



造血細胞移植

ガイドライン

急性骨髄性白血病

(第3版)

2019年1月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 対象患者	1
II. 病型分類	1
1. FAB分類	1
2. WHO分類	2
III. 移植の適応とエビデンスレベル	3
1. AML	3
2. APL	3
IV. 予後予測因子	3
1. AML	3
2. APL	4
V. 臨床成績	5
1. AMLの薬物療法	5
2. 第一寛解期AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較	5
3. 第一寛解期AMLに対する自家造血幹細胞移植	6
4. 第一寛解期AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較(高齢者)	7
5. 第二寛解期以降のAMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較	7
6. APLの薬物療法	8
7. APLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較	8
参考文献	10

はじめに

急性骨髄性白血病 (AML) は本邦の造血細胞移植学会の統計において最も数多くの同種造血幹細胞移植が行われている疾患である。大規模な臨床試験から得られたエビデンスも他の疾患と比較して充実しているが、遺伝子変異に基づく予後分類の意義など、まだ明らかになっていない面も多い。このガイドラインでは急性骨髄性白血病 (AML) と急性前骨髄球性白血病 (APL) に分けて、現時点でのベスト・エビデンスとおもわれるデータに基づいて記載する。

I. 対象患者

造血幹細胞移植は (特に同種移植)、かつては 50～55 歳未満の、重篤な臓器障害や活動性の感染症のない、HLA 適合ドナーを有する患者だけが対象とされていたが、ミニ移植、HLA 不適合移植、臍帯血移植の開発により、対象患者の幅は広がっている。

II. 病型分類

急性白血病や骨髄異形成症候群の分類には細胞形態を基本とした FAB 分類が長く用いられてきたが、近年になって提唱された WHO 分類は染色体異常、遺伝子変異などの病因的な因子も取り入れている。また、その他の大きな相違点としては急性白血病の診断基準が FAB 分類では骨髄中の芽球が 30% 以上とされていたのが、WHO 分類ではその閾値が 20% に引き下げられている。

1. FAB 分類

骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が 30% 以上である場合に急性白血病と診断し、芽球の 3% 以上がミエロペルオキシダーゼ (MPO) 染色陽性であれば AML と診断する。ただし、M0、M5、M7 はミエロペルオキシダーゼが陰性となるので、エステラーゼ染色や細胞表面マーカー解析での診断が必要である。また、ANC 中の 50% 以上が赤芽球の場合は赤芽球以外の細胞 (NEC) 中の 30% 以上が芽球であれば AML (M6) と診断する。以下、表 1 に従って M0～M7 に分類する。

表 1. AML の FAB 分類

M0	MPO 陰性だが、CD13、CD33 のいずれかが陽性、B・T 細胞のマーカーが陰性
M1	NEC の 90% 以上が芽球
M2	NEC の 30～89% が芽球で、10% 以上は前骨髄球以降に分化。単球系の細胞は 20% 未満。 染色体 t (8; 21) 転座と関連がある。
M3	大型顆粒を多数有する前骨髄球が増加。染色体 t (15; 17) 転座と密接に関連。顆粒が目立たない場合は M3 variant とよばれる。
M4	NEC の 20% 以上 80% 未満が単球系細胞で、末梢血の単球系細胞が 5,000/μl 以上、あるいは血清あるいは尿のリゾチーム値が正常上限の 3 倍以上。NEC 中に 5% 以上の異常好酸球を伴うものは M4 with eosinophilia と分類され、染色体 16 番逆位と関連。
M5	NEC の 80% 以上が単球系細胞。さらに単球系細胞の 80% 以上が単芽球の場合は M5a、80% 未満の場合は M5b。
M6	ANC の 50% 以上が赤芽球で、NEC の 30% 以上が芽球。
M7	巨核芽球が 30% 以上 (MPO 陰性、細胞質に小突起を認める芽球。電子顕微鏡で血小板ペルオキシダーゼ陽性、細胞表面 glycoprotein IIb/IIIa 陽性)。

2. WHO分類

骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が20%以上である場合に急性白血病と診断するが、ANC中の50%以上が赤芽球の場合は赤芽球以外の細胞 (NEC) 中の20%以上が芽球であれば急性赤白血病と診断する。また、染色体t(8;21)転座など特定の染色体異常を伴う場合は芽球がANCの20%未満でもAMLと診断する。WHO分類は2008年、2016年に改訂が加えられ、2016年の改訂では赤芽球が50%以上の場合にもANCを分母として芽球割合を計算するように変更された。

表2. AMLのWHO分類(2016)

反復する遺伝子異常を伴うAML

- ・ t (8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 を伴う AML
- ・ inv (16) (p13.1q22) あるいは t (16;16) (p13.1;q22) ; CBF β-MYH11 を伴う AML (異常好酸球増多を伴う)
- ・ t (15;17) (q22;q21) ; PML-RARA を伴う APL
- ・ t (9;11) (p22;q23) ; MLLT3-MLL を伴う AML
- ・ t (6;9) (p23;q34) ; DEK-NUP214 を伴う AML
- ・ inv (3) (q21;q26.2) または t (3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM を伴う AML
- ・ t (1;22) (p13;q13) ; RBM15-MKL1 を伴う AML (主に急性巨核球性白血病)
- ・ NPM1 遺伝子異常を伴う AML
- ・ 両アリル CEBPA 遺伝子異常を伴う AML
- ・ (暫定的分類) RUNX1 遺伝子異常を伴う AML
- ・ (暫定的分類) BCR-ABL1 を伴う AML

骨髄異形成に関連した変化を伴うAML (AML/MRC)

治療関連骨髄性腫瘍 (t-MN、t-MDS、t-AML、t-MDS/MPNを含む)

他の分類に該当しないAML (AML-NOS)

- ・ 最未分化型 AML (FAB の M0 相当)
- ・ 未分化型 AML (FAB の M1 相当)
- ・ 分化型 AML (FAB の M2 相当)
- ・ 急性骨髄単球性白血病 (FAB の M4 相当)
- ・ 急性単球性白血病 (FAB の M5 相当)
- ・ 急性赤白血病 (FAB の M6 相当)
- ・ 急性巨核球性白血病 (FAB の M7 相当)
- ・ 急性好塩基球性白血病
- ・ 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症

腫瘍形成性AML (骨髄肉腫)

Down症に伴う骨髄増殖症

- ・ 一過性骨髄異常増殖症
- ・ Down症に伴う骨髄性白血病

3. 移植の適応とその推奨レベル (55歳を超える患者についてはエビデンスが不十分のため55歳以下の患者に限定)

Ⅲ. 移植適応とエビデンスレベル

1. AML

	予後分類	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	予後良好群	GNR	GNR	GNR	Dev
	中間群	S	S	CO	Dev
	予後不良群	S	S	S	Dev
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

*移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い。

2. APL

病期	リスク	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	MRD (-)	GNR	GNR	GNR	GNR
第二寛解期	MRD (-)	GNR	GNR	GNR	S
第二寛解期	MRD (+)	S	S	CO	GNR
再発進行期／寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

- MRD陽性の場合は亜硫酸やゲムツズマブオゾガマイシンなどでMRDの陰性化をめざし、陰性化が確認されたら、第一寛解期では経過観察、第二寛解期では自家移植を検討する。陰性化が得られない場合は同種移植を検討する。

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

Ⅳ. 予後予測因子

1. AML

急性骨髄性白血病(AML)の治療として数多くの大規模な臨床試験が行われており、それぞれの試験結果の解析から、様々な予後因子が報告されている。染色体核型、年齢、初発時白血球数、発症様式(de novoか二次性か)、異形成の有無などがあげられるが、これらの中でもっとも強力な予後因子であると考えられているのが染色体核型である。Southwest Oncology Group (SWOG) と Medical Research Council (MRC) などから染色体核型による予後分類が提唱されているが^{1,2)}、ここでは

NCCNのガイドラインの分類を表に示す。それぞれの分類の間に若干の差異はあるものの、t(8;21)、inv(16)/t(16;16)などのcore binding factor(CBF)関連染色体異常が予後良好群、del(5q)/-5、-7/del(7q)、3q異常、t(6;9)、t(9;22)、複雑型染色体異常が予後不良群である点などは共通している。近年はmonosomal karyotype(2つ以上の常染色体モノソミーがあるか、あるいは1つの常染色体モノソミーに加えて少なくとも1つの構造異常を伴う)が予後不良因子として注目されている。

しかし、染色体核型に基づく分類では、正常染色体核型の患者を中心に数多くの患者が中間群に分類されるが、実際にはこの中間群は均一な集団ではないため、中間群をさらに詳細に予後分類するための試みが行われている。例えば、FLT3遺伝子の傍膜貫通領域の一部が重複している変異(FLT3-ITD)やチロシンキナーゼ領域の変異(FLT3-KDM)が予後不良因子であることが知られている。一方、CEBPA遺伝子の両アレルの変異は予後良好因子であるとされており、また、NPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子異常を伴わなければ予後良好と考えられている。t(8;21)、inv(16)/t(16;16)を有する予後良好群についてもNCCNのガイドラインではc-kitの変異があると予後中間群とされているが、c-kit変異の影響は各CBF転座によって異なるということもあり、実際の予後予測についてはRT-PCRによる微小残存病変(MRD)を重視すべきとの報告もある。また、これらの遺伝子変異の検査は国内の保険適用がなく、日常診療としての実施は難しい。

染色体転座に由来する融合mRNAのPCRでの定量、フローサイトメトリーによる腫瘍特異的な表面マーカーの組み合わせの検出、あるいはWT1 mRNAの定量などによって微小残存病変(MRD)を評価することが予後予測に役立つということも報告されている。

表3. 予後分類(NCCNガイドラインversion 1.2018より)

	染色体核型	遺伝子異常
予後良好群	CBF : inv(16)、t(16;16)、 t(8;21)、t(15;17) (付加的染色体異常の有無を問わない)	正常核型における FLT3-ITDを伴わない、あるいは低アレル比 のFLT3-ITDにおけるNPM1の変異 正常核形における CEBPA(両アレル)だけの変異
中間群	正常核型、t(9;11) その他の予後良好にも不良にも属さない 染色体異常	CBF異常におけるc-kit変異 高アレル比のFLT3-ITDにおけるNPM1変異
予後不良群	複雑核型(3以上の異常)、 Monosomal karyotype、 -5、-7、5q-、7q-、 11q23異常(t(9;11)を除く)、 inv(3)、t(3;3)、t(6;9)、t(9;22)	正常核型におけるFLT3-ITDの変異 TP53変異 RUNX1変異 ASXL1変異 高アレル比のFLT3-ITDにおける正常NPM1

2. APL

APLの初発時の所見による再発予測因子としては白血球数と血小板数によって予後良好群(白血球 $\leq 10000/\mu\text{L}$ 、血小板 $>40000/\mu\text{L}$)、予後中間群(白血球 $\leq 10000/\mu\text{L}$ 、血小板 $\leq 40000/\mu\text{L}$)、予後不良群(白血球 $>10000/\mu\text{L}$)に分類されており、予後予測群別に治療法を変える試みも行われている。治療開始後は、地固め療法後のRT-PCRによるMRDが再発の予測に重要であることが示されている。MRD陽性が2度連続して検出された場合は無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜ヒ酸などによる治療を行う。

V. 臨床成績

1. AMLの薬物療法

AMLの薬物治療の中心を担う薬剤はシタラビンとアントラサイクリン系薬剤である。これらを用いた寛解導入療法、寛解後療法で、55～80%程度の寛解率と、30%弱の治癒率が得られてきた³⁾。しかし、治療失敗の最大の原因は再発であり、再発率を低下させるために様々な取り組みがなされている。Cancer and Leukemia Study Group B (CALGB)は寛解後療法として3段階のシタラビン量(単独投与)を比較した臨床試験を行い、60歳以下の症例については、4年DFSは大量群で有意に優れているということを示した(大量群44%、400 mg群29%、100 mg群24%)⁴⁾。特にCBFに関連した予後良好の染色体異常を有する場合には大量シタラビンの有用性が高い。一方、60歳以上の患者では中枢神経毒性などの有害事象が多発し、生存率の改善は得られていない。大量シタラビンをどの程度の量で何コース行うのが妥当かということに関しては明らかではないが、t(8;21)のAMLに対する4つのCALGBの臨床試験の成績を比較した研究では、単回投与よりも複数回投与の方が無病生存率が優れていることが示された⁵⁾。ただし、これらの試験ではシタラビンが単独投与されているが、日本国内の比較試験では標準量のシタラビンにアントラサイクリン系薬剤を併用した地固め療法と大量シタラビン単独による地固め療法の治療成績は同等であった⁶⁾。

地固め療法後に維持療法や強化療法を行う必要があるかについては、大量シタラビンの導入後は維持療法を行わない治療法が主流である。国内のJALSG AML97の結果でも、地固め療法3コース+維持療法6コースを行った群と強化した地固め療法を4コース行った群の成績は同等であり、ある程度の強度の地固め療法を行えば、その後に維持療法を行う意義は乏しいということが示唆された⁷⁾。

65～70歳以上の高齢層のAML患者に対しても、全身状態に応じて可能な範囲での強度の化学療法の実施を検討する。多くの研究において、高齢層においてもアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による予後の改善が示されている。ただし、感染症をふくめた治療関連合併症は増加するため、投与量の減量を考える。年齢による一律な減量よりも、performance status、臓器機能などを含めた総合的な判断が重要であろう。日本で開発された低用量シタラビンとアクリルピシン(±G-CSF)の併用療法もしばしば用いられている。

リンパ腫や骨髄腫と比較すると、AMLに対する分子標的治療薬の開発状況は華々しくはないが、AMLの腫瘍細胞に発現しているCD33分子に対するモノクローナル抗体と抗がん剤を結合させた薬剤(ゲムツズマブ・オゾガマイシン)は既に日常診療でも使用可能となっており、その他にもメチル化阻害薬、FLT3阻害薬、IDH2阻害薬などの開発が進んでいる。

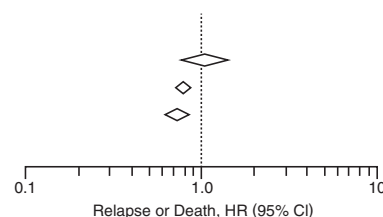
2. 第一寛解期AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

第一寛解期のAMLに対する化学療法と同種あるいは自家移植との前方視的比較試験がいくつか報告されている。寛解が得られた症例をHLA適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け、ドナーがいない場合には自家骨髄移植群と化学療法群に無作為に割り付けるという方法が一般的である。この場合、実際に割り付けられた治療が行われていない(例えばHLA適合同胞ドナーがいるのに移植が行われていない)症例が多いことが試験の結果を解釈する上での問題点である。通常は実際の移植の実施の有無にかかわらず、割り付けられた群(ドナー有り群 vs ドナー無し群)に従って解析される(intent-to-treat analysis)。また、ドナー無し群ではAMLが再発した場合には化学療法のみで経過を観察するか、あるいは移植を行うとしてもHLA適合同胞がいないため、治療成績の劣る非血縁ドナーからの移植あるいはHLA不適合ドナーからの移植が行われていることになる。よって、これらの臨床試験の結果は、「HLA適合同胞がいる場合に、第一寛解期に移植をするべきか、それとも再発するまで移植を待つべきか」という問いに正確に答えることはできないが、HLA適合同胞を有する第一寛解期症例を移植実施群と非実施群に無作為に割り付ける比較試験の実施は現実的ではない。したがって、現状においてはドナーの有無によって割り付けた臨床試験の結果を参考にするしかな

a

RFS benefit by cytogenetic risk

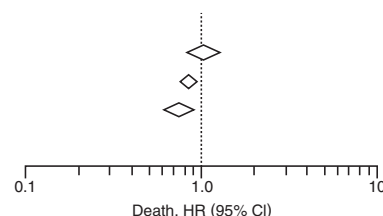
Good-risk AML	188	359	10	1.06 (0.80-1.42)
intermediate-risk AML	864	1635	14	0.76 (0.68-0.85)
Poor-risk AML	226	366	14	0.69 (0.57-0.84)

Test for heterogeneity: $\chi^2=6.09$; $P=.049$; $I^2=67.2\%$ 

b

Overall survival benefit by cytogenetic risk

Good-risk AML	188	359	10	1.07 (0.83-1.38)
intermediate-risk AML	864	1635	14	0.83 (0.74-0.93)
Poor-risk AML	226	366	14	0.73 (0.59-0.90)

Test for heterogeneity: $\chi^2=5.29$; $P=.07$; $I^2=62.2\%$ 図1. 第一寛解期AMLにおいてドナー有り群とドナー無し群を比較した臨床試験のメタアナリシス⁸⁾

aは無再発生存率、bは全生存率。表中の数字は左から順にドナーあり群の症例数、ドナーなし群の症例数、臨床試験の数、ハザード比(95%信頼区間)。

い。このようにして実施された24件(6007症例)の臨床試験を統合したメタアナリシスでは、予後良好群ではドナー有り群とドナー無し群は同等であったが、予後中間群、予後不良群のいずれにおいてもドナー有り群がドナー無し群よりもRFS、OSが優れていることが報告された(図1)⁸⁾。

したがって、予後良好群のAMLに対しては第一寛解期での同種造血幹細胞移植は推奨されないが、中間群、不良群についてはHLA 適合同胞がいれば第一寛解期の同種移植が標準的に行われる。HLA 適合同胞がない場合にも、骨髓バンクを介した非血縁者間移植が行われている。一般に、HLA 適合同胞からの移植よりも若干成績が劣る可能性があるため、適応に関してはより慎重に検討する必要があるが、近年の解析ではHLA-A、-B、-C、DRB1が遺伝子レベルで適合している非血縁者間移植の成績はHLA 適合同胞間移植の成績とほぼ同等である^{9,10)}。臍帯血移植もHLA 適合非血縁者間移植と同等の成績が得られるという報告もあるが¹¹⁾、寛解到達から移植までの期間を考慮した臨床決断分析においては臍帯血移植がやや劣る結果であった¹²⁾。HLA 半合致移植の成績も向上しているが、第一寛解期のAMLに対する適用については十分なデータが得られていない。第一寛解期の正常核型AMLについてはFLT3-ITDやNPM1などの遺伝子変異(現状では保険適用外)に基づいてさらに層別化することが望まれる¹³⁾。

3. 第一寛解期AMLに対する自家造血幹細胞移植

第一寛解期での自家造血幹細胞移植の実施は、過去の無作為割付比較試験のメタアナリシスの結果では、通常の化学療法と比較して、無病生存率は改善するものの、生存率の改善は得られていない¹⁴⁾。これは化学療法後の再発と比較して、自家移植後の再発患者に対する救援療法が困難であることに起因すると思われる。しかし、本邦を含めた複数の施設から第一寛解期AMLに対する自家造血幹細胞移植の優れた成績が報告されており、主に臨床試験として行われている^{15,16)}。近年の我が国における第一寛解期AMLに対する自家末梢血幹細胞移植の解析においても、充分数の自家末梢血幹細胞が採取されて移植を実施できた患者だけが対象になっているというバイアスは否定できないものの、同種移植と比較して遜色のない結果が得られている¹⁷⁾。日常診療においては、同種移植が推奨されるものの、適切なドナーが見つからない場合の代替療法として行われることもある。

4. 第一寛解期 AML における薬物療法と造血幹細胞移植の比較 (高齢者)

これまでに示した移植成績は、通常の移植方法が適用される若年者を対象とした臨床試験の結果であり、50歳あるいは55歳以上の患者にはあてはめることが出来ない。しかし、ミニ移植の開発によって55歳以上の患者に対しても同種造血幹細胞移植を行うことが可能となった。すると、化学療法とミニ移植、あるいは自家移植とミニ移植の優劣が問題となる。フランスのグループは95人の連続したAML患者について後方視的に解析した¹⁸⁾。第一寛解が得られなかった患者や予後良好の染色体異常を有する患者は含まれていない。また、いずれも予後不良因子(予後不良の染色体異常、初発時WBC高値など)を伴うAMLで、かつ通常の移植を行うことができない患者(50歳以上あるいは臓器障害)である。通常の寛解導入療法を行い、第一寛解が得られた場合には大量シタラピンによる地固め療法を行い、HLA適合同胞ドナーがいる場合にはFLU-BU-ATGの前処置でミニ移植を行った。HLA適合同胞がいない群60名中37名はBU-MELを主とした前処置で自家移植を行った。HLA適合同胞がいる群35名中、10名は患者あるいはドナーの拒否、早期再発などでミニ移植を行わなかったため、実際にミニ移植が行われたのは25名であった。このうち13名はミニ移植の前に大量シタラピン療法と自家移植を受けていた。移植関連死亡率は12%と低値であり、最終的にドナー有り群とドナー無し群の比較においても、実際にミニ移植を受けた群と受けなかった群の比較においても、無白血病生存率(LFS)、OSのいずれもドナーあり群、あるいはミニ移植実施群が有意に優れていた。予後不良の染色体異常を有する群においても、ドナーなし群の12名の生存期間の中央値がわずかに10ヶ月であったのに対し、ドナーあり群の6名の生存曲線はいまだに中央値に至らず、予後不良群においてもミニ移植の有用性が示唆された。高齢者の化学療法の成績が不良であることから、NCCNのガイドラインでも60歳以上のAMLの地固め療法としてミニ移植が推奨されている。

5. 第二寛解期以降のAMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

非寛解期あるいは第二以降の寛解期、すなわち一度でも再発を経験した症例は、長期の寛解期の後に再発した症例を除くと、通常の化学療法や自家移植で治癒する確率はきわめて低く、同種移植の適応と考えるとよい¹⁹⁾。しかし、第二寛解に対する自家移植でも25~40%の長期無病生存率が報告されている²⁰⁾。この背景には自家移植でも良好な成績が期待できる患者が選択されている可能性があるが、自家移植後の予後良好因子として知られている初回寛解長期(>1年)維持症例などでは自家移植を検討する価値があると思われる。ドイツ、ベルギー、スイスのグループの3つの臨床試験に登録されたAML患者の初回再発後の臨床経過の後方視的解析では、第一寛解維持期間、染色体異常、年齢、移植

表4. 予後予測群別、治療法別の第二寛解期AMLの生存率

Prognostic Group	Treatment	No. of Patients	Percentage Overall Survival			
			1-Yea	SE	5-Yea	SE
Favorable-risk group A	Chemotherapy	14	64	13	33	13
	Autologous SCT	14	100	—	55	18
	Allogeneic SCT	17	88	8	88	8
Intermediate-risk group B	Chemotherapy	28	71	9	31	9
	Autologous SCT	22	73	9	0	0
	Allogeneic SCT	41	75	7	48	9
Poor-risk group C	Chemotherapy	34	49	9	6	4
第二寛解期	Autologous SCT	28	54	9	9	6
再発進行	Allogeneic SCT	51	55	7	26	7

の既往の4因子で予後を予測できることが示された¹⁹⁾。自家移植によって10%以上の5年OSが得られていたのは予後良好群のみであり、中間予後群、予後不良群では同種移植の成績が優れていた。

英国のMRCの3つの臨床試験に登録され、第一寛解期に移植を行わずに再発した1271例の解析では、第二寛解期到達率と5年生存率は染色体予後良好群でそれぞれ82%と32%、予後中間群で54%と17%、予後不良群で27%と7%であった²¹⁾。寛解到達例のうちの67%が第二寛解期に同種移植を受け、これらの患者の5年生存率は同種移植を行わなかった患者よりも有意に優れていた。日本国内の解析でも再発後の第二寛解到達率は50%で、さらに第二寛解期に同種移植を行うことの重要性が示された²²⁾。

非寛解期AMLにおいては同種移植が唯一の長期無病生存が期待できる治療法である。初回寛解導入不能症例でも15～40%の長期無病生存が報告されている²³⁾。非寛解期AMLに対する同種移植についてのCIBMTRの大規模な解析では3年生存率は19%であり、第一寛解期間6ヶ月未満(1点)、末梢血での芽球検出(1点)、HLA不適合非血縁ドナー(1点)あるいはHLA不適合血縁ドナー(2点)、Karnofsky PS 90%未満(1点)、予後不良の染色体(1点)が独立した予後不良因子として同定された²⁴⁾。これらの予後不良因子を用いた予後スコアによって3年生存率は42%(0点)、28%(1点)、15%(2点)、6%(3点以上)に分類された。非寛解期AMLに対する同種移植によって長期無病生存が期待できる患者は限られており、移植に伴う精神的・肉体的苦痛やドナーの負担も考慮して適応を考える必要がある。

第二寛解期以降の移植においては、HLA半合致移植、臍帯血移植を含めて検討すべきである。

6. APLの薬物療法

APLの初期治療は全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が中心となるが、腫瘍量の多い症例では発熱、呼吸不全などの症状を呈するAPL分化症候群を合併することがあるため、初発時の腫瘍細胞数やATRA投与中の白血球の増加に応じて積極的に化学療法を併用することが必要である。また、ATRA単独で完全寛解を長期維持することはできないので、化学療法による寛解後療法が必要である。さらにATRA単独、あるいはATRAと化学療法を併用した維持療法を行うことによって再発率を低下させることができるという報告が散見されるが、維持療法の是非は予後予測やMRDの状況に応じて検討する。地固め療法後のRT-PCRによるMRDが再発の予測に重要であることが示されている。MRD陽性が検出された場合は2週間後に再検を行う。再度陽性なら無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜砒酸などによる治療を行う。

海外では寛解導入療法から亜砒酸とATRAを併用することによって、抗がん剤を使用しなくても優れた治療成績が得られることが示されており、国内でも早期の適応拡大が期待される。

7. APLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

ATRAと化学療法を併用した治療で寛解に到達した症例については高い確率で長期無病生存が得られるため、第一寛解期の造血幹細胞移植は行われ²⁵⁾。しかし、15～20%に再発が認められ、特に早期の再発の場合はATRAの効果は期待できない²⁶⁾。一方、亜砒酸は初回あるいは2回目の再発APLに対して85%の寛解導入率が報告されており、再発APLに対する第一選択薬となっている²⁷⁾。亜砒酸が無効あるいは不耐容の場合はゲムツズマブ・オゾガマイシンの投与を検討する。再発例では中枢神経浸潤にも注意が必要である。

第二寛解期APLは造血幹細胞移植の適応となる。自家移植と同種移植の選択が問題となるが、イタリアのグループは15人の第二寛解期APLに対して、前処置開始直前に採取した自家骨髄を用いて、自家骨髄移植を行った。RT-PCR陽性の骨髄を移植した7人は自家移植後中央値5ヶ月で全員が再発したのに対し、RT-PCR陰性の骨髄を移植した8人は、1人が再発、1人が二次性白血病で死亡したが6人は観察期間の中央値28ヶ月の時点で分子生物学的寛解を維持していた²⁸⁾。また、European Acute Promyelocytic Leukemia Groupは2つの臨床試験に登録された初回再発のAPL症例のうち、第二寛解

が得られた122例について解析した²⁹⁾。同種移植が23例に、自家移植が50例に行われていた。7年EFSは52.2%対60.6%、7年OSが51.8%対59.8%と、いずれも自家移植群が優れていた。自家移植群のうち移植前にRT-PCRによるMRDの評価が行われていた30例のうち28例が陰性であった。このうち再発はわずか3例、EFSは76.5%であったが、MRDの評価が行われていなかった20例では再発が6例、EFSは49.2%であった。前処置の影響についてはCY-TBI後に25%、BU-CY後に17%の再発率で、有意差は認められなかった。一方、同種移植群については、MRDの評価が行われていた9例中6例で陽性であり、より予後の悪い症例において同種移植が選択されたというバイアスが考えられる。MRD陽性の6例中、再発は1例のみであり、同種移植の再発抑制効果が自家移植よりも強いということは確実である。また、再発時の再寛解導入療法として強力な化学療法を行った症例で同種移植時の移植関連死亡が多発したことが示されており、再寛解導入が亜砒酸で行われるようになれば同種移植の成績は向上する可能性がある。しかし、現時点では、RT-PCRでMRD陰性の第二寛解が得られたら、自家移植を選択するのが妥当である。すなわち、初回再発のAPLの理想的な治療の流れは、亜砒酸を数コース行って分子生物学的寛解を得て、大量シタラビンで自家末梢血幹細胞を採取し、自家PBSCTを行うということになる。実際にJALSGが行った臨床試験でも優れた成績が報告されている³⁰⁾。

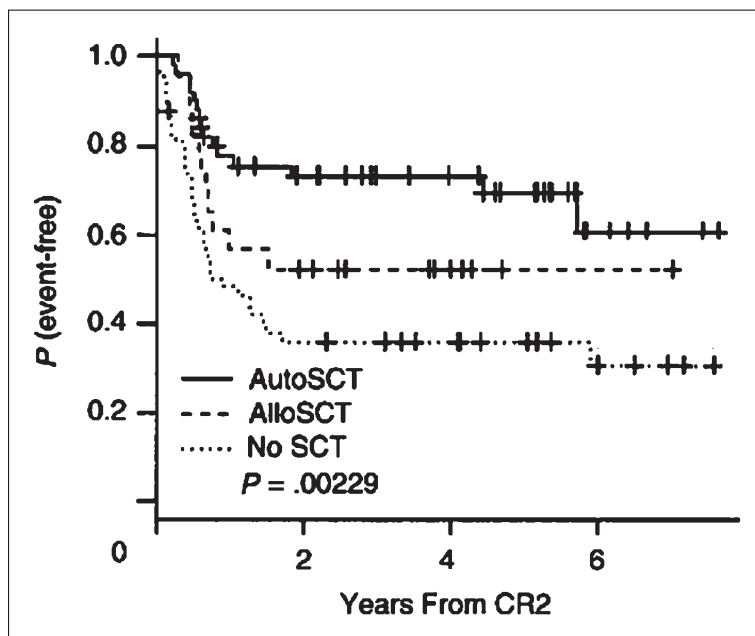


図. 第二寛解期急性前骨髄球性白血病に対する化学療法、自家移植、同種移植後の無イベント生存曲線

文献

1. Slovak M. L., Kopecky K. J., Cassileth P. A., et al.: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96:4075-4083, 2000.
2. Grimwade D., Walker H., Oliver F., et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92:2322-2333, 1998.
3. Champlin R., Gale R. P.: Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood* 69:1551-1562, 1987.

4. Mayer R. J., Davis R. B., Schiffer C. A., et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331:896–903, 1994.
5. Byrd J. C., Dodge R. K., Carroll A., et al.: Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 17:3767–3775, 1999.
6. Miyawaki S., Ohtake S., Fujisawa S., et al.: A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 117:2366–2372, 2011.
7. Miyawaki S., Sakamaki H., Ohtake S., et al.: Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Comparison of Intensified Consolidation Therapy without Maintenance Therapy Against Conventional Consolidation with Maintenance Therapy –JALSG AML-97 Trial-. . *Blood* 104:Abstract 868, 2004.
8. Koreth J., Schlenk R., Kopecky K. J., et al.: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 301:2349–2361, 2009.
9. Kanda Y., Chiba S., Hirai H., et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991–2000). *Blood* 102:1541–1547, 2003.
10. Kanda J., Saji H., Fukuda T., et al.: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood* 119:2409–2416, 2012.
11. 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* 22:330–338, 2016.
12. Yanada M., Kanda J., Ohtake S., et al.: Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol* 97:278–287, 2016.
13. Schlenk R. F., Dohner K., Krauter J., et al.: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 358:1909–1918, 2008.
14. Breems D. A., Lowenberg B.: Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 130:825–833, 2005.
15. Yoshimoto G., Nagafuji K., Miyamoto T., et al.: FLT3 mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia in first complete remission treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 36:977–983, 2005.
16. Nakasone H., Izutsu K., Wakita S., Yamaguchi H., Muramatsu-Kida M., Usuki K.: Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1262–1269, 2008.
17. Mizutani M., Hara M., Fujita H., et al.: Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR. *Bone Marrow Transplant* 51:645–653, 2016.
18. Mohty M., de Lavallade H., Ladaïque P., et al.: The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 19:916–920, 2005.
19. Breems D. A., Van Putten W. L., Huijgens P. C., et al.: Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 23:1969–1978, 2005.
20. Linker C. A.: Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 31:731–738, 2003.

21. Burnett A. K., Goldstone A., Hills R. K., et al.: Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol* 31:1293–1301, 2013.
22. Kurosawa S., Yamaguchi T., Miyawaki S., et al.: Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica* 95:1857–1864, 2010.
23. Cornelissen J. J., Lowenberg B.: Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* :151–155, 2005.
24. Duval M., Klein J. P., He W., et al.: Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 28:3730–3738, 2010.
25. Nabhan C., Mehta J., Tallman M. S.: The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 28:219–226, 2001.
26. Douer D., Tallman M. S.: Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 23:2396–2410, 2005.
27. Sokal J. E., Cox E. B., Baccarani M., et al.: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63:789–799, 1984.
28. Meloni G., Diverio D., Vignetti M., et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 90:1321–1325, 1997.
29. de Botton S., Fawaz A., Chevret S., et al.: Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 23:120–126, 2005.
30. Yanada M., Tsuzuki M., Fujita H., et al.: Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121:3095–3102, 2013.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 急性骨髄性白血病（第3版）部会

- * 神田 善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター血液科）
- 石川 裕一（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）
- 岩崎 浩己（国立病院機構九州医療センター血液内科）
- 木口 亨（中国中央病院血液内科）
- 高見 昭良（愛知医科大学血液内科）
- 矢野 真吾（東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科）

* 部会長・執筆者

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 急性骨髄性白血病（第3版）

発行日 平成31年1月15日
発行者 日本造血細胞移植学会
