいずれかに該当するものとされた⁶⁵⁾。

- 1) TBI一回照射500 cGy以下、もしくは分割照射で800 cGy以下
- 2) 経口busulfanの投与量が9 mg/kg以下（もしくは経静脈的に換算して同等量）
- 3) melphalanの投与量が140 mg/m²以下
- 4) thiotepeaの投与量が10 mg/kg未満
- 5) BEAM (carmustine、etoposide、cytarabine、melphalan)

RICはMACに一般的に不耐容であると考えられる合併症がある高齢者にも同種移植の可能性、そして引き続く血液腫瘍の治癒をもたらし得るものとして期待されている。CIBMTRは2001年から2012年にかけて55歳以上の成人ALL 273名 (CR1 71%； $\geq$ CR2 17%；Primary induction failure/relapse 11%) (注：Ph陽性を50%含む) に対して後方視的解析を行い、CR1においてRICを用いて同種移植を実施した場合、3年生存率45%であり、移植後実施2年以降の再発は観察されなかったと報告している⁶⁶⁾。多変量解析の結果、全生存率へ影響を与える因子として、66歳以上 (66歳以上 vs. 55-60歳: $P=0.05$; HR 1.51; 95%CI 1.00-2.29)、CR未達成における同種移植 ($P=0.001$; HR 2.13; 95%CI 1.36-3.34) が同定された。

本邦TRUMPデータを用いた50歳以上高齢ALL 164名に対してfludarabine/busulfan (FB) [FB2 (Bu 6.4mg/kg, $n=46$)、FB4 (Bu 12.8mg/kg, $n=26$)]、fludarabine/melphalan (FM140; Mel 140mg/m², $n=92$) を後方視的に比較したところ、FB2がFB4やFM140と比較して、非再発死亡率の改善に繋がり [FB2 vs. FB4; $P=0.044$; HR 3.54; 95%CI 1.04-12.10; FB2 vs. FM140; $P=0.026$; HR 3.71; 95%CI 1.17-11.81]、全生存率への改善の傾向が認められた [FB2 vs. FB4; $P=0.097$; HR 2.08; 95%CI 0.88-4.94; FB2 vs. FM140; $P=0.085$; HR 1.92; 95%CI 0.91-4.03]⁶⁷⁾。

さらには本邦において2005年から2016年にかけて16歳以上の成人ALL 507名に対して、高用量melphalan + TBI [melphalan 120-140mg/m² + 2-4 Gy TBI] ($n=118$)、高用量melphalanのみ ($n=152$)、低用量melphalan + TBI [melphalan 80-110mg/m² + 2-4 Gy TBI] ($n=237$) の後方視的比較を行い、3年全生存率はそれぞれ、49.6%、51.7%、47.3% ($P=0.67$) と報告され、3群間に差は認められず、多変量解析においても前処置の差は全生存率、累積再発率、非再発死亡率に影響を与えなかった⁶⁸⁾。以上の点から、高齢者において低用量melphalan + TBIは前処置として選択肢として考えられる。TRUMPデータによる、2000-2009年に行われた45歳以上のCR1、CR2のALLの移植症例の解析で、3年全生存率 (MAC 51% vs. RIC 53%, $p=0.701$) で、有意差なしの報告がある⁵⁷⁾。若年成人ALLに対する前処置としての、MACとRICの位置づけは今後の検討課題である。

9. ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion: DLI)

ALLにおいて移植片対白血病 (graft versus leukemia) 効果があることが、報告されている⁶⁹⁾。本邦からのALL移植後再発に対するDLIの効果が検討され、一定の効果が期待される^{70, 71)}。その詳細は、ドナーリンパ球輸注のガイドライン (https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/02_03n_dli.pdf) を参照されたい。

10. 新規治療

2018年に、再発難治のALLに対して、2つの新規薬剤治療が保険適用となり、CAR-Tも2019年に保険適用が承認された。新規治療の効果、およびその根治性は、対象疾患、対象病期に大きく依存することに注意が必要である。

1) 抗CD19 抗体

CD19はB細胞分化に深く関わり、Bリンパ球分化の初期段階であるプロB細胞(Pro-B cell)より、形質細胞に最終的に分化する直前まで広範に発現を認める。そのため、Bリンパ球前駆細胞に由来するB-ALL細胞の95%以上にCD19の発現を認め、B-ALLに対する有力な標的となり得る⁷²⁾。ブリナツモマブ(blinatumomab; Blina)は標的B細胞のCD19とT細胞上に発現しているCD3を介して活性化したT細胞による殺細胞効果を発揮する二重特異性(bispecific T-cell engager: BiTE)モノクローナル抗体である⁷³⁾。現在本邦において、再発又は難治性B細胞性急性リンパ性白血病に対して保険適用が認められている。

再発難治性Ph陰性成人ALL 405名を対象とした国際多施設共同第III相ランダム化比較試験(Blina 271名 vs. 化学療法 134名)(TOWER試験)では完全寛解達成率(CR/CRi)はそれぞれ44%、25%とBlina群においてより高い奏効率の達成を認めた($P<0.001$)²⁹⁾。さらには再発もしくは死亡をイベントとして無イベント生存率は6か月の時点でそれぞれ31%と12%($P<0.001$)、寛解持続期間中央値はそれぞれ7.3か月と4.6か月($P<0.001$)とBlinaが既存の化学療法と比較して良好な成績を収めた。特記すべきことは、Blina群では第二救済療法以降となった割合が6割弱に達し、約1/3の症例は同種移植後の再発例であることに加えて、比較的予後が良好とされる第一寛解期が12か月以上の患者群を除外した極めて治療抵抗性が予測される中での成績である。Blinaに対して特徴的な毒性として、中枢神経障害、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)、輸注反応(infusion reaction)が挙げられる。中枢神経障害はBlina群でgrade 3/4 9.4%と報告され、Blina投与開始より、神経学的症状を経過観察する必要がある。神経学的症状として見当識障害、会話時に言葉が出てこない/見つかからない、嗜眠、運動失調、振戦、痙攣や失神が報告されている。grade 1/2以上の中枢神経障害は65%に観察されており、軽度の中枢神経障害は治療の中断を必要としない。しかしながら、日常生活を送る上で困難な中枢神経障害、例えば、箸でご飯が食べられない、一人でボタンを外すことができず、着替えができない、歯を磨くことができない、自分自身の名前を書くことができない、携帯電話を操作することができないなどが認められた際にはBlinaの投与を中断し、dexamethasone ($\leq 24\text{mg/day}$)の追加投与の実施を検討すべきである。重篤な中枢神経障害が出現した後の治療継続は痙攣や失神といったより重篤な有害事象を招く恐れがあるため、看護サイドと緊密に連携を取る必要があり、夜間・休日を問わずただちにBlina治療の中断に踏み切れるように周知する必要がある。通常、治療の中断とdexamethasoneの投与により数日以内に中枢神経障害は改善を認め、Blinaの再投与時に中枢神経障害の再出現を認めないことも多い。しかしBlina $9\text{ }\mu\text{g/day}$ 投与時にgrade 3以上の中枢神経障害が出現した場合、治療の中断とdexamethasoneの投与を必要とされ、中枢神経障害の回復がgrade 1以下に回復するまで8日以上を要した場合ではBlinaの中止を検討する必要がある。またgrade 2の中枢神経障害を認めた段階で治療を継続し、dexamethasoneの少量投与(例えば $4\text{--}8\text{mg/day}$)は合理的である。grade 3以上の中枢神経障害の出現によりdexamethasoneの投与[例えばdexamethasone 24 mg/day ($8\text{ mg}\times 3/\text{day}$)]を必要とした場合、中枢神経障害がステロイド開始翌日に改善する場合では4日かけてdexamethasoneを漸減する。

CRSはTOWER試験ではgrade 3/4 13名/267名(4.9%)と報告されている。高腫瘍量によりBlina投与後のCRSの発症率が増加するため、TOWER試験では、末梢血芽球数 $1.5\text{万}/\mu\text{L}$ 以上、骨髓芽球割合50%以上、LDH上昇、著明なリンパ節腫大や肝脾腫といった髄外病変の存在する症例では、高用量dexamethasoneの投与を実施して腫瘍量の減少(debulking)が行われた。CRSは発症時、発熱性好中球減少症と鑑別が困難であるため、必要であれば広域抗菌剤の投与に加えてステロイドの全身投与

や抗IL-6受容体抗体 トシリズマブ(tocilizumab; TOC)の投与(BlinaによるCRSに対するTOCは保険適用外)が検討される。(CAR-TのCRSを参照)

輸注反応(Infusion reaction)は他のモノクローナル抗体を用いた治療と同様に認められ、TOWER試験ではgrade 3以上の輸注反応は9名/267名(3.4%)と報告されている。輸注反応予防のために、Blinaの投与開始時と投与量増量時にdexamethasone 20 mgの投与が推奨される。仮に重篤な輸注反応が生じて、投与を一時的に中断する必要がある場合には全身状態が改善した後にdexamethasone 20 mgの追加投与が検討される。

BlinaはALLに対して化学療法を施行後にMRDが継続的に検出された症例でも高い有効性が報告されている。BLAST試験は血液学的完全寛解を達成したものの、3サイクル以上の加療によってもMRD($\geq 10^{-3}$)が検出される18歳以上の成人ALL 113名($\geq CR1$) (注: Ph陽性を含む)を対象にBlinaの意義の検討がなされた第II相試験で、化学療法抵抗性の検出されたMRDに対して、Blina 1サイクルの投与で88名(78%)にMRDの陰性化が確認され、2サイクル実施後にはさらに2名(累計80%)にMRDの陰性化を達成することが報告された⁴⁸⁾。Blina 3サイクル以降でさらなるMRDの陰性化は確認されなかった。3年後の長期フォローで、35歳以下では、同種移植を行った26名では62%生存、同種移植を行わなかった9名では22%の生存、35歳より年長の患者では、同種移植を行った48名では40%生存、同種移植を行わなかった27名では48%の生存であった⁷⁴⁾。MRD陽性の血液学的CR1患者では、Blinaの投与でMRDが陰性化した場合、同種移植を行わなくても、一定の長期無病生存が期待できることを示している。前述のMRDの項で述べられた様に、MRDが化学療法後も継続的に検出された場合、5年生存率は30%前後に推移することが考えられるが、この度、EHA 2019にてBLAST試験のフォローアップ結果が発表され、フォローアップ期間中央値59.8か月の中、CR1(n=73)でMRD陰性化を達成した場合(n=60; 80%)、全生存期間中央値は到達せず、生存率の改善が報告されている。E1910 clinical trial (www.clinicaltrials.gov identifier NCT02003222)は、初発ALL患者に対する、Blinaの効果を検証する第III相試験である。成人Ph陰性ALL患者を対象として、MRD陽性CR患者は全例Blina投与、MRD陰性CR患者を、化学療法 vs Blinaに無作為振り分けして、その効果を検証する試験が、症例登録が終了し、その結果が期待される。

2) 抗CD22 抗体

CD22はB細胞特異的表面抗原で、B細胞の生存、活性化、増殖、移動、T細胞や抗原提示細胞の相互作用に関与する⁷⁵⁾。CD22はALL細胞の90%以上の頻度で発現すると報告され、ALL治療における魅力的な標的と考えられた。Inotuzumab ozogamicin(InO)は二重鎖DNA切断作用のあるcalicheamicinを結合させたIgG4型抗CD22抗体薬物複合体であり⁷⁶⁾、現在本邦において、再発又は難治性CD22陽性急性リンパ性白血病に対して保険適用が認められている。

再発難治性CD22陽性18歳以上の成人ALL 326名(注: フィラデルフィア染色体陽性を含む)を対象とした国際多施設共同第III相ランダム化比較試験(INO-VATE試験)において、InOは既存の化学療法と比較して、高いCR率を達成し(InO 80.7% vs. 化学療法 29.4%; $P<0.001$)、さらにはCRを達成した中で、MRD陰性化がより高率に認められた(InO 78.4% vs. 化学療法 28.1%; $P<0.001$)²⁸⁾。この高い奏効率の結果により、無増悪生存期間中央値(InO 5.0ヶ月 vs. 化学療法 1.8ヶ月; $P<0.001$)、全生存期間中央値(InO 7.7ヶ月 vs. 化学療法 6.7ヶ月; $P=0.04$)の延長をもたらした。CRをより高率に達成したことにより、より多くの患者が同種移植に進むことが可能であった(InO 41% vs. 化学療法 11%; $P<0.001$)。InO群に特徴的な有害事象として、肝類洞閉塞症候群/肝中心静脈閉塞症[sinusoidal obstruction syndrome / veno-occlusive disease (SOS/VOD)]が観察され、本試験ではInO群で15例(11%)と報告されている。同種移植よりSOS/VOD発症までの期間中央値は16日(範囲、3日から39日)と報告され、多変量解析の結果、SOS/VODの危険因子として2剤以上のアルキル化薬を用いた前処置が同定され、SOS/VOD予防のためにアルキル化剤を一剤以下に絞ることが推奨される。InO投与の後に同種移植を実施した48名のうち、10名にSOS/VODの発症が認められ、7名がdefibrotideによる治療を受けたが1名がSOS/VODのために死亡している。その他、defibrotideによる治療を受

けなかった3名のうち、1名がSOS/VODのために死亡している。INO-VATE試験の中間解析においてSOS/VODに寄与する危険因子がさらに同定され、多変量解析の結果、2剤以上のアルキル化薬を用いた前処置($P=0.015$; OR 8.606; 95% CI 1.516–48.861)、移植前ビリルビン値上昇($P=0.009$; OR 15.308; 95% CI 1.950–120.206)、移植前肝酵素(AST/ALT)の正常上限1.5倍以上の上昇($P=0.039$; OR 0.027; 95% CI <0.001 –0.833)、肝疾患の既往($P=0.064$; OR 5.133; 95% CI 0.907–29.060)が同定された⁷⁷⁾。InO群で治療を受け同種移植に進む場合、移植前の肝機能異常に注意し、臨床状況に応じては回復を待つ必要がある。INO-VATE試験の最終的な報告がなされ、全生存に寄与する因子としてMRD陰性化、治療開始時血小板数、CR1の期間、CR/CRiの達成、そして同種移植の実施が挙げられた⁷⁸⁾。SOS/VODはInO群で14.0%と高頻度に報告されたが、CR達成後にSOS/VODのリスクはあるが、同種移植の実施が一般的に勧められた。

2018年EBMTはInO投与による有害事象予防のためのガイドラインを提唱しており、以下にその内容を要約する⁷⁹⁾。

SOS/VOD予防

- 1) 2剤以上のアルキル化剤、もしくはthiotepaを使用を移植前処置として使用することを避ける。
- 2) ウルソデオキシコール酸などの予防薬を使用する。
- 3) 可能であればアルキル化剤を含む前処置時にはアゾール系抗真菌薬の使用を控える。
- 4) 同種移植に進む場合は、InOの投与を2サイクルまでに控える。

SOS/VODモニタリング

- 1) SOS/VODの既往がある場合は各国処方推奨に従うこと。
(注：SOS/VOD既往がある場合、可能であればInOの投与は控えることを推奨する。)
- 2) 体重を連日測定し、体液貯留の評価を行う。
- 3) 肝酵素異常が認められている場合、頻繁に肝酵素を検査して、肝障害に伴う症状や身体所見が認められないか確認をする。
- 4) InOの投与前・投与後にはALT、AST、総ビリルビン値、ALPを測定し、必要に応じてInOの投薬を調節する。
 - 4-1) SOS/VODもしくは重症肝障害発症時にはInOによる治療を永続的に中止する。
 - 4-2) 総ビリルビン値が正常上限1.5倍以上、もしくはAST/ALTが正常上限2.5倍以上の場合、総ビリルビン値が正常上限1.5倍以下、かつAST/ALTが正常上限2.5倍以下になるまで投与を中断する。Gilbert症候群、もしくは溶血に伴う場合はこの限りではない。総ビリルビン値が正常上限1.5倍以下、もしくはAST/ALTが上限2.5倍以下まで回復しない場合、永続的にInOの投与を中止する。
- 5) 同種移植に進む場合には移植後一か月以内は肝酵素を頻繁に測定し、その後、標準的な診療慣行に従って検査を実施する。

defibrotideがSOS/VODの治療薬として保険適用となり、InO投与後の同種移植におけるdefibrotide併用は、魅力的な選択だが、予防的投与に関してdefibrotideの保険適用はない⁸⁰⁾。

InOを低用量化学療法(mini-hyper-CVD)と組み合わせ、新規発症成人ALL、再発難治性成人ALLを対象としてさらなる治療効果を高める第II相臨床試験がそれぞれ進行中である⁸¹⁾。SOS/VODの発症リスクを軽減するために、InOの投与量が調整され、InOの投与量を寛解導入療法時は通常投与量の $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ ではなく、 $0.9\text{mg}/\text{m}^2$ (Day 1 $0.6\text{mg}/\text{m}^2$; Day 8 $0.3\text{mg}/\text{m}^2$)と半量に減量し、地固め療法時には $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ ではなく、 $0.6\text{mg}/\text{m}^2$ (Day 1 $0.3\text{mg}/\text{m}^2$; Day 8 $0.3\text{mg}/\text{m}^2$)と通常投与量の4割まで投与量を減量し、通常6サイクルまでの投与を最大4サイクルまでと規定している。InOの投与量減量により治療効果の減少が懸念されるが、この投与量減量によっても大多数がCRを達成し、また全生存率はSOS/VODの発症が稀になったため、InOの投与量減量により全生存率が改善する傾向が認められ

た。また同種移植に進む場合には前述のBlinaをMRDの有無に関わらず1サイクルを実施し、InOの最終投与日から移植当日までの期間を設け、さらなるSOS/VOD発症予防策が取られている。その結果、再発難治性成人ALLを対象とする臨床試験において、InOを減量せずに一括投与した群と、プロトコール修正により減量分割投与を行った群のSOS/VOD発症率は、それぞれ、68名中9名(13%)、21名中0名(0%)と、InOの減量分割投与によって、SOS/VOD発症率が減少することが報告されている。

3) Chimeric antigen receptor (CAR)-T療法

CAR-T療法とはT細胞を遺伝子改変し、腫瘍抗原認識部位とT細胞活性化シグナル伝達ドメインから構成されるキメラ抗原受容体を用いた治療であり、本邦で再発又は難治性CD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)および再発又は難治性CD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)に対して、CD19を標的としたCAR-T療法であるtisagenlecleucelが保険収載された。

再発又は難治性CD19陽性の小児もしくは若年成人B-ALLに対してCAR-T療法(tisagenlecleucel)を用いた国際多施設第II相試験(ELIANA試験)が行われた⁸²⁾。2015年から2017年にかけて92名が登録し、75名が実際にtisagenlecleucelの投与を受けた。CAR-T由来は患者自身のT細胞であり、採取・処理・増殖の過程に時間を要し、ELIANA試験では登録時点から実際に投与までの期間中央値は45日(期間、30日から105日)であった。患者由来のT細胞の採取が困難である場合、CAR-Tを処理中に病勢が進行した場合、重篤な感染症の合併などにより治療計画を余儀なくされ、ELIANA試験では92名の登録中、17名(18%)が実際に投与を受けることができなかった(7名、CAR-T処理関連; 7名、死亡; 3名、有害事象の発生)。

CAR-T療法の直前に様々なlymphodepletion chemotherapyが行われるが、代表的なレジメンとしてcyclophosphamide (60 mg/kg x 2 days)とfludarabine (25 mg/m² x 5 days)が知られている。ELIANA試験ではLymphodepletion chemotherapyを実際に72名(95%)が受けた後に、体重当たり投与されたCAR-T細胞 中央値 3.1×10^6 cells / kg (範囲、 $0.2 \times 10^6 - 5.4 \times 10^6$ cells / kg)、投与されたCAR-T細胞 中央値 1.0×10^8 cells (範囲、 $0.03 \times 10^8 - 2.6 \times 10^8$ cells)であった。

実際にCAR-T療法を受けた75名中、全奏効率は61名(81%)に認められた[CR、45名(60%); CRi、16名(21%)]。奏効が確認された61名中、58名(95%)がCAR-T療法施行後Day 28にMRD陰性化を達成し、その後、全例61名(100%)にMRD陰性化が確認された。CRを達成した61名中、6か月時点、12か月時点での非再発生存率はそれぞれ80%、59%であった。CRを達成した後に8名がその後、寛解継続中に同種移植を実施されている。CAR-T療法を受けた75名中、6か月時点、12か月時点での全生存率はそれぞれ90%、76%であった。

評価対象となり得る60名を解析したところ、末梢血中におけるCAR-T細胞の検出期間中央値は168日(範囲、20日-617日)であり、投与されたCAR-T細胞数とCAR-T細胞の増殖、ならびに奏効との相関は確認されなかった。奏効を確認した全例で、末梢血中のB細胞が消失し、投与後6か月時点で83%にB細胞が検出されず、免疫グロブリンの補充療法が行われた。

CAR-T療法に特徴的な副作用として、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome; CRS)と中枢神経毒性が挙げられる。CRSは全grade 77% [grade 3、16名(21%); grade 4、19名(25%)]、に発症を認め、投与後CR発症までの期間中央値は3日(範囲、1日-22日)、CRSの持続期間中央値は8日間(範囲、1日-36日)であった。75名中35名(47%)がICUでの治療を要し、ICU滞在期間中央値は7日(範囲、1日-34日)であった。19名(25%)が高用量昇圧剤、33名(44%)が酸素投与を必要とし、10名(13%)が気管内挿管により呼吸管理を受け、7名(9%)が透析の実施を必要とした。CRS発症時には厳格な全身管理を必要とし、28名(37%)が抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ(tocilizumab; TOC)の投与を受けている。

中枢神経毒性は投与後8週以内で75名中30名(40%)に確認され、全gradeで脳症(11%)、見当識障害(9%)、せん妄(9%)、振戦(8%)、焦燥感(7%)、傾眠(7%)、痙攣(1%)であり、grade 3/4の

中枢神経毒性はCRSの発症中、もしくは軽快した直後に起こり、CRSの重症度に応じてより高頻度に観察された。中枢神経毒性が軽快した場合、50%が発症10日以内に軽快し、75%が18日以内に軽快を認めた。またELIANA試験では投与を受けた75名中46名(61%)が同種移植を事前に受けており、同種移植ドナー由来のCAR-T細胞の可能性はあるが、ELIANA試験ではCAR-T細胞の投与に伴うGVHDの増悪は報告されていない。2018年12月アメリカ血液学会総会にてELIANA試験の経過が発表され、18か月時点で66%が長期寛解を継続しており、70%が生存、そして生存期間中央値には依然として達していない。

CAR-T療法は治療抵抗性B-ALLに治癒をもたらす可能性のある治療法ではあるが、実施に当たりCRSへの対応が重要となる。EBMTとThe American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)は共同でCAR-T療法実施におけるガイドラインを策定し⁸³⁾、CRSと中枢神経毒性の重症度の評価に関してASTCTがガイドラインを発表している⁸⁴⁾。

CRSは発症時、発熱(92%)、低血圧(67%)、低酸素血症(20%)、頻脈(30%)を認め、肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、そして凝固障害を合併し得る。胸部X線上、CRSでも陰影を認めるため、胸部陰影の存在はCRSを除外しない。菌血症とCRSの合併も報告されている、菌血症の存在のみによってCRSは除外できず、CAR-T療法実施と発熱の時期を考慮する必要がある。CRSの発症はCAR-T療法実施の数時間後から発症する可能性があり、ELIANA試験では発症までの期間中央値は3日であり、投与後28日目までは厳格な管理が推奨されている。一般的にCAR-T細胞投与後14日以降のCRSの発症は稀である。しかしELIANA試験では最長51日目でのCRSの発症があり、外来で管理されている場合は発熱時には1-2時間以内に受診し、CRSもしくは発熱性好中球減少症を共に想定して治療に当たる必要がある。

ASTCTは下記の様にCRSの重症度を策定している。Grade 3/4のCRSの発症に対してはTOCとステロイドの同時投与開始を推奨する。TOCは8 mg/kgとし、一回当たり800mgを超えない。TOCの投与後、低酸素血症、低血圧、発熱といったCRSの改善を認めない場合、8時間以上の間隔で2回目のTOCの投与を検討する。TOCの投与は累計で4回を超えない。ステロイドの初期投与量は、CRSの報告によると一貫してはいないが、dexamethasone 10 mg 6時間ごと、hydrocortisone 100 mg 8時間ごと、methylprednisolone 1 mg/kg/dayなどをCRSの改善まで継続する。

Grade 2のCRSの発症に対してはTOC単剤での投与が考慮される。TOC単剤の投与後、数日以内に解熱を認めた場合、TOC単剤の投与の後にCAR-T細胞の増殖を抑制しなかったが、高用量ステロイドの投与では解熱を直後に認めるが、CAR-T細胞を減少させ、その後の再発に繋がる可能性が報告されている。この潜在的な治療効果を損なう危険性のため、CAR-T細胞投与後は血小板輸血の前投薬としてhydrocortisoneの投与は勧められない。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱*	≥38° C	≥38° C	≥38° C	≥38° C
		かつ		
低血圧	なし	昇圧剤なし	昇圧剤1剤±バソプレシン	昇圧剤2剤以上 (バソプレシン除外)
		かつ/もしくは**		
低酸素血症	なし	低用量酸素投与 ≤ 6 L/min	高用量酸素投与 >6 L/min	陽圧換気の必要性 (例: CPAP、 BiPAP、挿管、人 工呼吸)

*発熱は体温38度以上で、他の原因に依らないと定義される。解熱薬や抗サイトカイン療法(トシリマブやステロイド)により加療を開始された場合は発熱はサイトカイン放出症候群の重症度評価に必須の項目ではなく、サイトカイン放出症候群の評価項目は低血圧、かつ/もしくは、低酸素血症による。

**サイトカイン放出症候群の重症度は、サイトカイン症候群に伴う低血圧もしくは低酸素血症の最も重症の基準に従うとする。

本邦においてB-ALLへのCAR-T療法の適応は、初発では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合、再発では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合、同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合で、投与時に25歳以下の場合に保険承認されている。

4)再発・難治性成人ALLにおける上記3治療の報告を併記する(表3)

患者背景の差が大きく、奏効率と生存率の比較は出来ない。例えば、それぞれの疾患年齢中央値はINO-VATE試験では47歳(範囲、18-79)、TOWER試験では41歳(範囲、18-49)であるが、ELIANA試験は11歳(範囲、3-23)と小児・若年成人に偏っている。またELIANA試験は92名にCAR-T療法が予定された中、75名のみが実際に治療を受けることができ、Intention-to-treatで登録時点から解析した場合、奏効率は減少し、全生存率は早期に悪化する。

InOとBlinaは、再発・難治性成人ALLに使用した場合、MRD陰性化を高率に伴うCRが得られるが、単剤で用いた場合、その持続期間は短い。また中枢神経病変に対する効果は報告されていない。従って、これらの薬剤による単剤での根治性は乏しく、根治を目的とした同種移植への繋ぎ Bridge to Transplantとしての役割が期待される。一方、CAR-T療法は、同種移植後再発を含む患者背景が極めて進行期でありながら、その治療により長期間の寛解維持症例があり、根治性が期待される。CAR-Tは、中枢神経病変に対する治療効果も報告されている。

表3.

臨床試験		INO-VATE			TOWER			ELIANA
		Inotuzumab Ozogamicin			Blinatumomab			Tisagenlecleucel
対象疾患		CD22+ Ph+ & Ph- ALL			CD19+Ph- ALL			CD19+ Ph+ & Ph- ALL
病期		第一再発 第二再発			初発難治性（primary refractory）, 12 ヶ月以内の早期再発、第二再発期以降、移植後再発			第二再発期以降、移植後再発、初発難治性（primary refractory）
患者年齢		適格基準 18 歳以上 年齢中央値 47(18-79)			適格基準 18 歳以上 年齢中央値 41(18-80)			診断時 21 歳以下 年齢中央値 11(3-23)
								61% が同種移植歴あり
		Inotuzumab Ozogamicin	標準化学療法		Blinatumomab	標準化学療法		Tisagenlecleucel
n		141	138		271	134		75
CR/CR h		81%	29%		44%	25%		81%
MRD neg of CR		78%	28%		76%	48%		100%
	PFS median	5 mo	1.8 mo	EFS at 6 mo	31%	12%	EFS at 12 mo	50%
OS median		7.7 mo	6.7 mo		7.7 mo	4 mo		NR

Ⅲ. Ph陽性急性リンパ性白血病

はじめに

従来フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia ; Ph+ALL) は ALL の中で最も予後不良とされ、同種移植以外の治療法では長期生存が得られないと考えられていた。2000 年以降、チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) を併用した化学療法の実施により、寛解率・生存率の著明な改善が認められた。現時点における Ph+ALL の治療戦略の基本は、強力な抗腫瘍効果を有する TKI 併用化学療法にて寛解を達成した後に同種造血幹細胞移植を実施し、長期生存を目指すことが目標とされる。同種造血幹細胞移植法は進歩が認められるものの、一定の割合の非再発死亡率 (non-relapse mortality ; NRM) は避けられないのが現状であり、TKI 併用化学療法のみでは長期生存が望めない症例が移植適応となると考える。

Ph+ALL では 9 番染色体長腕 (9q34) に座位する *ABL* 遺伝子と、22 番染色体長腕 (22q11) に座位する *BCR* 遺伝子との相互転座により *BCR-ABL* キメラ遺伝子が形成されている。*BCR* 遺伝子の切断点は CML (Chronic myeloid leukemia) ではほとんどが Major-*BCR* と呼ばれる領域で切断され Major *BCR-ABL1* 遺伝子が形成されることにより p210 *BCR-ABL1* タンパクが産生される。一方、Ph+ALL では minor-*BCR* と呼ばれる領域で切断され、minor *BCR-ABL1* 遺伝子が形成されることにより p190 *BCR-ABL1* タンパクが産生されていることが多い。これらの *BCR-ABL1* タンパクにより *BCR-ABL* チロシンキナーゼが産生され無秩序な細胞増殖が誘導されている⁸⁸⁾。

Ph+ALL では Ph 陰性 ALL と比較して微小残存病変 (measurable/minimal residual disease ; MRD) の解析が比較的簡便であり、治療開始後の MRD をモニタリングすることにより、移植適応やタイミングが見直されつつある。2019 年 10 月時点で新規発症若年 Ph+ALL において同種移植の実施が生存率を低下させるという報告は見受けられないが、初発 Ph+ALL に対してポナチニブ (Ponatinib) やブリ

ナツモマブ (Blinatumomab)、イノツズマブ オゾガマイシン (inotuzumab ozogamicin)、抗CD20抗体といった新規分子標的薬剤を同種移植実施前に化学療法と併用、あるいは移植後維持療法として用いることが将来可能となれば、今後、Ph+ALLにおける治療戦略の選択肢が多様化すると考えられる。高齢者では同種移植を施行する場合に移植後NRMが高率であるため、年齢、合併症、移植ドナーなどの点から同種移植の適応があると判断された場合にはRICでの移植を検討する。

1. 対象患者

重篤な臓器障害や活動性の感染症のない患者。

2. 移植の適応とその推奨レベル

	同種移植			自家移植
	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	S	S	S	Dev/GNR
第二以降の寛解期	S	S	S	GNR
再発進行期 / 寛解導入不応期	CO	CO	CO	GNR

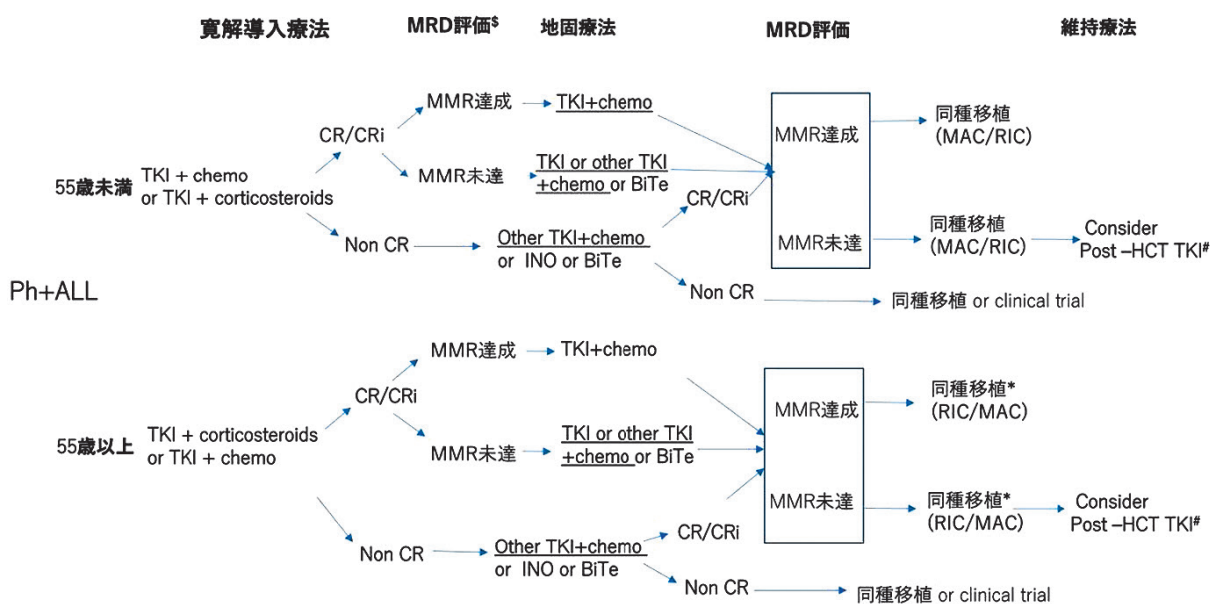
S: standard of care 移植が標準治療である（合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである）

CO: clinical option 移植を考慮してもよい

Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施することがのぞましい

GNR: generally not recommend 一般的には勧められない

治療のフローチャート



\$外注検査においてはPCR法でGAPDH実測値が 1.0×10^{-6} 以上でBCR-ABL遺伝子が“検出されない”or “ 5.0×10^{-4} 未満”であればMRD達成として判断する。

*移植の適応及び前処置等の選択は年齢他に疾病状況、既存症の有無や程度、リスク分類を用い、総合的に勘案する

#移植前MRD陽性例に関しては再発の高リスクと考えてTKI移植後MRDを定期的にチェックしてTKI投与のタイミングを検討する。移植後MRD陽性となった場合にはTKIの投与を考慮する。

3. 予後因子

1) 染色体

TRUMP データでの解析ではPh+ALLにおいて-7, der(22), der(9)、+8の順で付加染色体異常が認められ、さらに3つ以上の複雑異常が11.9%に認められた⁸⁵⁾。Ph単独群と比較してPh以外の付加染色体異常を有する症例の再発率が高い傾向が認められた(28.9% vs.21.9%, $P=0.051$)が多変量解析では生存率に有意差は認めていない⁸⁵⁾。韓国のグループはextra Ph (der?)と-9/9pがOS, DFSの予後不良因子であったと報告している⁸⁶⁾。MDACCでも同様の検討がされておりhyperdiploidyを伴わない+der(22)あるいは-9/9pを有する群がpoor risk 群とされRFS 及びOSにおいて予後不良であったと報告している⁸⁷⁾。興味深いことにこれらの差はイマチニブ投与群では著明であったがボナチニブ投与群では有意差を認めず、投与するTKIにより付加的染色体異常の臨床的意義が変化していく可能性が示唆されている⁸⁷⁾。

2) 遺伝子異常

Pre-TKI eraにおいてGMALL trials 04/89 and 05/93とGIMEMA 0496 trialではp210が予後不良であったと報告している⁸⁸⁾。イマチニブ併用化学療法で寛解導入が施行されたCALGB 10001studyでは*IKZF1* deletion と p210双方を有することが予後不良因子であったと報告されている⁸⁹⁾。この研究では再発時にABLキナーゼ遺伝子変異の検索が可能であった20例中13例にイマチニブ耐性の変異を認めている⁸⁹⁾。内5例は初診時、3例は治療中に同じ変異が認められた。再発時に変異が認められた症例はそうでない症例と比較してDFSが有意に低かった⁸⁹⁾。ABLチロシンキナーゼ阻害薬に耐性を持つ機序として、遺伝子増幅とABLチロシンキナーゼドメインの遺伝子変異が挙げられる。遺伝子変異は、現在まで、30種類以上の点突然変異によるアミノ酸変異が報告されており、中でもY253H, E255K, T315Iなどの出現頻度が高い⁷⁾。日常診療において初発時にABLキナーゼ遺伝子変異を確認することはないが分子遺伝学的寛解に至らない症例、再発例において遺伝子変異を検索することの重要性が示唆されている。

MullighanらはDNAを用いたゲノム解析によりBCP-ALLの40%にB細胞の発生・分化に関わる遺伝子異常があることを報告している¹³⁾。それらの遺伝子の中でもリンパ球分化における幹細胞に近い段階で作用する転写因子であるIkarosをコードする遺伝子*IKZF1*の欠失、*PAX5*, *CDKN2A/B*の異常はPh陽性ALLに高頻度に認められる^{13, 90)}。この*IKZF1*異常(欠失と配列異常)は、Ph陰性の高リスクB cell precursor (BCP)-ALLの約30%においても認められ、有意な予後不良因子であった¹³⁾。

イタリアのグループはGIMEMA protocolsに登録された症例を対象として*IKZF1*, *PAX5* and *CDKN2A/B*などの遺伝子変異の臨床的意義について後方視的に検索した結果、それぞれ84%, 36% and 32%に変異を認めたと報告している⁹¹⁾。CMR導入率では差を認めなかったが*IKZF1*変異がdominant-negative isoformの症例はwild-typeやhaplo-insufficientの症例と比較してDFSが不良であることが示されている(23.3% vs. 53.3%; $P=0.016$) (23.3% vs. 40.3%; $P=0.015$)⁹¹⁾。さらに*IKZF1*変異群の46.4%に*CDKN2A/B*あるいは*PAX5*の変異が認められているが*IKZF1*以外の変異を認めなかった症例と比較してDFSが不良であることが示されている(43.3% vs. 24.9%; $P=0.026$)。この研究では*MEF2C*, *KRAS*などの遺伝子変異と治療成績の検討も行われており今後Ph+ALLにおける治療戦略を考える上で上記の遺伝子変異検索の重要性が示唆されている⁹¹⁾。北京のグループがTKI併用療法で治療された145例について後方視的検討をしており95.8%がCRとなり57.9%が同種移植を施行、4年DFSは60.9%であった⁹²⁾。*IKZF1*遺伝子変異検査を施行された86例中59例(68.6%)にdeletionが検出されている⁹²⁾。*IKZF1*遺伝子のdeletionがない症例と比較してdeletion例ではCR率は有意差を認めないが(95.3% versus 100%, $P=0.253$)、治療早期(寛解導入療法後)の*BCR-ABL* mRNAの陰性率がdeletion例で低かったと報告している⁹²⁾。地固め療法後の時点では両者に有意差を認めていないことからdeletionの有無が早期の治療反応性に関連していることが示唆されている⁹²⁾。4年再発率はdeletion例で高率であったが統計学的有意差は認められなかった(42.2% vs.19.3%, $P=0.197$)⁹²⁾。今

後は白血病細胞の遺伝子変異の有無と後述する治療反応性(MRD)とを組み合わせる事で“第一寛解期に造血幹細胞移植を施行することが必要な症例”と“再発のリスクが少ないと考えて経過観察可能な症例”を層別化できる可能性がある。

3) MRD

Ph陰性ALL同様にMRDの推移は重要な予後因子である。Ph陰性ALLにおけるMRDの検索はFCM, Ig/TCRのPCR法による定量化が一般的だが、Ph+ALLでは*BCR-ABL* mRNAの定量化による検討が主となっている。Ph+ALLでは70-80%くらいがp190 *BCR-ABL*, 15-20%がp210 *BCR-ABL* 5%未満に双方が陽性であるとされる。p210 *BCR-ABL*はISで評価できるがp190 *BCR-ABL*はISではなくそれぞれの研究グループあるいは施設での*BCR-ABL* /*ABL*比で検出されているのが現状でありヨーロッパにおいて標準化が図られつつある⁹³⁾。MDACCでは*BCR-ABL*が0.01%以下の感度で陰性になった時にCMR、p210 *BCR-ABL*では*BCR-ABL* /*ABL*比がIS 0.1%以下、p190 *BCR-ABL*であれば3-log以上の低下をMMRとして評価している⁹⁴⁾。

Post TKI eraにおいても当初は寛解を得た症例では可能な限り同種移植施行することが優先されたためMRDの推移と移植後成績との相関についての報告が多い。韓国のグループはイマチニブ併用化学療法2クール後に同種移植を施行された95例について検討を行い寛解導入療法後早期にMMRまでを達成して移植まで維持できていた症例が最も予後良好であったと報告している⁹⁵⁾。一方MDACCはTKI + hyper-CVAD 療法を施行され同種移植を施行されていない症例におけるMRDと生存率との相関を検討しており、治療後3ヶ月の時点でのCMR達成の有無がOS, RFSにおいて強い相関があったと報告している⁹⁴⁾。

European intergroup studyではIg/TCR DNAと*BCR-ABL* mRNA双方をPCR法にて定量した結果を報告している⁹⁶⁾。双方の検査法において寛解導入後のMRDと再発率に有意な相関を認めている。Ig/TCR DNAより*BCR-ABL* mRNAの方がMRDの検出率が高値であったがIg/TCR DNA定量の方が再発との相関が強い傾向も認められ双方をモニターしていくことの有用性が示唆されている⁹⁶⁾。移植前のMRDは移植後の再発と相関があり移植時期や移植前処置、移植後治療の適応を考慮する上でも重要な因子である。スペインのグループはALL Ph08 studyに登録された125例中28例(22%)の再発例について報告している⁹⁷⁾。4例が化学療法中、24例が移植後再発であったが遺伝子変異ではT315Iが多かった。TKIを変更した後可能な限り同種移植が施行されていたが、分子遺伝学的再発で治療された症例の方が血液学的再発で治療された症例よりDFS, OSが良好であった。[16.9月 vs 6.3月(P = 0.05)] [28.7月 vs 11.5月(P = 0.05)]。移植後再発のhigh risk例には分子遺伝学的再発の時点で治療を開始できるよう連続的にMRDのモニターをした方が良いとも考えられる。

EBMTでは以下のように推奨されている。

1. 同種移植前と生着後にMRDを評価して陽性である場合には*ABL*の変異遺伝子の有無を確認しておかなくてはならない。
2. 同種移植後4週後からMRDをモニターして最初の一年間は骨髄では6週から8週間毎、末梢血では3週から4週毎に評価を続行する。

我が国においてp190 *BCR-ABL*のMRD定量の標準化はなされていない。現時点においては外注検査でのPCR検査でコントロールとなる*GAPDH*実測値が 1.0×10^{-6} 以上で*BCR-ABL*検出されない場合はDMR, 5.0×10^{-1} 未満とされた場合にはMMRに準じた扱いで判断をしていくのが妥当と考える。p210についてはIS値でMRDの評価をすることが望ましいが外注検査では末梢血におけるp210 *BCR-ABL*についてIS表示がなされるが骨髄検体の場合にはISは表示されないことが想定される。そのような場合にはp190同様に*GAPDH*実測値が 1.0×10^{-6} 以上で*BCR-ABL*検出されない場合はDMR, 5.0×10^{-1} 未満とされた場合にはMMRに準じた扱いで判断をしていくのが妥当と考える。

4) 造血幹細胞移植後の予後因子

移植前治療にTKIが投与されることで移植後の予後も改善する。TRUMPデータから移植前イマ

チニブ投与例 542 例、非投与例 196 例を対象としてイマチニブが造血幹細胞移植の成績にどのような影響を与えたかを検討した結果、移植前イマチニブ投与群では非投与群と比較して生存率、移植後再発率のみならず、NRMが有意に低下しているという結果が得られた⁹⁸⁾。イタリアのグループが post TKI era に同種移植を施行された 414 例の Ph+ALL 症例について後方視的解析結果を報告している⁹⁹⁾。HLA 一致血縁ドナー (36%)、HLA 一致非血縁ドナー (46%)、臍帯血 (3%) 以外に haplo 移植が 68 例 (15%) 含まれている⁹⁹⁾。404 例が CR (92%)、37 例 (8%) が非寛解で移植を施行されている。多変量解析で OS の有意な因子であったのは移植病期、年齢、HLA 一致血縁あるいは非血縁ドナー、移植前治療として TKI に化学療法を含んでいたかどうか、移植前 MRD であった⁹⁹⁾。NRM に関しては HLA 一致血縁ドナー vs. HLA 一致非血縁ドナーで HR 0.58 (0.35 - 0.94), $p=0.027$), vs. HLA 一致血縁あるいは非血縁ドナーで HR 1.74 (1.09 - 2.8), $p = 0.021$) であり HLA 適合血縁が良好であった。OS に対しても NRM に対しても年齢は per 10y more でそれぞれ [HR1.17 (1.03 - 1.32), $p = 0.013$], [HR 1.4 (1.16 - 1.68), $p < 0.001$] と有意な因子であった¹⁴⁾。pre-TKI era において GMALL trial⁸⁸⁾ 及び GIMEMA 0496 trial¹⁰⁰⁾ から p210 陽性例が予後不良であったという報告がされている。JALSG Ph+ALL202 study 登録症例において同種移植を施行された症例においてのサブ解析で p210 陽性であることが移植後 OS の不良因子であり、その原因として移植後 NRM が高値であったと報告された¹⁰¹⁾。その後 TRUMP データを用いて移植前 TKI と移植後治療成績との検討を行った研究のサブ解析では BCR-ABL subtype による移植後予後の相違は認められなかったが、最近の BCR-ABL subtype と移植後予後との相関をプライマリーエンドポイントにおいた解析では非血縁 HLA 適合骨髄移植例において p210 陽性と NRM に有意な相関が報告された¹⁰²⁾。p210 陽性と NRM との相関については今後のさらなる検討が必要であると考えられる。韓国のグループはイマチニブ併用化学療法で治療後に同種移植を施行された症例における IKZF1 変異の臨床的意義について検討しているが変異群では移植後再発率が wild type と比較して高い傾向が認められている (38.0 % vs 13.3 % at 6 years, $P = 0.052$)¹⁰³⁾。この研究では遺伝子変異を、(1) dominant-negative deletions (expression of dominant negative Ikaros isoform due to the loss of DNA binding domains), (2) haploinsufficient deletions (haploinsufficiency with reduced protein levels of Ikaros), (3) biallelic-null deletions (the absence of Ikaros protein), の 3 つのパターンで分類して解析を行っているが wild type と比較して biallelic-null deletions のみが再発率が高く ($74.6 \pm 15.5\%$ vs $13.3 \pm 7.1\%$ at 6 years, $P = 0.003$)、DFS が低かった ($20.0 \pm 12.6\%$ vs $67.5 \pm 9.5\%$ at 6 years, $P = 0.022$) と報告している¹⁰³⁾。

4. 臨床成績

1) Ph + ALL の薬物療法

TKI の出現により Ph+ALL の寛解率は 90% 以上になった。JALSG Ph+ALL202 試験では化学療法とイマチニブを併用する事により血液学的完全寛解は 97%, 5 年 DFS は 43 % であった¹¹⁷⁾。同種移植を施行された症例では pre-TKI era での登録症例と比較して移植後 OS、DFS、再発率の改善が認められた¹¹⁷⁾。この研究のサブ解析では同種移植を施行された症例だけでなく移植を施行されていない症例の OS の向上も認められ Ph+ALL 全体の底上効果が示されている¹¹⁷⁾。Ph+ALL202 研究において第一寛解での同種移植が推奨されていたが ALL208 においてはさらに強く推奨され移植ソースの選択が Ph+ALL202 よりも柔軟になったため 68 例中 43 例 (63%) が同種移植を施行されており 2 年 EFS は 62% であった¹⁰⁸⁾。Northern Italy Leukemia Group は NILG 09/00 study においてイマチニブ投与群が非投与群と比較して 5 年生存率、無病再発率、再発率が改善したと報告している¹¹⁸⁾。スペインのグループは ALL-Ph-08 study と CSTIBES02 study との比較でイマチニブを十分量投与することが移植関連死亡率の低下に寄与すると報告している¹¹⁹⁾。イマチニブ併用化学療法後の再発について ALL Ph08 trial 登録 125 例での解析では 11 例が molecular relapse, 17 例が overt で計 28 例 (22%) が再発し多くに T315I の変異が認められたと報告している⁹⁷⁾。Non Ph+ALL においては high dose MTX, high dose AraC, L-ASP による小児様治療の導入により若年成人の生存率を向上させることが可能になったが

Ph+ALLにおいてどの程度の治療強度が適しているのかについては議論がある。カナダのグループは18歳から60歳のPh+ALL症例にイマチニブと小児用レジメンとの併用を施行し40歳以上の症例では40歳未満と比較して寛解導入時の治療毒性の頻度が高く治療が遷延する傾向があり同種移植後の治療関連死が16例中6例(37.5%)と高率であったと報告している¹²⁰⁾。

ダサチニブは5種類の重要な発癌性チロシンキナーゼ/キナーゼファミリー(*BCR-ABL*、*SRC*ファミリーキナーゼ、*c-KIT*、*EPH*(エフリン)A2受容体及び*PDGF*(血小板由来増殖因子) β 受容体に対するATPの結合を競合的に阻害する作用を有している。*BCR-ABL*への抑制効果はイマチニブの300倍以上とされている第二世代のTKIである¹²¹⁾。この薬剤は免疫学的機序による抗腫瘍効果も有していると考えられている。イタリアのグループは高齢者に対するイマチニブ+PSL療法で100%の寛解率を得ることができた経験から¹²²⁾18才以上の成人Ph+ALLを対象としたGIMEMA LAL1205 studyにおいてPSLとダサチニブ140 mg/dayとの寛解導入を行い53例の評価可能症例において100%の血液学的寛解を得る事ができたと報告している¹²³⁾。その内49例(92.5%)がday22の時点で血液学的寛解を得ているが、MMRが得られなかった43症例(81.1%)はDFSが34%であった¹²³⁾。TKIのみの投与を受けた再発例の66.7%が*BCR-ABL*遺伝子変異を伴っておりTKI単独治療では長期寛解を維持することが困難であることが示唆されている¹²³⁾。MDACCが初発Ph+ALLを対象としたダサチニブ(100mg/day)+Hyper CVAD療法では最初の1クールで(中央値23日)94%に完全寛解を得ている¹²⁴⁾。この報告では観察期間が短いものの第一寛解期での造血幹細胞移植例と非移植症例、60才以上と60才未満において生存率に有意差を認めていない事はダサチニブの抗腫瘍効果を考える上で興味深い点であった¹²⁴⁾。その後の長期フォローの報告では第一寛解期での同種移植群と非移植群との生存率に有意差は認めなかったが40歳以上では同種移植群の生存率が低かったと報告している¹²⁴⁾。Changらはダサチニブと小児用レジメンとの併用療法で治療された70例を後方視的に解析した結果同種移植群と移植を受けなかった症例におけるOS, RFSに有意差を認めなかったと報告している¹⁰⁷⁾。以上よりPh+ALLの寛解導入療法に関してはTKIを初回治療から十分量継続投与することが重要であり単独及化学療法併用双方で寛解を得ることが可能と考えられるが、単独療法のみではT315Iなどの変異遺伝子の出現による再発で長期生存を得ることは難しく化学療法との併用は必要であると考えられる。イマチニブ併用化学療法では第一寛解期で同種移植を施行された症例の生存率が非移植群よりも優れているという報告が多いがダサチニブ併用化学療法では40歳あるいは45歳以上の同種移植成績が非移植例に劣る傾向があり第一寛解期に全例移植すべきかどうかについては慎重に検討する必要があると考えられる。小児用レジメンなどの強力な化学療法は同種移植後のNRMのリスクを高める可能性があるが、同種移植を施行しない症例は化学療法との併用により生存率を向上させる可能性も示唆される。

EWALLは71例の55歳以上のPh+ALLを対象として中等量のMTX(1000 mg/m²), AraC(1000 mg/m² IV every 12 hours day)とL-ASP(10 000 IU/m²)とダサチニブ140 mgを併用したphase 2 studyにて67例(96%)が血液学的寛解となり7例が同種移植を施行¹²⁵⁾。36例(54%)が再発したが内14例は地固め療法、19例は維持療法中であった¹²⁵⁾。Sanger sequencing法での変異検索が可能であった再発例24例中18例がT315Iを含む異常、3例にその他の変異を認めたと報告している¹²⁵⁾。5年RFS, EFS, OSは28%, 27%, 36%であり125若年者を含めた他の報告より劣っている感がある。多変量解析では性別, ECOG performance status, 初診時WBC数がOSに、初診時WBC数のみが再発と有意に関連していた¹²⁵⁾。この論文ではlow-intensity chemotherapyとされているがMTX、L-ASPなどのKey-drugがしっかり含まれている治療を施行されているにも関わらずT315Iの遺伝子変異を伴う再発が多かったことは高齢者における治療戦略に課題が残されていることも考えられる。高齢者に対しては強力な化学療法を避けてボナチニブや新規分子標的薬剤をup-frontで導入していくのか、RICの積極的な導入など移植法のさらなる改善を目指すのか、あるいはNRMがほとんどない自家移植の導入を検討していくのかなどについて今後の議論が必要であると考ええる。

ボナチニブはコンピューターを活用した、タンパク質の計算構造化学的創薬アプローチを用いて開発された経口BCR-ABL阻害薬である。野生型BCR-ABLに対し強力な活性を示すと同時に、広い

スペクトルに阻害作用を示すBCR-ABL阻害薬でもありT315Iを含む変異型BCR-ABLにも有効である¹²⁶⁾。MDACCは自施設で前向き研究としてイマチニブあるいはダサチニブで治療された臨床成績を報告しているがOS, DFSにおいて両者間に有意差はなくMRDと初診時WBCが長期生存の有意な予後因子であったと報告している¹²⁷⁾。MDACCによるhyper-CVAD療法と併用でのphase II trialでは、MMR rate 97% CMRが77%と高率であり3年OSは76%であった¹²⁸⁾。自施設でのHyper-CVAD + ポナチニブ治療群とHyper-CVAD + ダサチニブ治療群の治療成績を患者背景のバイアスを減らす目的でpropensity score matching後inverse probability of treatment weighting (IPTW) analysis法で解析した結果、ポナチニブ群はダサチニブ群と比較してday21のFCMでのMRD陰性化率、CR時のMMR達成率、3ヶ月後のCMR率が有意に高く、3年EFS, 3年OSが良好であったと報告している¹²⁹⁾。MDACCは出来るだけ移植をしないで長期生存を得ることを目標としており、この研究で同種移植を施行されたのは20%のみであった。将来的にポナチニブが初発例に投与可能となった場合には第一寛解期における同種移植の適応が再検討される可能性もある。今後はTKIにBlinxやInOなどの新規分子標的薬剤を併用した治療によりPh+ALLの治療戦略が大きく刷新されていく可能性がある。

5. 病期別の移植適応

1) 第一寛解期

①治療成績

イマチニブ併用化学療法により寛解率は90%以上にまで向上し同種造血幹細胞移植を施行可能となる症例は増加した。イマチニブ併用化学療法により寛解率、寛解後の早期再発の減少により非血縁ドナーを検索する時間的猶予ができた結果として多くの症例を造血幹細胞移植にリクルートすることが可能になったためと考えられる^{98, 104)}。さらにPre-TKI eraと比較して同種移植後の非再発死亡率、再発率の双方の低下が報告されている⁹⁸⁾。USインターグループは18から50歳までの患者を対象としてダサチニブ併用hyper CVAD療法での治療成績を報告している。83 (88%) 人がCRあるいはCRiとなり内41例が同種移植を施行された。3年OS, EFSは69%, 55%であった¹⁰⁵⁾。寛解から175 daysのlandmark analysisではOS, RFS共に移植群が有意に良好であった¹⁰⁵⁾。GRAALLは初回治療をHyper-CVAD (Cycle1)/MA (Cycle2) 療法+イマチニブ400mg/day 28日間投与と同レジメンからADRとCPMを除いたlow intensity therapy (Cycle1)/MA (Cycle2) + イマチニブ400mg/day14日間との前向き比較試験を施行している¹⁰⁶⁾。この研究ではCR1での同種移植が推奨されており最初のCycle1, Cycle2後にMMRが得られた症例で55歳以上あるいは同種移植のドナーがいない症例には自家移植が施行されている。自家移植例には移植後2年間イマチニブ300mg/dayが投与される。両群においてMRDの推移、生存率に有意差はなく全症例のEFS, OSはそれぞれ37%, 46%であった¹⁰⁶⁾。Relapse-free survival に対してはCR1での同種移植と初診時WBC 3万/ μ L未満が良好な因子であった。Post TTKI eraにおいて自家移植と化学療法を前向きに比較検討した報告はないが、この研究では3 months landmark analysisにおいて2cycleでMMRに到達した症例におけるOS, EFSは同種移植群と自家移植群において有意差を認めなかったが、移植を受けていない症例の予後は不良であった¹⁰⁶⁾。先述した北京のグループは149例のPh+ALLにおいて同種移植群と非移植群の治療成績を後方視的に検討しているが、初診時WBC 3万/ μ L未満でかつ地固め療法終了後に3 log-reductionが得られた症例においては移植群と非移植群において再発率DFSで有意差を認めなかったと報告している¹⁰⁷⁾。寛解導入後早期にMMRに到達していない症例についてはCR1での同種移植を検討すべきと考えられる。

JALSG Ph+ALL208 studyのサブ解析では55歳未満の90%が第一寛解期で同種移植を施行されており3年生存率は80%であったと報告されている¹⁰⁸⁾。RISTでは再発率が高くなるがTRMが低値となることではMACと比較して遜色ないOS, DFSが報告されている¹⁰⁹⁾。移植前MRDが陰性化している症例ではMACよりも良好なOSが期待できる可能性はある。WBC $> 30 \times 10^9/L$ 、寛解導入後にMRD陰性とならない症例は再発のリスクが高いと考えられる。-9/9pなどの付加染色体異常、p210陽性、IKZF1変異を有する症例も予後不良である可能性がある。55歳以上の高齢者については後述す

るようにTRMが高値となるためRICの適用を検討する。

②高齢者の移植適応

ALLにおいて同種移植後の治療成績を鑑みると40-45歳が有意な予後因子であったという報告が多い。先述したイタリアからの報告においても移植後NRM,OSにおいて年齢が有意な予後因子となっている。JALSG Ph+ALL208のsub-analysisにおいても同種移植を施行された55歳以上の3年OSは32%であり移植を受けなかった症例の48%よりも低かった¹⁰⁸⁾。高齢者においては移植におけるTRMが若年者と比較して高率であり60歳以上の症例に関して同種移植を施行するメリットについての報告は乏しい。北京からの報告では55歳以上の移植後生存率は41%と非移植群よりも劣っていた¹⁰⁷⁾。CR1で移植されたPh+ALL症例に関してCIBMTR登録例でのRICとMACの年齢、ドナータイプ、移植年次におけるmatched analysisが報告されている。この研究では対象年齢の中央がRIC群で54(19-69)歳、MAC群で50(19-66)歳と比較的高齢の症例が多く含まれている。1-year transplant-related mortality(TRM)はRICで13%であったのに対してMACでは36%と高値であった。(P=0.001)が3-year再発率はRICで49%、MACでは28%とRICで高値であった。(P=0.058)移植前にTKIを投与されMRDが陰性化していた症例ではRIC群がMAC群よりOSが良好であったと報告されている(55% vs. 33%, P=0.0042)がTRMに関しては多変量解析で年齢40歳以下であることが[HR 3.24 (1.45-7.24), p=0.0042]と強く影響していたのに対してRICは[HR 0.6 (0.35-1.02), p=0.59]であった¹¹⁰⁾。MRD陰性となった症例に対しては同種移植後のNRMを低下させるためにRICを選択することも有効であると考ええる。同種移植の適応については年齢で制限するものではないが、RICは主に55歳以上あるいは合併症を有する症例のNRMを低下させる目的で研究が進められてきた。それゆえ55歳を一応の基準と考えてRICの適応を検討するが、年齢の他に疾病状況、既存症の有無や程度、リスク分類を用い、総合的に勘案する必要がある。またHLA不一致の移植片を用いた移植ではNRMが高値になる傾向があり安全性に対して十分な配慮が必要と考える¹⁴⁾。

③自家移植

TKIの導入により多くの症例においてdeep molecular responseを得ることが可能となっているが移植前にMMRあるいはCMRとなっている症例では移植後再発のリスクは低下する¹¹¹⁾⁻¹¹³⁾。post TKI eraではRICよりさらにTRMを下げることで生存率を向上させるという観点から自家移植が評価されつつある。CALGBは前向き試験において第一寛解期での自家移植と血縁者間同種移植の治療成績を比較しているが両者に統計学的有意差を認めなかったと報告している¹¹⁴⁾。EBMTではpost TKI eraにMACで移植を施行された569例の移植ドナー別の治療成績を比較している。自家移植、HLA適合、非血縁者間移植後の再発率は自家移植で有意に多く(47% vs.28% vs.19%, P=0.0002)、非再発死亡率は自家移植が有意に低値であり、(2% vs.18% vs 22%, P = 0.001)、生存率は有意差を認めなかった(70% vs.70% vs. 69%, P= 0.58)¹¹⁵⁾。自家移植はGVL反応がないために免疫学的な再発予防効果が期待できないと考えられているが55才上の高齢者やHLA適合ドナーを有しない患者でも施行することが可能である。Post TKI eraにおいては比較的少数例の報告しかなく今後の検討が必要とされるが、移植前にMMR、DMRである症例に対しては有用な治療法である可能性はある。

2) 第二以降の寛解期

初発Ph+ALLに対しては寛解を得られた時点で同種移植が第一選択として施行されてきたため適合ドナーを有し年齢や合併症を考慮して移植可能と思われた症例の多くがCR1で同種移植を施行されている。Post TKI eraにおけるCR1以降の治療成績の報告は乏しいが現時点では長期生存を得るためには同種移植が必要であると考ええる。第二以降の寛解期の症例においても移植前のMRD陰性であることが重要な予後因子と考えられponatinibあるいはBlinx、InOなどの新規分子標的薬剤の導入によりMRD陰性となった後に同種造血幹細胞移植を施行することが望ましい。再発の高リスク群と考え移植後の維持療法も考慮すべきと考える。

3) 再発進行期/寛解導入不応期

非寛解期での同種移植後の成績は不良である。先述したイタリアのグループからの報告では非寛解期での生存率の中央値は7ヶ月であった⁹⁹⁾。ポナチニブを含めたTKIを投与後の再発進行期/寛解導入不応期のPh+ALLにBlinxを投与し45例中16例(36%)が最初の2サイクルでCR/CRhとなり7例が同種移植を施行可能であったと報告されているが、T315I変異を認めた10例においても4例がCR/CRiとなっている¹¹⁶⁾。再発進行期/寛解導入不応例においてはポナチニブあるいはブリナツモマブ、イノツズマブなどの新規分子標的薬剤の導入により寛解を得たのちに同種移植を施行することが必要と考える³⁴⁾。

6. 移植後のTKI投与

同種移植後のTKI予防的投与に関しては十分な症例数を伴う前向き研究は少なく現時点でMRD陰性例に予防投与をすべきというエビデンスには乏しい。イマチニブの予防投与に関して German Multicenter Trials (GMALL) では、予防投与群とMRD陽性後にイマチニブを投与する群とのRCTを施行し両群のEFS, OSに有意差を認めなかった¹³⁰⁾。しかしながら5年EFS, OSが83.9% vs 60.4%, 80.1% vs 74.5%とイマチニブの投与期間が短いにもかかわらず予防投与群の成績が良好であったことから移植後TKI投与についての有用性を検討する意義は示唆された¹³⁰⁾。TRUMPデータからの解析では850例中50例において予防的にTKIが投与されていたが再発の予後因子であったのは移植時CR (HR, 6.13; $P < 0.001$) とPCR法でMRDが検出されたかどうか (HR, 3.58; $P < 0.001$) などの移植病期であり、移植後TKIの予防投与による移植後再発率の低下は認められなかった¹³¹⁾。先述したイタリアのグループからの報告では対象とした441例中の38例に予防的投与が施行されており13例(34%)がmolecular relapse、8例(21%)が血液学的再発に至った。全症例および移植前MRD陰性例の5年累積再発率がそれぞれ31.8%、19.5%であり予防投与群での再発率の低下は認められていない⁹⁹⁾。Molecular relapse後にTKIを投与された94例では38例が血液学的再発をしている⁹⁹⁾。

EBMTは以下のように推奨している¹³⁰⁾。

1. 同種移植後MRD陽性となった場合には出来るだけ早期にTKIを投与する。
2. 同種移植前にMRD陰性であった場合には移植後MRD陽性となった場合のみTKIの投与を検討する。
3. イマチニブを投与する場合には400mg/dayから始める。
4. 移植後3ヶ月後の早期再発あるいはイマチニブ投与後6-8週間経過してもMRD陰性とならない場合にはダサチニブ50-100mgの投与が勧められる。

移植前MRD陽性例に関して予防的TKIが有意に再発率を低下させたというエビデンスは乏しいが再発の高リスクとして移植後MRDを定期的にチェックしてTKI投与のタイミングを検討する必要があると考える。また移植後MRD陽性の場合では、血液学的再発につながるのでTKIの投与を検討する。

7. ドナーソース

イマチニブ併用化学療法により寛解率、寛解後の早期再発の減少により非血縁ドナーを検索する時間的猶予ができた。その結果として様々なドナーソースを選択することが可能になっている。血縁、非血縁、臍帯血を後方視的に解析したJSHCT ALLワーキンググループからの解析では、臍帯血による移植成績は生存率、再発率、非再発死亡率いずれも血縁、非血縁と同等であることが示された⁵⁴⁾。また、15歳から50歳までの骨髓破壊的前処置が行われた移植群を対象としたTRUMPデータの後方視的解析では、HLA一致非血縁者間移植、HLA7/8一致非血縁、臍帯血の3群を比較し、臍帯血移植はHLA一致および7/8一致非血縁と同等の移植成績であることが示されている⁴⁸⁾。以上の結果から、HLA一致血縁、HLA一致非血縁、臍帯血は、いずれもドナーソースとしては適切であると考えられ

る。HLA 半合致移植に関してはまだ報告が少ないが北京大学から HLA 適合血縁者間移植成績との比較を行い DFS, OS とも有意差を認めなかったと報告されている¹³²⁾。この報告では CR1 以降の症例、小児例や TKI を併用していない症例が含まれ前処置のほとんどが Bu/CY ベースであるなど解釈に注意すべき点があるが posttransplant CY による GVHD 予防法が確立していけば今後さらなる検証がなされていくであろう。

文 献

1. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)–specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912–9.
2. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:749–56.
3. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity–Age Index: A Clinical Measure of Biologic Age Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:3249–56.
4. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood cancer journal* 2014;4:e252.
5. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019;133:1548–59.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451–8.
7. Jaffe EH, NL, Stein H. World Health Organization classification of tumor: Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2001.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
9. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2018;2018:137–45.
10. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008;111:2563–72.
11. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189–97.
12. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125–34.
13. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470–80.
14. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71:123–31.
15. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA–94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075–86.
16. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic

- leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-7.
17. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone Response Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1999;94:1209-17.
 18. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863.
 19. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002;16:1259-66.
 20. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868-76.
 21. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:e170580.
 22. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol* 2013;6:14.
 23. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, et al. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2019;103:164-71.
 24. Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer* 2018;124:4044-55.
 25. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-72.
 26. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010;116:1165-76.
 27. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:532-43.
 28. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-53.
 29. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
 30. Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1720-9.
 31. Stein AS, Topp MS, Gokbuget N, et al. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Among Adults with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Achieving Remission with Blinatumomab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:S35-S6.
 32. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000;14:2205-22.
 33. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study

8811. Blood 1995;85:2025–37.
34. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol 2003;21:774–80.
35. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2009;27:5189–94.
36. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 2008;111:1827–33.
37. Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, et al. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. J Clin Oncol 1997;15:476–82.
38. Kako S, Morita S, Sakamaki H, et al. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. Leukemia 2011;25:259–65.
39. Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. Leukemia 2018;32:626–32.
40. Vey N, Thomas X, Picard C, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. Leukemia 2006;20:2155–61.
41. Mehta PA, Zhang MJ, Eapen M, et al. Transplantation Outcomes for Children with Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1273–7.
42. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2019;37:780–9.
43. Dhedin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125:2486–96; quiz 586.
44. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014;123:3739–49.
45. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009;113:4153–62.
46. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. J Clin Oncol 2014;32:1595–604.
47. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006;107:1116–23.
48. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018;131:1522–31.
49. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia 2007;21:1907–14.

50. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944–50.
51. Sellar RS, Rowntree C, Vora AJ, et al. Relapse in teenage and young adult patients treated on a paediatric minimal residual disease stratified ALL treatment protocol is associated with a poor outcome: results from UKALL2003. *Br J Haematol* 2018;181:515–22.
52. Gokbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101:1524–33.
53. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2019;186:767–76.
54. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1594–602.
55. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:330–8.
56. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116:4439–43.
57. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation(JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1389–94.
58. Marks DI, Wang T, Perez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2010;116:366–74.
59. Giebel S, Labopin M, Socie G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102:139–49.
60. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *Am J Hematol* 2018;93:47–57.
61. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. Increased non-relapse mortality due to high-dose cytarabine plus CY/TBI in BMT/PBSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2017;178:106–11.
62. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. High-dose cytarabine added to CY/TBI improves the prognosis of cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults: a retrospective cohort study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1636–9.
63. Czyz A, Labopin M, Giebel S, et al. Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2018;93:778–85.

64. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, et al. Comparison of Cyclophosphamide Combined with Total Body Irradiation, Oral Busulfan, or Intravenous Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2194–200.
65. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:367–9.
66. Rosko A, Wang HL, de Lima M, et al. Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2017;92:42–9.
67. Kawamura K, Kako S, Mizuta S, et al. Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:2079–87.
68. Harada K, Tachibana T, Ohashi K, et al. The effect of melphalan dose and total body irradiation as reduced-intensity conditioning for acute lymphoblastic leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2019;60:3521–8.
69. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068–73.
70. Shiobara S, Nakao S, Ueda M, et al. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:769–74.
71. Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, et al. Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Unrelated Allogeneic Bone Marrow Transplantation Facilitated by the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:938–44.
72. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1098–107.
73. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer* 2005;115:98–104.
74. Topp M, Stein AS, Zugmaier G, et al. Long-term survival of adults with B-cell precursor (BCP) acute lymphoblastic leukemia (ALL) after treatment with blinatumomab and subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *J Clin Oncol* 2018;36:7044–.
75. Poe JC, Fujimoto Y, Hasegawa M, et al. CD22 regulates B lymphocyte function in vivo through both ligand-dependent and ligand-independent mechanisms. *Nat Immunol* 2004;5:1078–87.
76. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood* 2004;103:1807–14.
77. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 2017;4:e387–e98.
78. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 2019;125:2474–87.
79. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:449–56.
80. Richardson PG, Carreras E, Iacobelli M, Nejadnik B. The use of defibrotide in blood and marrow

- transplantation. *Blood Adv* 2018;2:1495–509.
81. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:240–8.
 82. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
 83. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e76–e85.
 84. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625–38.
 85. Akahoshi Y, Mizuta S, Shimizu H, et al. Additional Cytogenetic Abnormalities with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia on Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:2009–16.
 86. Seol CA, Cho YU, Jang S, et al. Prognostic significance of recurrent additional chromosomal abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet* 2017;216–217:29–36.
 87. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol* 2017;92:238–43.
 88. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002;99:1536–43.
 89. DeBoer R, Koval G, Mulkey F, et al. Clinical impact of ABL1 kinase domain mutations and IKZF1 deletion in adults under age 60 with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL): molecular analysis of CALGB (Alliance) 10001 and 9665. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2298–306.
 90. Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al. Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 2013;98:1081–8.
 91. Fedullo AL, Messina M, Elia L, et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2019;104:312–8.
 92. Wang J, Jiang Q, Xu LP, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:741–50.
 93. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia* 2019;33:1910–22.
 94. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;128:504–7.
 95. Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26:2367–74.

96. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica* 2018;103:107-15.
97. Ribera JM, Garcia O, Moreno MJ, et al. Incidence and outcome after first molecular versus overt recurrence in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia included in the ALL Ph08 trial from the Spanish PETHEMA Group. *Cancer* 2019;125:2810-7.
98. Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 10;123 (15) :2325-32.
99. Candoni A, Rambaldi A, Fanin R, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Registry-Based Study of the Italian Blood and Marrow Transplantation Society (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2019.
100. Cimino G, Fabrizio P, Elia L, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica* 2006;91:377-80.
101. Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, et al. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL. *Blood Cancer J* 2012;2:e72.
102. Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, et al. Different impact of BCR-ABL transcripts on allogeneic hematopoietic cell transplantation from different graft sources for Ph + ALL with minimal residual disease. *Am J Hematol* 2019;94:E301-E5.
103. Kim M, Park J, Kim DW, et al. Impact of IKZF1 deletions on long-term outcomes of allo-SCT following imatinib-based chemotherapy in adult Philadelphia chromosome-positive ALL. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:354-62.
104. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100:392-9.
105. Ravandi F, Othus M, Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv* 2016;1:250.
106. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:150-5.
107. Chang J, Douer D, Aldoss I, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2019;8:2832-9.
108. Fujisawa S, Mizuta S, Akiyama H, et al. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2017;92:367-74.
109. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3711-9.
110. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia* 2014;28:658-65.
111. Cai WZ, Cen JN, Chen J, et al. Major molecular response prior to allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation predicts better outcome in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:470-2.
112. Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, et al. Achieving Molecular Remission before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact on Relapse and Long-Term Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1983-7.
113. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:43-50.
114. Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica* 2014;99:111-5.
115. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Eur J Cancer* 2018;96:73-81.
116. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1795-802.
117. Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL. *Ann Hematol* 2018;97:1535-45.
118. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010;28:3644-52.
119. Ribera JM, Garcia O, Montesinos P, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012;159:78-81.
120. Thyagu S, Minden MD, Gupta V, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia with imatinib combined with a paediatric-based protocol. *Br J Haematol* 2012;158:506-14.
121. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007;110:2309-15.
122. Chiaretti S, Vitale A, Vignetti M, et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study. *Haematologica* 2016;101:1544-52.
123. Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6521-8.
124. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:2070-7.
125. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128:774.
126. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075-88.

127. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood* 2013;122:1214–21.
128. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547–55.
129. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2016;122:3650–6.
130. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2016;122:2941–51.
131. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, et al. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci* 2019;110:3255–66.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 急性リンパ性白血病(成人)(第3版) 部会

- * 長藤 宏司 (久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門)
** 水田 秀一 (金沢医科大学血液免疫内科学)
*** 鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
佐々木宏治 (MD アンダーソンがんセンター)
藤澤 信 (横浜市立大学附属市民総合医療センター・血液内科)
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院・血液内科)
宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)

- * Ph 陰性急性リンパ性白血病・執筆者
** Ph 陽性急性リンパ性白血病・執筆者
*** 急性リンパ性白血病(成人)・監修

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 急性リンパ性白血病(成人)(第3版)

発行日 令和2年9月18日
発行者 日本造血細胞移植学会