



**造血細胞移植**  

---

**ガイドライン**  
**多発性骨髄腫および類縁疾患**  
**(第3版)**

**2018年9月**

**日本造血細胞移植学会**

**The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)**

# 目 次

I. 多発性骨髄腫	1
1. はじめに	1
2. 自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation: ASCT)	1
1) 対象患者	1
2) ASCTのエビデンス	2
3) ASCTの実際	4
3. 同種造血幹細胞移植	9
4. 移植の適応とエビデンスレベル	12
II. ALアミロイドーシス	14
1. はじめに	14
2. ASCT	14
III. POEMS症候群	18
1. はじめに	18
2. POEMS症候群の診断基準と治療効果判定基準	19
3. POEMS症候群に対するASCTのエビデンス	20
4. ASCTの適応基準	20
5. 移植前寛解導入療法	20
参考文献	21

---

# I. 多発性骨髄腫

## 1. はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) の治療成績は、thalidomide (THAL)、lenalidomide (LEN)、bortezomib (BTZ) といった新規薬剤 (novel agent: NA) の登場にて飛躍的に向上した。前版では上述の薬剤の適用取得に際して、日本におけるMMに対する造血幹細胞移植の標準的な方針を示したが、その後、寛解導入療法、移植後療法の進歩、carfilzomib (CFZ)、ixazomib (IXA) といった第2世代のプロテアソーム阻害薬 (proteasome inhibitor: PI)、pomalidomide (POM) といった第3世代の免疫調節薬 (immunomodulatory drug: IMiD)、elotuzumab (ELO)、daratumumab (DARA) といった抗体医薬などが登場し、治療成績が益々進歩してきている。このような治療の劇的な変化に対して、日本におけるMMに対する造血幹細胞移植の役割および位置づけを再考する必要がある。本ガイドラインでは前版以降に得られた新たなエビデンスをふまえ、日本血液学会および日本骨髄腫学会のガイドラインの相補性および整合性を保ち、現時点での移植療法の適応とその方法を提示する。エビデンスレベルおよび推奨グレードは表1をもとに評価した。

表1. 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) および米国公衆衛生局 (United States Public Health Service) の診療ガイドライン推奨事項のグレード分類基準

カテゴリー、グレード	定義
推奨の強さ	
A	推奨を支持する良好なエビデンスがある
B	推奨を支持する中等度のエビデンスがある
C	推奨を支持するエビデンスが乏しい
D	否定的な中等度のエビデンスがある
E	否定的な強いエビデンスがある
エビデンスの質	
I	適正な無作為化比較試験が2件以上
II	非無作為化試験が複数、コホート、複数の時間シリーズの case-control 研究、あるいは劇的な結果
III	権威ある専門家の意見、臨床経験に基づく記述的研究、あるいは専門委員会報告

## 2. 自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation: ASCT)

### 1) 対象患者

International Myeloma Working Group (IMWG) による診断基準が2014年に改訂された<sup>1)</sup>。以前の診断基準で症候性骨髄腫 (symptomatic myeloma) の定義に骨髄中の形質細胞  $\geq 60\%$ 、遊離軽鎖比  $\geq 100$ 、MRIで限局性病変  $> 1$  という SLiM 基準が追加され、MM という定義となった。よって、この定義に該当する症例が治療の対象となる。以前の定義の無症候性骨髄腫 (asymptomatic myeloma) の範疇で、SLiM 基準をみたす症例はこの改訂でMMと定義され、IMWGは治療介入を推奨しているが、日本骨髄腫学会の診療指針では、このような症例がすべて症候性に進展するとは限らないので、治療介入には慎重を要するとしている<sup>2)</sup>。くすぶり型骨髄腫 (smouldering multiple myeloma: SMM) や意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS) は治療対象としない。特殊な病型として、孤立性形質細胞腫 (solitary plasmacytoma)、微小な骨髄浸潤を伴う孤立性形質細胞腫 (solitary plasmacytoma with minimal bone marrow involvement)、

形質細胞白血病 (plasma cell leukemia) がある。治療介入が必要な症例で、年齢65歳未満、重篤な合併症が無い、心肺機能正常の症例では、up-frontあるいは再発期にASCTが適応になる。

## 2) ASCTのエビデンス

### (a) 標準化学療法 (conventional dose chemotherapy: CDT) vs CDT + ASCT

CDTとCDT + ASCTの無作為比較試験が様々な国で行われた(表2)。Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) 90試験、Medical Research Council (MRC) VII試験では、完全奏効割合 (complete response: CR, 免疫固定法によりM蛋白が消失)、無イベント生存割合 (event-free survival: EFS)、全生存割合 (overall survival: OS) いずれも大量化学療法が優れていた<sup>3,4)</sup>。しかし、その後のUS IntergroupによるS9321試験やPrograma Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) 試験の結果からは、ASCTとCDTでOSや無増悪生存割合 (progression-free survival: PFS) に必ずしも有意差はみられていない<sup>5,6)</sup>。一方、これらの試験を含む9つの無作為比較試験による2,411例のメタ解析が報告され、ASCTはOSでCDTと差はなかったがPFSで有意に優れていた<sup>7)</sup>。日本においても後方視的解析ではあるが、CDTと比べCDT + ASCTのほうがOSは延長していた<sup>8)</sup>。以上より、65歳未満の若年者においてASCTは標準的治療と考えられる(AI)。

表2. 標準化学療法と自家移植の主な前向き比較試験のまとめ

著者	レジメン	患者数	CR(%)	無増悪生存	全生存
Attalら <sup>3)</sup>	VMCP/BVAP+IFN- $\alpha$	100	5	中央値18ヶ月	中央値37.4ヶ月
IFM90試験	VMCP/BVAP+ASCT +IFN- $\alpha$	100	22*	中央値27ヶ月*	未到達*
Childら <sup>4)</sup>	ABCM+IFN- $\alpha$	200	8	中央値19.6ヶ月	中央値42.3ヶ月
MRCVII試験	CVA-mPSL+ASCT+IFN- $\alpha$	201	44*	中央値31.6ヶ月*	中央値54.1ヶ月*
Barlogieら <sup>5)</sup>	VAD+VBMCP $\pm$ IFN- $\alpha$	255	15	7年14%	7年39%
S9321試験	VAD+ASCT $\pm$ IFN- $\alpha$	261	17	7年17%	7年38%
Bladeら <sup>6)</sup>	VBMCP/VBAD+ IFN- $\alpha$ /D	83	15	中央値33ヶ月	中央値66ヶ月
PETHEMA試験	VBMCP/VBAD+ ASCT + IFN- $\alpha$ /D	81	14	中央値42ヶ月	中央値61ヶ月

V, vincristine; M, melphalan; C, cyclophosphamide, P, prednisone; B, carmustine; A, doxorubicin; D, dexamethasone; ASCT, autologous stem cell transplantation; IFN, interferon; mPSL, methylprednisolone; CR, complete response; \*p<0.05

### (b) CDT + ACST vs NA + ASCT

その後NAが寛解導入療法に使用できるようになり、NA+ASCTの方法が検討されるようになった。IFM、Gruppo Italiano Malattie Ematologiche d'Adulto (GIMEMA)、Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)、PETHEMA、MRCよりCDT + ASCTとの無作為比較試験が報告されている<sup>9-14)</sup>。いずれもNAを使用した群のほうが有効性は高い成績である(表3)。Sonneveldらは、今まで報告されている未治療移植適応MMに対する大規模な第III相試験の症例を統合し、BTZ-based regimenによる寛解導入療法を行った群と非BTZ-based regimen (THAL-based regimenやCDT) 群にわけて治療効果および安全性を比較解析した結果、 $\geq$  near CR (nCR: 蛋白電気泳動では陰性であるが免疫固定法では陽性)、PFSおよび3年OSともBTZ-based regimenが良好かつ毒性および寛解導入療法時の死亡例の増加はみられなかった<sup>15)</sup>。LEN-based regimenにおいては寛解導入療法における比較試験は無い。よってBTZ-based regimen + ASCTが推奨される(AI)。

## (c) NA vs NA + ASCT (early ASCT vs late ASCT)

ASCTの時期についてはup-frontで実施される場合と再発後に実施される場合がある。up-frontで行う場合と再発時に行う場合とで生存期間に差はないが、up-frontで行うことによりEFSの延長、The period of time without symptoms, treatment, and treatment toxicity (TWiSTT：無治療かつ副作用なく無症状の期間)が長くなることが無作為化比較試験で示され<sup>16)</sup>、従来はup-frontでのASCTが推奨されていた。これはCDT + ASCT時代の結果であって、NA時代では、その優れた治療成績から、ASCTが不要となる可能性が示唆されていた。最近、NA単独とNA + ASCTの無作為化比較試験の成績が報告されている(表4)。PalumboらはLEN + 低用量dexamethasone (DEX) (Ld)による寛解導入療法を4サイクル行い、末梢血幹細胞採取後、MEL 200 mg/m<sup>2</sup>の前処置によるタンデムASCT群(MEL 200)とMEL + prednisone + LENを6サイクル行う群(MPL)との無作為化比較試験を報告した<sup>17)</sup>。また、Gayらより、上記の試験と同様に、Ldで寛解導入を行い、その後MEL 200によるタンデムASCT群とcyclophosphamide (CPA) + Ldを6サイクル行う群(CLd)との無作為化比較試験が報告された<sup>18)</sup>。どちらの試験もPFSおよびOSはMEL 200群が良好であった。IFMからはBTZ、LEN、

表3. 標準化学療法 + 移植と新規薬剤 + 自家移植の主な前向き比較試験のまとめ

著者	レジメン	寛解導入療法のサイクル	患者数	寛解導入療法後		移植後		無増悪生存	全生存
				≥VGPR(%)	CR(%)	≥VGPR(%)	CR(%)		
Lokhorstら <sup>9)</sup>	TAD	3	268	37*	3	66	31*	中央値34ヶ月*	中央値73ヶ月
	VAD	3	268	18	2	54	32	中央値25ヶ月	中央値60ヶ月
Morganら <sup>10)</sup>	CTD	6	556	43.3*	13.0*	73.8	50*	中央値27ヶ月	未到達
	CVAD	6	555	27.5	8.1	62.3	37.2	中央値25ヶ月	中央値63ヶ月
Harousseauら <sup>11)</sup>	BTZ/D	4	240	37.7*	5.8*	67.7	39.5*	中央値36ヶ月	3年81.4%
	VAD	4	242	15.1	1.4	46.7	22.5	中央値29.7ヶ月	3年77.4%
Cavoら <sup>12)</sup>	BTZ/TD	4	236	62*	19*	89	58*	3年68%*	3年86%
	TD	4	238	28	5	74	41	3年56%	3年84%
Sonneveldら <sup>13)</sup>	BAD	3	413	42*	7	76	49*	中央値35ヶ月*	5年61%
	VAD	3	414	14	2	55	34	中央値28ヶ月	5年55%
Rosinólら <sup>6)</sup>	VBMCP/VBAD	6	129	36	21	NR	38	中央値35.3ヶ月	4年70%
	BTZ/TD	6	130	60*	35*	NR	46*	中央値56.2ヶ月*	4年74%
	TD	6	127	29	14	NR	24	中央値28.2ヶ月	4年65%

T, thalidomide, V, vincristine; BTZ, bortezomib; C, cyclophosphamide, P, prednisone; B, carmustine; M, melphalan; A, doxorubicin; D, dexamethasone; CR, complete response; VGPR, very good partial response; \*p<0.05

表4. 新規薬剤のみと新規薬剤 + 自家移植の主な前向き比較試験のまとめ

著者	治療スケジュール	患者数	CR(%)	無増悪生存	全生存
Palumboら <sup>17)</sup>	Ld × 4 → MEL 200 × 2 → ± LEN	141	35.7	中央値43.0ヶ月*	4年81.6%*
	Ld × 4 → MPL × 6 → ± LEN	132	33.8	中央値22.4ヶ月	4年65.3%
Gayら <sup>18)</sup>	Ld × 4 → MEL 200 × 2 → LEN ± P	127	35	中央値43.3ヶ月*	4年86%*
	Ld × 4 → CLD × 6 → LEN ± P	129	25	中央値28.6ヶ月	4年73%
Attalら <sup>19)</sup>	BLD × 3 → MEL 200 → BLD × 2 → LEN	149	58*	3年61%*	3年88%
	BLD × 8 → LEN	197	46	3年48%	3年88%

Ld, lenalidomide, low-dose dexamethasone; MEL 200, melphalan 200mg/m<sup>2</sup>; LEN, lenalidomide; MPL, melphalan, prednisone, lenalidomide; CLD, cyclophosphamide, lenalidomide, dexamethasone; P, prednisone; BLD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; CR, complete response; \*p<0.05

DEX (BLD) で3サイクル寛解導入し末梢血幹細胞採取した後、BLD 5サイクル群とASCTとBLD 2サイクル群の無作為化比較試験が報告された<sup>19)</sup>。CRおよびPFSはASCT群が良好であったが、観察期間が短いため、まだOSには差を認めていない。以上からPFSに対しての延長効果が認められたため、NA時代においてもup-frontでASCTを行うことが推奨される(AI)。

#### (d) 高齢者におけるASCT

65歳以上の高齢者において、Italian Multiple Myeloma Study Group (GIMM) の検討では、MEL 100 mg/m<sup>2</sup> の前処置によるタンデムASCTはEFS、OSいずれもMP療法より優れていた(GIMM:M87G試験)<sup>20)</sup>。しかし、IFM99-06試験では、65-75歳の高齢者を対象としてMPとMP + THAL (MPT)、MEL 100 mg/m<sup>2</sup> のタンデムASCTとの3者無作為比較では、OS、PFSともにMPTが有意に優れ、CR + very good partial response (VGPR: 血清M蛋白が90%以上減少かつ尿M蛋白が100 mg/24時間未満、または蛋白電気泳動で血清、尿ともM蛋白が検出されないが、免疫固定法では検出)は47%と若年者におけるASCTの成績に匹敵していた<sup>21)</sup>。NAが登場した現在、65歳以上の高齢者においては移植の適応はなくなったと考えられていた。しかしイタリアより65~75歳の高齢者にBTZを含むレジメンで寛解導入、中等量MEL後にASCTを行い、その後LENで強化維持療法をおこなった成績が報告され、CR 53%、PFS 48ヵ月、5年OS 63%という優れた成績を報告した<sup>22)</sup>。特に70歳以下でベネフィットがあるようで、高齢者におけるASCTも見直されつつある。また、日本においても後方視的解析ではあるが、ASCTの有効性が示されている<sup>23)</sup>。しかし、NA時代における大規模な無作為化比較試験の報告はなく、現時点では臨床試験として行うべきである(BII)。

#### (e) ハイリスク症例に対するASCT

MMにおける予後不良因子として、 $\beta$ 2-MG 高値、CRP 高値、LDH 高値、血清albumin (Alb) 低値、plasma cell labeling index 高値、末梢血形質細胞の存在などがあげられる。IMWGにより提唱されたInternational Staging System (ISS) では血清 $\beta$ 2-MG値と血清Alb値の2つの予後因子より3期に分類している<sup>24)</sup>。これはNAが導入される前のものであり、NAが導入された現在ではLDHと間期fluorescent in situ hybridization (FISH) による染色体異常を加えたrevised ISS (R-ISS) が提唱され、ASCTの症例にも適応可能である<sup>25)</sup>。遺伝子異常は強力な予後因子であり、IMWGは染色体核型分析によるdel(13)、非高2倍体、FISH法によるt(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(17/17p)、1q増幅などをハイリスクとし、それ以外を標準リスクとしている<sup>26)</sup>。R-ISSの間期FISHの項目はt(4;14)、t(14;16)、del(17/17p)である<sup>25)</sup>。特定のハイリスク染色体異常症例に関するASCTの効果については、大規模な無作為化比較試験のサブ解析として報告されている。ハイリスク症例では標準リスク症例と比べてASCTの効果は劣っているが、CDT + ASCTよりもBTZ-based regimen + ASCTは成績が向上している。しかし、THAL-based regimen + ASCTはCDT + ASCTと変わらず、LEN-based regimen + ASCTに関するデータはない<sup>26)</sup>。以上よりBTZ-based regimen + ASCTで行うことが望ましい(BII)。

### 3) ASCT の実際

#### (a) 寛解導入療法

移植前寛解導入療法は、①移植前処置前に腫瘍量を減少させる②末梢血幹細胞の採取効率を上げる③移植治療可能な全身状態に改善させる、を目的に行われる。そこで寛解導入療法に求められるものは①高い奏効割合②速やかな奏効③performance statusの早期改善④末梢血幹細胞動員に無影響、である。特に今までの大規模な後方視的試験および前方向視試験の解析結果から移植前の治療効果と予後が関連することが示唆されており<sup>27-29)</sup>、移植前にVGPR以上の効果を得られれば、PFSが有意に延長することが示されている<sup>29)</sup>。寛解導入療法は先述のBTZ-based regimenの有効性が高いことが示されており、近年はBTZに併用する薬剤の吟味が行われている。表5に海外で行われた寛解導入療法を比較した試験の結果を示す。MoreauらはBTZ + DEX (BD) とBTZの投与量を1.0 mg/m<sup>2</sup>に、THALを100 mg/日に減量したbtDとの比較試験を行い、btDのほうが $\geq$  VGPRの効果は良好であり、末梢神

経障害の頻度も少ないと報告した<sup>30)</sup>。KumarらはBTZ (B)、DEX (D)、LEN (L) およびCPA (C) を3～4剤併用した無作為化比較第Ⅱ相試験 (EVOLUTION study) を行い、BCDL、BLD、BCD、BCD-modified (day 15にCを追加) で比較した結果、どの併用療法も $\geq$ VGPRは良好であったが、4剤併用したBCDLは3剤併用のBLD、BCDと比較して成績の向上は期待されたほど得られなかったと報告した<sup>31)</sup>。また、LudwigらはBTZ + THAL + DEX (BTD) とBTDにCPAを加えたBTDCの無作為化比較第Ⅱ相試験行い、 $\geq$ VGPR、フローサイトメトリーによる微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) の消失率、PFS、OSは両者ともほぼ同等であるが、BTDCはBTDと比べ治療関連毒性 (treatment related toxicity: TRT) の増加、health-related quality of life (HRQoL) の低下があり、安全性に問題があるとして、CPA追加の有効性が示されなかったと報告した<sup>32)</sup>。MaiらはBTZ + doxorubicin + low dose DEX (BAd) とBCDの比較試験を行い、 $\geq$ VGPRにおいてBCDはBAdと比べ非劣性を示し、全TRTの割合は両群とも差がなく、grade 3以上の好中球減少はBCDに多く、重篤なTRTおよび治療関連死亡 (treatment related mortality: TRM) はBAdの方が多い結果であり、BCDの優位性を報告している<sup>33)</sup>。MoreauらはBCDとBTDの比較試験を行い、 $\geq$ VGPRはBTDが良好であったが、Grade 3以上の血液毒性はBCDに、末梢神経障害はBTDに多いと報告した<sup>34)</sup>。以上より、少なくともBTZおよびDEXを含む2～3つの薬剤の組み合わせが、ASCT前寛解導入療法の標準である (BI)。

表5. 移植前寛解導入療法の主な前向き比較試験のまとめ

著者	レジメン	寛解導入療法のサイクル	患者数	寛解導入療法後		移植後		無増悪生存	全生存
				$\geq$ VGPR (%)	CR (%)	$\geq$ VGPR (%)	CR (%)		
Moreau ら <sup>30)</sup>	btD	4	100	49*	13	74*	29	中央値26ヶ月	記載なし
	BD	4	99	36	12	58	31	中央値30ヶ月	記載なし
Kumar ら <sup>31)</sup>	BCDL	4	40	33	5	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	BLD	4	41	32	7	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	BCD	4	32	13	3	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	BCD変法	4	17	41	12	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
Ludwig ら <sup>32)</sup>	BTD	4	49	69	31	89	76	中央値25.1ヶ月	3年80%
	BTDC	4	49	69	35	82	69	中央値25.3ヶ月	3年79.7%
Mai ら <sup>33)</sup>	BCD	3	251	37	8.4	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	BAd	3	251	34.3	4.4	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
Moreau ら <sup>34)</sup>	BCD	4	170	56.2	8.9	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	BTD	4	170	66.3*	13	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

btD, reduced-dose bortezomib, thalidomide, dexamethasone; BCD: bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; BLD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; BCDL, BCD, lenalidomide; BTDC, bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cyclophosphamide; BAd, bortezomib, doxorubicin, low-dose dexamethasone; VGPR, very good partial response; CR, complete response; \* $p < 0.05$

### (b) 幹細胞採取法

ASCTにおける幹細胞のソースとしては末梢血幹細胞が推奨される (AI)。末梢血幹細胞では骨髄移植に比較し、血球の回復が早く、血小板輸血の使用量が少ない<sup>35)</sup>。また、末梢血幹細胞移植で生存率が高い傾向が報告されている<sup>36)</sup>。末梢血幹細胞採取を予定している症例では、骨髄幹細胞に毒性のあるMELやnitrosoureaの使用、骨髄を含む骨への大量放射線照射は避けることが肝要である。NAにおいて、BTZ、THALに関しては採取に悪影響はないが、LENに関しては治療開始後半年以内の採取が望ましい<sup>36)</sup>。

幹細胞採取は、一般にCPAやetoposide大量療法に顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) を併用またはG-CSF単独で行われている。CPA + G-CSFはCPA単独、G-CSF単独より動員効果が優れている<sup>37)</sup>。近年、CXCR4ケモカイン受容体拮抗薬であるplerixaforが開発され、G-CSFに併用して投与を行うと、G-CSF単独と比べて有意に多くのCD34陽性細胞

が採取できるという報告がなされ<sup>38)</sup>、日本でも同様の臨床試験を行い、同様の結果が得られ<sup>39)</sup>、保険承認された。一般的には65歳未満で寛解導入療法も4サイクル以内であれば、G-CSF単独でも移植に必要なCD34陽性細胞数が確保できる可能性が高い。しかし、65歳以上またはLENを含んだ寛解導入療法で4サイクルより多く施行した場合はpoor mobilizationの可能性が高いため、CPA + G-CSF、G-CSF + plerixaforの使用が望ましい。またG-CSF単独で十分量のCD34陽性細胞が採取できなかった場合は、CPA + G-CSFもしくはG-CSF + plerixaforを使用する。

### (c) 移植前処置

ASCTの前処置は古くから大量MEL 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL 200) 単独投与が行われていた。MoreauらはMEL 200とMEL 140 mg/m<sup>2</sup> (MEL 140) + total body irradiation (TBI) 8 Gyとの比較試験でMEL 200が生存率ですぐれ、毒性は少なく入院期間も短かったことを報告している<sup>40)</sup>。その後、Lahuertaらは経口busulfan (12 mg/kg) とMEL 140の併用 (BU/MEL) とMEL 200との後方視的比較を報告した<sup>41)</sup>。BU/MELの方がPFSは良好であったが、TRMが有意に高く、OSに差が認められなかった。同様にidarubicin + MEL + CPA とMEL 200との比較<sup>42)</sup>、carmustine + etoposide + MEL 200とMEL 200との比較<sup>43)</sup>、MEL 200とMEL 100 mg/m<sup>2</sup>との比較<sup>44)</sup>が報告されているが、いずれもMEL 200に及ばなかった。つまり治療成績の向上のための移植前処置の強化はTRTを増加させるだけで、生存期間の延長にはつながっていない。最近ではBTZとMELを併用、静注BUとMELとの併用する前処置も検討され、有望な成績が報告されている<sup>45, 46)</sup>が、無作為化比較試験でなく、臨床試験での使用が望ましい (CII)。以上より現時点ではMEL 200が推奨される (AI)。

### (d) 移植後療法

#### ①地固め療法

これまでASCT後の地固め・維持療法として確立されたものはなかったが、最近NAを用いた地固め・維持療法を行うことで、CRの獲得や、PFSおよびOSの延長が期待されている。

ASCT後の地固め療法は、短期間で深い奏効に導入すること、つまりCRに導入、さらにはMRDの消失によりPFSおよびOSの延長を目的に行われている。Attalらは全例にLEN単独投与による成績を報告し、CRの上昇が得られている<sup>47)</sup>。LadettoらはASCT後 $\geq$ VGPRを得られた39症例を対象にBTDで地固め療法を行い、前後でIgH再構成を用いたMRDも測定し、分子遺伝学的奏効割合 (molecular response: MoR) を評価している<sup>48)</sup>。地固め療法後はCRおよびMoRが上昇し、とくにMoRに到達した症例は再発をきたしておらず、地固め療法の有用性を示した。その後CavoらはASCT後に地固め療法としてBTD 2サイクルとTD 2サイクルの比較を報告した<sup>49)</sup>。地固め療法開始からのPFSはBTDが優れており、さらにBTD群はt(4;14)、del(17p)などのハイリスク染色体異常症例にも有効性がみられている。しかし、OSにはまだ差を認めていない。Leleuらは後方視的解析ではあるが、BTdにおける地固め療法の有効性を報告している<sup>50)</sup>。RousselらはBLDにて寛解導入療法後ASCTを施行し、地固め療法としてBLDを行ったIFM2008試験を報告した<sup>51)</sup>。BLDによる地固め療法後はstringent CR (sCR) /CRの上昇が得られ、3年PFSは77%、3年OSは100%と優れた成績であった。また、フローサイトメトリーによるMRDの評価では、MRDが消失した症例は再発を認めていない。MellqvistらよりASCT後地固め療法としてBTZ単独群と無治療群との比較試験が報告された<sup>52)</sup>。PFSはBTZ群で優れていたがOSには差がなく、さらに移植後 $\geq$ VGPRの症例は地固め療法の有無でPFSに差がなかった。最近、ASCT後に①2回目のASCT後にLEN維持療法②BLD地固め療法後にLEN維持療法③LEN維持療法の3つの群を比較したStaMINA試験が報告され、PFSおよびOSとも差が無いという結果であった<sup>53)</sup>。またASCT後に①BLD地固め療法後にLEN維持療法②LEN維持療法の2つの群を比較したEMN02/HO95試験が報告され、PFSは①が良好であった。しかし、OSやハイリスク症例でのPFSに関しては差を認めていない<sup>54)</sup>。以上より地固め療法の有効性はまだ定まっておらず、またどの症例に行うべきかが明らかにされていないため現状では臨床試験で行うことが望ましい (CI)。



## ②維持療法

NAによる維持療法はかなり検討されてきている。そのまとめを表6に示す。THALによる維持療法の第Ⅲ相試験が6つ報告されている<sup>9, 55-58)</sup>。すべての試験で奏効の改善とPFSの延長が認められ、2つの試験でOSの延長が得られている(AI)。しかし、Attalらが報告したIFM99-02試験では当初、THAL群がプラセボ群に比べEFSおよびOSとも優れていたが、長期フォローアップにてOSに差を認めなくなった<sup>55)</sup>。Lokhorstらが報告したHOVON-50試験やMorganらが報告したMRC Myeloma IX試験においても同様にOSに差が無い結果であった<sup>9, 57)</sup>。特に、ハイリスク染色体異常(1q増幅、t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(17q)、del(1p))を有する群ではTHAL群のOSが有意に短縮したことが報告されている<sup>57)</sup>。いずれの試験でもTHALによる末梢神経障害が中止の理由となっており、長期投与を妨げているようである。さらに、StewartらはASCT後の維持療法をTHAL + prednisone (P)群と無治療群にランダムイズした比較試験を報告した<sup>58)</sup>。PFSはTHAL + P群が良好であったが、OSには差が認められなかった。またTHAL + P群はHRQoLに悪影響を及ぼすことが示されている。よってTHAL維持療法はFISH検査によるハイリスク群に対しては推奨されず、有害事象の面でIMWGは50～100 mgで1年未満の投与を推奨している<sup>59)</sup>。

LENによる維持療法はAttalらの報告したIFM2005-02試験<sup>47)</sup>およびMcCarthyらが報告したCALGB100104試験<sup>60)</sup>があり、プラセボ群と比較してPFSの延長が得られている。OSは

表6. 移植後維持療法の主な前向き比較試験のまとめ

著者	薬剤(初固量)	患者数	無増悪生存	全生存
Barlogie ら <sup>55)</sup>	THAL (400 mg)	323	中央値6.1年*	8年57%*
	なし	345	中央値4.1年	8年44%
Attal ら <sup>55)</sup>	THAL (400 mg)	201	5年37%*	5年74%
	なし	396	5年23%	5年70%
Spencer ら <sup>56)</sup>	THAL (200 mg) + P	114	3年42%*	3年86%*
	P	129	3年23%	3年75%
Lokhorst ら <sup>9)</sup>	THAL (50 mg)	268	3年34%*	4年44%
	IFN- $\alpha$	267	3年18%	4年43%
Morgan ら <sup>57)</sup>	THAL (50 mg)	410	中央値30ヶ月*	3年75%
	なし	408	中央値23ヶ月	3年80%
Stewart ら <sup>58)</sup>	THAL (200 mg) + P	166	3年32%*	4年68%
	なし	166	3年14%	4年60%
Attal ら <sup>47)</sup>	LEN (10-15 mg)	307	中央値41ヶ月*	4年73%
	なし	307	中央値23ヶ月	4年75%
McCarthy ら <sup>60)</sup>	LEN (10-15 mg)	231	中央値46ヶ月*	3年88%*
	なし	229	中央値27ヶ月	3年80%
Palumbo ら <sup>17)</sup>	LEN (10 mg)	198	中央値41.9ヶ月*	3年88.0%
	なし	204	中央値21.6ヶ月	3年79.2%
Sonneveld ら <sup>15)</sup>	BTZ (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	229	中央値35ヶ月*	3年80%*
	THAL	270	中央値27ヶ月	3年75%
Rosillo ら <sup>62)</sup>	THAL (100 mg)+BTZ (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	89	3年78%*	
	THAL (100 mg)	87	3年63%	記載なし
	IFN- $\alpha$	90	3年49%	

THAL, thalidomide; P, prednisone; IFN- $\alpha$ , interferon- $\alpha$ ; LEN, lenalidomide; BTZ, bortezomib; \*p<0.05

CALGB100104試験のみでLEN維持療法の優位性が示されているが、サブ解析では寛解導入療法にTHAL使用例、LEN不使用例およびランダムイズ時点でCR例に対してはOSの延長が得られていない。また、IFM2005-02試験およびCALGB100104試験において二次発癌の発症率が上昇することも示されている。イタリアからは移植後にLEN維持療法を行う群と行わない群との比較試験が報告された<sup>17)</sup>。PFSはLEN維持療法群が良好であったが、OSには差が認められなかった。本試験はLENおよびMELのみしか使用しておらず、他の新規薬剤を使用した例にも同様の成績が得られるかどうかは不明である。上記の3つの試験を統合したメタ解析の結果が報告され、PFS、OSともLEN維持療法群が有意に延長することが示されている(AI)<sup>61)</sup>。しかし、乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase: LDH)の上昇、クレアチニンクリアランスの低値、ハイリスク染色体異常を持つものはOSの延長が得られていない。よって日常診療では患者のベネフィットとリスクを考慮して使用することが望ましい。

BTZによる維持療法は、SonneveldらがTHALとの比較試験を報告している<sup>15)</sup>。BTZ群がPFSおよびOSが良好であったが、各群の寛解導入療法が異なり、維持療法としての評価が困難と思われる。RosinnoらはBTZ + THAL (BT)、THAL単独およびinterferon (IFN)- $\alpha$ の3つの群に分け比較した試験を報告している<sup>62)</sup>。PFSはBT群で最も良好であったが、OSでは3群間で差が認められなかった。この試験は学会発表のみであり、これ以上の詳細は不明である。以上よりBTZ維持療法は推奨するほどのエビデンスが今のところない(CII)。

#### (e) タンDEM自家造血幹細胞移植

シングルASCTの成績向上のための戦略として、治療強度を高めるためASCTを連続2回実施するタンDEM ASCTが試みられた。我が国でもJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)研究会においてタンDEM ASCTの第I/II相試験が行われ、5年PFSは20.3%、5年OSは66.5%と良好な成績が得られ、忍容性も十分得られている<sup>63)</sup>。AttalらはシングルASCTとタンDEM ASCTの無作為化比較試験を報告し(IFM94試験)、EFSおよびOSともタンDEM ASCTの方が良好であった<sup>64)</sup>。しかしその後報告された様々な無作為化比較試験では、IFM94試験と同様の結果は得られていない。そこでKumarらは5つの無作為化比較試験のメタ解析を報告した<sup>65)</sup>。タンDEM ASCTはORRおよびEFSで優位性があったが、OSにおいて優位性はなく、TRMは有意に増加していた。EFSでタンDEM ASCTに優位性があったけれども、それぞれの試験でEFSの定義が異なっていることもあり、一律にタンDEM ASCTの優劣を評価することは困難と思われる。IFM94試験<sup>64)</sup>およびCavoらが報告したBologna96試験<sup>66)</sup>では初回のASCT後に $\geq$ VGPRまたは $\geq$ nCRが得られない場合はタンDEM ASCTの優位性を報告している(BI)。上記の試験の結果はCDT時代のものであり、NA時代におけるタンDEM ASCTの意義については不明だったが、Cavoらによりヨーロッパで行われたBTZ-based regimenを組み入れた4つのASCTの臨床試験のメタ解析が報告された<sup>67)</sup>。この報告はタンDEM ASCTがハイリスク染色体異常(t(4;14)、del(17p)または両方を持つ)症例のPFSおよびOSを改善させる可能性を示唆した。このことから無作為比較試験の結果が得られていないが、IMWGはハイリスク染色体異常を持つ症例にはタンDEM ASCTを推奨している(BII)<sup>26)</sup>。最近、NA時代におけるシングルASCTとタンDEM ASCTとの比較試験(EMN02/HO95試験、StaMINA試験)が報告されている。EMN02/HO95試験では、PFSはタンDEM ASCTが有意に延長しており、特にハイリスク染色体異常において良好であった。さらにR-ISS I期、標準リスク染色体異常、タンDEM ASCTが良好なPFSをもたらす独立した予後因子であった。またOSもタンDEM ASCTが有意に延長しており、R-ISS II、III期およびハイリスク染色体異常において良好であった<sup>68)</sup>。しかし、StaMINA試験においてはシングルASCT + BLD地固め療法とタンDEM ASCTとの間のPFS、OSに有意差を認めなかった<sup>53)</sup>。以上より、NA時代におけるタンDEM ASCTの意義はまだ明らかで無く、日常診療では患者のベネフィットとリスクを考慮して施行することが望ましい。

**(f) 再発・治療抵抗期の ASCT**

寛解導入療法後PR以上の奏効が得られた症例において、ASCTの有効性は確立しているが、治療抵抗性症例に対する有用性も検討されている。CDTによる初回化学療法にて感受性のある症例と抵抗症例とのASCT後のPFSおよびOSには有意差が無いとの報告<sup>69)</sup>やCDTやTHAL-based regimenでの初回寛解導入療法でPR未到達であった126例のASCT後のORRは86%、OSの中央値は51ヶ月と良好であった<sup>70)</sup>。以上より寛解導入療法抵抗例においてもASCTは有効な治療法と考えられる。最近、イギリスから、THALまたはLENにCPAとDEXを加えた3剤併用初回寛解導入療法を少なくとも4サイクル施行後に最良奏効が最小奏効(minor response: MR, M蛋白が25%~49%減少)あるいはPR判定の症例をそのままASCTを行う群とBCDに変更し最良奏効が得られた後にASCTを行う群とにランダム化した結果が報告された<sup>71)</sup>。BCDを追加することで奏効が向上しており、PFSも有意に延長していた。よって初回寛解導入療法でVGPR未満の症例に対して、レジメン変更後にASCTを行うことも今後検討していく必要がある。

十分量の幹細胞が保存されており、かつ急激で進行性の再発でなければ、再度ASCTを実施することも一つの選択肢である。初回ASCT(ASCT1)後の再発に対して、救援療法としての2回目のASCT(ASCT2)は一部の症例では有益であり安全であることが示されている<sup>72, 73)</sup>。後方視的解析であるがASCT1後、PFSが少なくとも18~36ヶ月以上の症例では、ASCT2後のPFSおよびOSが良好のようである<sup>73, 74)</sup>。最近、初回ASCT後18ヶ月以上経って再発した症例を対象に、BADで再寛解導入した後ASCT2を行う群とCPAを投与する群との比較試験が報告された<sup>75)</sup>。PFSはASCT2群が良好であったが、OSは観察期間が短いこともあり差は見られていない。これらのことから、ASCT1より18ヶ月以上経っての再発、且つ染色体標準リスク群であれば、PIsやIMiDsを含む治療を行った後のASCT2は考慮してもよいと思われる(BII)。

**3. 同種造血幹細胞移植(allogeneic stem cell transplantation: allo-SCT)****1) allo-SCTの位置づけと最近の動向**

Allo-SCTではASCTと異なり、移植片にMM細胞の混入がないこと、ドナーリンパ球による移植片対骨髄腫(graft versus myeloma: GVM)効果が期待できることから、唯一治療の可能性のある治療法と考えられてきた。しかし、骨髄破壊的前処置(myeloablative conditioning: MAC)によるallo-SCTではTRMが30%前後と高く、再発率の減少は生存率に反映されない<sup>76, 77)</sup>。一方で、一部の症例では長期奏効が得られ、ドナーリンパ球輸注が有効である症例が存在し、MoR例や、マルチカラーフローサイトメトリーによる免疫表現型完全奏効(immunophenotypic CR: iCR)例は移植後再発率がきわめて低いことが報告されている<sup>78, 79)</sup>。

European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT)による最近25年間の統計によれば、NA導入後もallo-SCT件数は漸増傾向にあるが、up-frontのallo-SCTは減少傾向にあり、再発・再燃後のallo-SCTは増加傾向にある<sup>80)</sup>。同報告の2012年のデータでは、upfrontのallo-SCT割合は12%、タンDEM自家移植/同種ミニ移植(auto/mini-allo-SCT)は19%、再発・再燃後のallo-SCTは69%であった。さらに、移植前処置はMACが34%、骨髄非破壊的前処置(reduced intensity conditioning(RIC)/non-myeloablative conditioning(NMA))が66%であり、移植ソースは、血縁ドナーが44%に対し、非血縁ドナーが56%と増加し、代替ドナーからの移植が増加している。

**2) MACによるallo-SCT**

ASCTとCDTの比較試験であるUS Intergroup S9321試験では、55歳以下でHLA適合同胞がいる場合はMACによるallo-SCTが行われた<sup>5)</sup>。Allo-SCT後3ヵ月以内の死亡が50%を超えたため早期に登録が中止されたが、その後の生存曲線はプラトーに達し、7年OSは39%でASCT群と同等となり、それ以後のOSはallo-SCTが高くなっている。したがって、TRMのリスクの少ない40歳以下の若年

者でHLA適合同胞が存在する場合、ハイリスク染色体異常を有する場合はMACによるallo-SCTも考慮される(C II)。

### 3) RIC/NMAによるallo-SCT (mini-allo-SCT)

MMは高齢者に多く、MACではTRMが高くなるため、移植片の生着を可能とする程度に前処置の強度を落とし、同種免疫学的効果を重視するRIC/NMAによるallo-SCT (mini-allo-SCT) が試みられてきた。わが国における45例の解析では、22例が移植時治療抵抗性であったが、100日以内の早期死亡は4例で、12例にCRが得られ、3年OS、PFSはそれぞれ38.5%、18.8%であった<sup>81)</sup>。EBMTによる229例の後方視的解析においても1年TRMは22%、3年OS、PFSは41%、21%であり、ほぼ同様の結果であった<sup>82)</sup>。慢性graft versus host disease (GVHD) 発症例ではOS、PFSともに非発症例より良好であり、GVM効果の影響が示唆された。しかし、前治療の多い症例や進行期の症例では効果がみられなかった。EBMTによるMACによる移植とmini-allo-SCTとの後方視的比較では、mini-allo-SCTでTRMは減少するが、再発・進行が多く、PFSはmini-allo-SCT群で不良であり、両群のOSに差はみられなかった<sup>83)</sup>。以上より、mini-allo-SCTはいまだ研究的治療と位置づけられる(C II)。

Allo-SCT後、MM細胞が残存する場合はドナーリンパ球輸注も考慮される(C II)。

### 4) Up-frontでのタンデム auto/mini-allo-SCT

Mini-allo-SCT単独では腫瘍量の多い症例では効果が乏しいため、allo-SCT前に腫瘍量を最大限減らし、GVM効果を高めることを目的として、タンデム auto/mini-allo-SCTが主にHLA適合同胞を有する症例で試みられ、HLA適合同胞ドナーの有無によるタンデムASCTとの遺伝的無作為化比較試験が行われてきた<sup>84-89)</sup>。主な臨床試験の成績を表7に示す。

IFMでは162例のハイリスク( $\beta 2$ -MG > 3 mg/LおよびFISH法による13番染色体欠失)症例を対象とし、vincristine + doxorubicin + DEX (VAD)療法による寛解導入後MEL 200 mg/m<sup>2</sup>によるASCTを実施し、HLA適合同胞の有無によりfludarabine (FLU) + BU + anti-thymocyte globulin (ATG)の前処置によるallo-SCT (IFM99-03)、あるいはMEL 200 mg/m<sup>2</sup>によるASCTを実施した (IFM99-04)<sup>85)</sup>。しかしこの試験では、OS、PFSともに両群間に有意差はみられなかった。その原因として、ハイリスク症例を対象としていること、ATGやBUを含む前処置の問題点が指摘されている。同様に、HOVON50試験では、ASCT後にHLA適合ドナーの有無により2群に分け、ドナーあり群においてmini-allo-SCTを施行したが、OS、PFSともに有意差はなかった<sup>89)</sup>。

一方、イタリアのグループはallo-SCTの前処置をTBI 2 Gyのみとしたタンデム auto/mini-allo-SCTとタンデムASCTと比較し、OS、PFSともにタンデム auto/mini-allo-SCT群が優れていたと報告した<sup>84)</sup>。Allo-SCT群における2年のTRMは10%であり、両群間で有意差はなかった。しかし、MM関連死亡はタンデムASCT群43%、タンデム auto/mini-allo-SCT 7%であり、タンデム auto/mini-allo-SCT群で有意に低かった。7年の長期観察においても、OS、EFSともにタンデム auto/mini-allo-SCT群の方が依然有意に優れており、CRに到達した患者のうち、タンデム auto/mini-allo-SCT群では53%の患者がCRを維持していた<sup>90)</sup>。

EBMTや米国でも同様のデザインで大規模な試験が実施されており、EBMTの試験では60ヶ月のPFS、OSともに auto/mini-allo-SCT群が有意に優れていた (PFS: 35% vs 18%、p=0.001、OS: 65% vs 58%、p=0.006)<sup>87)</sup>。一方、米国BMT-CTNの報告では、3年のPFS、OSともに2群間で有意差はなかった (PFS: 43% vs 46%、P=0.671、OS: 77% vs 80%、P=0.191)<sup>88)</sup>。

Armesonらは、これらの遺伝的無作為化比較試験のメタ解析を行った<sup>91)</sup>。7つの臨床試験が該当し、1192人のタンデム自家移植群、630人のタンデム auto/mini-allo-SCT群が対象として解析された。タンデム auto/mini-allo-SCT群はタンデムASCT群に比しTRM及びCR率が有意に高かったが、OS、PFSに関しては、intent to treatment (ITT) 集団、実際に治療を受けた集団ともに2群間に有意差はなかった。

我が国においては上記のようなHLA適合ドナーの有無による無作為化比較試験は行われていない

表7. 初発未治療骨髄腫に対するHLA一致同胞の有無によるタンデム自家移植と自家/同種移植の遺伝的ランダム化比較試験

臨床試験	症例登録期間	初回移植後割り付け症例数 (実際の2回目移植症例数)	治療成績	発表年, 参考文献
IFM99-03, IFM99-04 (フランス)	2000年4月～ 2004年8月	HLA一致同胞ドナーあり: 65人 HLA一致同胞ドナーなし: 219人	Median EFS: 35 m vs 31.7 m, P=NS Median OS: 47.2 m vs 35 m, P=0.07	2006 Garban F, et al <sup>85)</sup>
イタリア	1998年9月～ 2004年7月	HLA一致同胞ドナーあり: 80人 (58人) HLA一致同胞ドナーなし: 82人 (46人)	Median EFS: 2.8 y vs 2.4 y, P=0.001 Median OS: not reached vs 4.25 y, P=0.005	2007 Bruno B, et al <sup>84)</sup> 2011 Giaccone L, et al <sup>90)</sup>
BMT-CTN0102 (米国)	2003年12月～ 2007年3月	HLA一致同胞ドナーあり: 226人 (185人) 標準リスク: 189人 (156人) 高リスク: 37人 (29人) HLA一致同胞ドナーなし: 484人 (397人) 標準リスク: 436人 (366人) 高リスク: 48人 (31人)	標準リスク: 3yPFS: 43 % vs 46 %, P=0.671 3yOS: 77 % vs 80 %, P=0.191 高リスク: 3yPFS: 33 % vs 40 %, P=0.743 3yOS: 59 % vs 67 %, P=0.460	2011 Krishnan A, et al <sup>88)</sup>
EBMT	2001年2月～ 2005年1月	HLA一致同胞ドナーあり: 108人 (91人) HLA一致同胞ドナーなし: 249人 (104人)	5yPFS: 35 % vs 18 %, P=0.001 5yOS: 65 % vs 58 %, P=0.006	2011 Bjorkstrand B, et al <sup>87)</sup>
HOVON-50 (オランダ)	2003年2月～	HLA一致同胞ドナーあり: 138人 HLA一致同胞ドナーなし: 122人	6yPFS: 28 % vs 22 %, P=0.17 6yOS: 55 % vs 55 %, P=0.72	2012 Lokhorst HM, et al <sup>89)</sup>
PETHEMA (スペイン)	1999年10月～ 2004年12月	1回目の自家移植でCR/nCR未到達 HLA一致同胞ドナーあり: 85人 HLA一致同胞ドナーなし: 25人	Median EFS: 19.6 m vs 26 m p=0.4 Median OS: 58 m vs not reached, P=0.9	2008 Rosinol L et al <sup>86)</sup>

が、TRUMPデータを用いて、タンデムASCT(676例)とタンデムauto/mini-allo-SCT(89例)の成績が後方視的に解析された<sup>92)</sup>。6年のOSは、58.5%と54.4%であり、両者に有意差はなかった(p=0.47)。

以上から、up-frontでのHLA一致同胞ドナーからのタンデムauto/mini-allo-SCTはタンデムASCTと比較してTRMは高いが、移植後再発やMM関連死亡は低いと考えられるものの、生存については試験ごとに成績が一定しておらず、現時点ではその有用性は明らかではなく、研究的治療である(CI)。さらにこれらの試験の多くはNAが登場する以前に行われたものであり、寛解導入療法としてNAで治療された後の無作為化比較試験は行われていないことに注意する必要がある。

##### 5) 初発ハイリスク患者におけるallo-SCT

同種移植はハイリスク若年患者の治療として提案されているが、染色体異常によるデータは数少ない。EBMTの試験では、タンデムauto/mini-allo-SCT群はタンデムASCT群と比べてハイリスク患者は、より良好な8年OS(49% vs 36%, P=0.030)が示されている<sup>87)</sup>が、BMT-CTN0102では標準リスク、ハイリスクともタンデムASCTと同様のPFS、OSである<sup>88)</sup>。残念ながら上述の2つの試験はFISHによるリスク分類での結果ではない。ドイツの試験において、タンデムauto/mini-allo-SCTを受けた73人の初発患者の中でt(4;14)またはdel(17p)のある患者は無い患者と比べて、5年PFS(24% vs 30%)およびOS(50% vs 54%)は同様の結果であった<sup>93)</sup>。また同種移植を行った143人の患者の後方視的解析では、del(13q)、t(4;14)、del(17p)またはt(11;14)を持つ患者は、無い患者と同

様の3年PFSおよびOSを有することが示された<sup>94)</sup>。よって、同種移植は、初発でt(4; 14)またはdel(17p)等を持つハイリスク若年患者の予後を改善する可能性はあるが、データが乏しく、IMWGのコンセンサス<sup>26)</sup>と同様に、現時点では臨床試験として行うべきである。

#### 6) ASCT後再発に対するallo-SCTと代替ドナーからの移植

ASCT後の再発例に対し、HLA適合ドナーの有無によってmini-allo-SCT群と非移植群で比較し、2年PFSはmini-allo-SCT群が42% vs 18% ( $p < 0.0001$ )で有意に良好であったとする報告がある<sup>95)</sup>。長期観察では、7年のPFSはドナー有り群が18%に対し、ドナーなし群は0%であり ( $p < 0.0001$ )、7年OSはそれぞれ31%と9%であり、有意にドナーあり群が良好であった ( $p < 0.0001$ )<sup>96)</sup>。従って、若年患者におけるASCT後の再発・難治例では、血縁ドナーからのallo-SCTは生存期間を延長させる可能性がある。

さらにHLA適合同胞を有しない再発・難治例を対象として、HLA部分一致血縁ドナー、非血縁ドナー、臍帯血等の代替ドナーからの移植が報告されている。イタリアからの196例の非血縁ドナーからのallo-SCTの後方視的解析では、前処置は、MAC、RIC、NMAがそれぞれ28%、37%、35%であり、1年のTRMはそれぞれ、28.8%、31.3%、25.0%、移植からのOS中央値は、29ヶ月、11ヶ月、32ヶ月、EFS中央値は10ヶ月、6ヶ月、13ヶ月であった<sup>96)</sup>。多変量解析によると、慢性GVHDはOS延長に寄与し、逆に急性GVHDはOSを短縮させる要因であった。

EBMTからの95例の臍帯血移植(cord blood transplantation: CBT)の後方視的解析では<sup>98)</sup>、前処置はMAC 18%、RIC/NMA 82%であり、移植後60日での好中球生着は97%、II度以上の急性GVHDは41%、慢性GVHDは22%であった。3年の再発及び被再発死亡はそれぞれ、47%と29%であり、3年のPFS、OSは24%、40%であった。

我が国におけるTRUMPデータを用いたCBTの後方視的解析では<sup>99)</sup>、2001年から2011年の間に86人がCBTを受け、移植後2年での非再発死亡は39%であり、6年でのPFS、OSは13.0%と15.2%であった。この中で、タンデムASCT/RIC-CBTを受けた患者の非再発死亡は6.2%と低く、6年でのOSは45.92%と良好であった。

以上から、若年患者におけるASCT後の再発例や難反応例、NA薬剤不応例においては、血縁ドナーからの移植によって予後が改善する可能性がある(B II)。代替ドナーからの移植については推奨する十分なエビデンスに乏しいものの、一部の症例では長期生存が得られる(C II)。

#### 7) Allo-SCT後のNAによる維持療法

THALやLEN、BTZといった新規薬剤は、宿主の免疫能に対する作用を有するため、allo-SCT後の投与ではGVHDやGVM効果に影響する可能性がある。HOVON76試験において、allo-SCT後のLEN維持療法(10 mg/日、21日間、28日毎)の試験を行い、急性GVHDを増悪させる危険性が報告された<sup>100)</sup>。一方、ドイツのグループは、allo-SCT後のLENの至適投与量と免疫学的効果を検討する前向き第I/II相試験を行い、用量規定毒性はGVHDによる臓器毒性であり、最大耐用量は5 mgであったと報告している<sup>101)</sup>。本試験におけるCR率は42%であり、2年のPFSは61%と良好であった。以上から、LENはallo-SCT後のGVHDを誘導する効果が極めて強く、10 mg以上の投与は推奨されないものの、5 mgの投与量でも強力にGVM効果を誘導し、抗腫瘍効果を発揮する可能性が考えられた。一方、BTZはGVM効果を保持しながら、GVHDに対する抑制効果を有することが示されている<sup>102)</sup>。Allo-SCT後ではこれらの新規薬剤を適切に使用することにより、成績向上が期待される(B II)。

## 4. 移植の適応とエビデンスレベル

上記の記載に基づいて、MMの造血幹細胞移植の病期、リスクおよび幹細胞源別エビデンスレベルについて、表8、9に記載した。

表8. 多発性骨髄腫に対する自家移植の適応

	シングル移植	タンデム移植	地固め療法	維持療法
40歳未満				
初発				
標準リスク	S	GNR	Dev	CO
ハイリスク	S	CO	Dev	CO
再発*	CO	CO	Dev	CO
治療抵抗期**	GNR	GNR	GNR	GNR
40歳以上65歳未満				
初発				
標準リスク	S	GNR	Dev	CO
ハイリスク	S	CO	Dev	CO
再発*	CO	CO	Dev	CO
治療抵抗期**	GNR	GNR	GNR	GNR
65歳以上				
初発				
標準リスク	Dev	GNR	Dev	Dev
ハイリスク	Dev	Dev	Dev	Dev
再発	GNR	GNR	GNR	GNR
治療抵抗期	GNR	GNR	GNR	GNR

S: standard of case 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 opinion 治療を考慮してもよい場合

Dev: developmental 開発中であり, 臨床試験として実施すべき

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

65歳未満の若年者においては自家造血幹細胞移植は標準治療であるが, その他の場合は臨床試験として行うべきである。

\*自家移植後18ヶ月以上経っての再発で新規薬剤奏効例の場合。非奏効例は治療抵抗期に準ずる。

\*\*自家移植後18ヶ月未満の再発例を含む。

表9. 多発性骨髄腫に対する同種移植の適応

	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	膝帯血
40歳未満			
初発			
標準リスク	GNR	GNR	GNR
ハイリスク	Dev	Dev	Dev
再発*	CO	CO	CO
治療抵抗期	GNR	GNR	GNR
40歳以上65歳未満			
初発			
標準リスク	GNR	GNR	GNR
ハイリスク	Dev	Dev	Dev
再発	Dev	Dev	Dev
治療抵抗期	GNR	GNR	GNR
65歳以上			
初発			
標準リスク	GNR	GNR	GNR
ハイリスク	GNR	GNR	GNR
再発	GNR	GNR	GNR
治療抵抗期	GNR	GNR	GNR

S: standard of case 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 opinion 治療を考慮してもよい場合

Dev: developmental 開発中であり, 臨床試験として実施すべき

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

同種移植は一般的には勧められない。

\*自家移植後18ヶ月未満の再発で新規薬剤奏効例の場合。非奏効例は治療抵抗期に準ずる。

## II. ALアミロイドーシス

### 1. はじめに

ALアミロイドーシスは異常形質細胞が原因で発症する疾患であり、モノクローナルな免疫グロブリン(M蛋白)の軽鎖(L鎖)が、特定の臓器または組織の細胞外にアミロイド線維として沈着し、沈着した臓器の機能障害を引き起こす疾患である。ALアミロイドーシスはMMなどに合併するものと、明らかな基礎疾患が見つからない原発性とに分類される。高頻度に障害される臓器は、腎、心、肝と末梢神経である<sup>103)</sup>。有効な治療法がない場合の予後は1年から2年であり、症状のある心不全が存在すると予後は6か月と報告されている<sup>104)</sup>。アミロイドはさまざまな臓器に沈着するため、臨床像は多彩となる。予後はアミロイドの沈着量や臓器障害の程度と治療効果が得られるかどうかによる。治療によりM蛋白の量をできるだけ減少させることが予後の改善につながり、ASCTは異常形質細胞を根絶する目的で行われる。ALアミロイドーシスに対する治療の歴史的背景も考察し、ASCTの治療のガイドラインを作成した。エビデンスレベルおよび推奨グレードは表1をもとに評価した。

### 2. ASCT

#### 1) 位置づけ

ALアミロイドーシスの治療は異常な形質細胞が産生する amyloidogenic な軽鎖を正常化することと、沈着臓器に対して支持療法を行うことである。しかしALアミロイドーシスは多様な患者が存在し、治療効果も患者ごとに異なっている。診断時の疾患の重症度が様々であり、化学療法に対する忍容性も大きく異なっているからである。アミロイドーシスの治療の要点はM蛋白量を出来るだけ早く、可能であれば消失させることである。治療法はMMの治療を取り入れており、CDTやASCTが選択される。ASCTの適応のない患者では、MELとDEXとの併用療法(MD療法)が第一選択療法であり、12~18か月行うことが一般的である。67%に血液学的奏効が得られ、平均生存期間は7.4年であった<sup>105)</sup>。近年BTZベースの治療も有効であることが報告されているが、日本での保険適用はない。

ASCTはALアミロイドーシスに対して非常に有効な治療法であり、CRを達成した患者では10年以上の生存も期待できる。長期間経過観察の結果、CRを達成した患者のOS中央値は13.2年、CR未達は5.9年と報告された<sup>106)</sup>。

#### 2) 適応基準

MMに対するASCT療法が確立されたのは1980年代であり、ALアミロイドーシスにも応用された。しかしALアミロイドーシスは多臓器にわたる機能障害を合併し、早期に全身状態が悪化することから、ASCTを応用するにはハードルが高かった。1996年にALアミロイドーシスに対するASCTの結果が報告されたが<sup>107)</sup>、当時の報告では、TRMが10~43%と許容できない頻度であった<sup>108,109)</sup>。最も多い死亡原因は心突然死、消化管出血、低血圧、多臓器不全を伴う敗血症であった。この当時は信頼できる治療効果を判定する高感度のマーカー (serum free light chain : sFLC) が存在せず、TRMを予測できるバイオマーカー (N-terminal fragment of the prohormone of beta natriuretic peptide : NTproBNP、BNP) が存在しなかった。唯一のASCTとMD療法を比較するランダム化比較試験(IFM)が行われ、100例のALアミロイドーシス患者が登録された。血液学的効果、臓器改善に関しては有意差がなく(66% vs 68%、39% vs 45%)、OSに関してはMD群で56.9ヶ月、ASCT群で22.2か月であった。ASCT群のTRMは24%であった。詳細に検討すると、ASCT群に登録された患者の26%は治療を受ける前に早期死亡している。移植を受けた患者の12%はかなり重症の心不全であり、ASCTに適していない症例であった可能性が高い。MELの投与量の決定は不明瞭であり、ほとんどの患者が $\geq 140 \text{ mg/m}^2$ であった。また移植に不慣れな施設も含まれていた。この論文の結果から、TRMを減少させるためには患者選択を厳格に行うことが必要と考えられた。

高齢、起立性低血圧、左室の駆出率、心室中隔の肥厚、進行した腎障害などがTRMのリスク因子



と考えられた<sup>110)</sup>。Mayo ClinicでASCT治療をした587例のALアミロイドーシス患者の解析では、アミロイドが沈着した臓器数が>2、2、1によってOS中央値が45か月、104か月、未到達であった。アミロイドによる臓器障害の定義を表10にまとめた<sup>111)</sup>。これらの結果から、ASCTに関してrisk-adapted approachが考案された。移植適応とリスク別の患者に対するMEL投与量の層別化が提案された<sup>112)</sup>(表11)。このMEL投与量の層別化は前向きのランダム化比較試験で検討されたものではなかったが、米国や欧州で使用されTRMの減少に寄与した。Mayo Clinicでは422人にASCTが行われ、移植後100日までのTRMは12%から7%に減少した。2年生存率は78%から82%に改善した<sup>113)</sup>。Boston大学では522例にASCTを行っているが、移植後100日までのTRMが17%から4%に減少した<sup>114)</sup>。これまでの20年間で、よりASCTに適した患者を選択することで、TRMは大きく改善した。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)のデータでは、ASCT後100日までのTRMは、1995～2000年、2001～2006年、2007～2012年で、20%、11%、5%と改善していることが報告された<sup>115)</sup>。

表10. 原発性ALアミロイドーシスの診断基準

確定診断には組織学的診断が必須である。胃・十二指腸・直腸、腹壁脂肪吸引生検や小唾液腺、歯肉生検で診断が確定していれば、下記の臓器で組織学的に確認されていない場合でも病変の存在が疑われる。

1) 腎臓	尿蛋白>0.5 g/day (アルブミンが主体であること)
2) 心臓	心エコー所見で左室壁・中隔壁肥厚>12 mmで他の心疾患のないこと。
3) 肝臓	心不全の症状がなく total liver span>15 cmあるいはALP値が正常の1.5倍以上
4) 神経	対称性下肢知覚(グローブ・ストッキング型)・運動末梢神経障害あるいは直接的臓器浸潤と無関係な胃内容排出障害、排尿障害
5) 消化管	下痢、イレウス。病変部位の生検による直接的証明
6) 肺	病変部位の生検による直接的証明あるいはCTによる間質性パターン
7) 軟部組織	巨舌、関節症、血管アミロイドによる跛行、皮膚、筋肉、shoulder pad sign、リンパ節腫大、手根管症候群

(文献111より引用、改変)

表11. 自家末梢血幹細胞移植のMEL投与量 — リスクによる層別化 —

- 低リスク(全年齢に適用、以下のすべてを満たす)
  - 2臓器以下の障害
  - 心アミロイドーシスが存在しない
  - Creatinine clearance  $\geq$  51 mL/min
    - ✓ MEL投与量は、60歳以下は200 mg/m<sup>2</sup>、61～70歳140 mg/m<sup>2</sup>、71歳以上は100 mg/m<sup>2</sup>
- 中間リスク(71歳未満に適用、以下のどちらかを満たす)
  - 2臓器以下の障害(心障害またはCreatinine clearance < 51 mL/minを合併)
  - 心症状はないか、代償期
    - ✓ MEL投与量は60歳以下は140 mg/m<sup>2</sup>、61～70歳は100 mg/m<sup>2</sup>
- 高リスク(全年齢に適用、以下のどちらかを満たす)
  - 3臓器の障害
  - 進行した心障害あり
    - ✓ 移植は行わず化学療法を行う

(文献112より引用、改変)

予後予測に関して最も大きな進歩は、Mayo Staging System (MSS)で3段階にリスク分類する方法である。この目的で、the cardiac troponin T (cTnT)およびNT-ProBNPが用いられた<sup>116)</sup>。MSSを用いて1996年から2010年にMayo ClinicでASCTを行った434例のALアミロイドーシスを検討すると、OSはステージ1、2では未到達であったが、ステージ3では58か月であった<sup>117)</sup>。次にsFLCアッセイが可

能になり、治療効果判定に利用された<sup>118)</sup>(表12)。いくつかの臨床試験で血液学的奏効が最もOSや臓器改善に重要であると報告された<sup>119)</sup>。Mayo ClinicでASCT後FLCがNo response、PR、CRでOS中央値は32ヶ月、107ヶ月、未到達であった<sup>117)</sup>。Boston大学ではASCT後CRとなった患者では、10年生存率が53%であった<sup>120)</sup>。CIBMTRのデータでは、ASCTを行った患者の5年生存率は、1995～2000年、2001～2006年、2007～2012年で、55%、61%、77%と改善していることが報告された<sup>115)</sup>。

表12. AL アミロイドーシスの治療効果判定基準

血液学的治療効果	(治療効果判定には治療前検査でdFLC> 50 mg/Lであることが必要)
Complete response (CR)	血清および尿の免疫固定法が陰性かつ血清FLC比が正常
Very good partial response (VGPR)	dFLC< 40mg/L (dFLC : involved FLC と uninvolved FLC の差(κとλの差))
Partial response (PR)	dFLC減少率≥ 50 %
No response (NR)	dFLC減少率< 50 %
Progression	CRからの増悪は免疫固定法でM蛋白の再検出または血清FLC比の異常の再出現(involved FLCは正常値の2倍以上) PRからの増悪は血清M蛋白の最低値からの50%以上増加し、0.5 g/dl以上へ増加。または尿中M蛋白の50%以上の増加により200 mg/day以上へ増加。または血清FLCの50%以上の増加により100 mg/L以上に増加。
臓器治療効果	
心臓	NT-proBNPの30%以上および300 ng/L以上の減少(基準値は650 ng/L以上)またはNYHA分類で2段階の改善(基準値class3か4)
腎臓	24時間尿中タンパク量の50%以上の減少(治療前の尿蛋白> 0.5 g/day)、かつ血清Cr、CrCLの増悪が基準値の25%以内
肝	血清ALPの50%以上の改善あるいはliver spanの2 cm以上の減少
末梢神経	神経伝達速度の改善

(文献118より引用、改変)

表13. 移植適応基準(Mayo Clinic、Boston 大学、英国)

Mayo Clinic	Boston 大学	英国
1. 生理的年齢が70歳以下	1. 80歳以下	1. 65歳以下
2. Troponin T< 0.06 ng/mL	2. 代償性うっ血性心不全	2. ECOGのPS 1以下
3. NT-proBNP< 5000 ng/L	3. Cardiac EF ≥ 40 %	3. NYHA class I / II
4. Creatinine clearance ≥ 30 mL/min (長期の透析中は除外)	4. 胸水が存在しない	4. 重度のアミロイド沈着は2臓器以内
5. ECOGのPS 2以下	5. 収縮期血圧 ≥ 90 mm Hg	5. Creatinine clearance ≥ 50 mL/min
6. NYHA class I / II	6. SpO2 ≥ 95 % (酸素投与無し)	6. T.Bil ≤ 正常値の1.5倍、ALP ≤ 正常値の2倍
7. 重度のアミロイド沈着は2臓器以内(肝・心・腎・自律神経)	7. ECOGのPS 2以下	7. 心室中隔および左室後壁 ≤ 15 mm
8. 大量の胸水のないこと		8. 自律神経障害がない
9. 酸素投与が必要ないこと		9. アミロイドに関連した消化管出血がない

(文献120, 121, 122より引用、改変)

ALアミロイドーシスに対する移植適応基準に関しては施設ごとの基準が報告されている。Boston大学の基準<sup>121)</sup>、英国の基準<sup>122)</sup> Mayo Clinicの基準などがあり<sup>123)</sup>表13で紹介する。Mayo Clinicの基準は、NT-proBNPやTnTなどのバイオマーカーも基準に入っており、参考にされることが多い。日本でも施設ごとの基準が報告されている<sup>124, 125)</sup>。

このように注意深い患者選択により移植関連死亡は著明に改善した。予後予測においてFLC値や

心アミロイドーシスのバイオマーカーが有用であり、治療選択においても利用されている。

### 3) 寛解導入療法

ALアミロイドーシスではクローナルな形質細胞数は多くないため、ASCT前に導入療法を行うかどうかに関してエビデンスは多くは存在しなかった。MP療法を寛解導入療法として2コース実施する群と直接ASCTを行う群との無作為比較試験ではOSに有意差はなく、MP療法群で病勢進行のための早期死亡が多かった(C II)<sup>126)</sup>。シングルアームで、28例のALアミロイドーシスに、導入療法としてVAD療法を2～6コース行った報告では、従来の導入療法なしのASCTの結果と同様であったと報告している<sup>127)</sup>。56例の患者をBD療法2コース後のASCT群とBD治療無しのASCT群にランダム化した結果、12か月後のCRは67.9% vs 35.7% (P<0.05)、治療後24か月のOSは95.0% vs 69.4% (P=0.03)であった<sup>128)</sup>。しかし多変量解析ではTroponin I (TnI) 値はOSに影響したが(p=0.009)、BTZ導入療法はOSに影響しなかった(p=0.065)。しかしこの試験は28例対28例と少数例の比較であり、多くの症例で比較した臨床試験の結果が必要と考える。一方、Mayo Clinicからは骨髄の形質細胞比率が10%以上の症例は予後不良であり、このような症例では寛解導入療法をすべきであると報告している<sup>129)</sup>。ASCTでCRが得られた患者の10年生存率は70%以上であったという報告もあり<sup>130)</sup>、ASCTでCRを得られなかった患者の対応も検討する必要がある。

### 4) 幹細胞採取法

MMと異なりALアミロイドーシスでは臓器障害を合併しているため、幹細胞採取時に消化管出血、水分貯留、不整脈が起きることが報告され、この有害事象はCPAを使用し幹細胞採取したときに特に頻度が高い<sup>112, 131)</sup>。このためCPAを使用せずに、G-CSF単独投与後の幹細胞採取が推奨されている。しかし連日の幹細胞採取は患者に負担となるため、できる限り1回の採取に必要なCD34陽性細胞を採取する必要がある。G-CSFとCXCR4のアンタゴニストであるplerixafor併用による幹細胞採取の有効性も報告されており、G-CSF単独で末梢血中のCD34の増加が不十分な場合はplerixaforの併用も考慮する<sup>132)</sup>。

### 5) 移植前処置：MEL減量とTRM

MEL 200 mg/m<sup>2</sup>を用いたASCTは1990年代に最初に報告された。ASCTは標準化学療法に比較し、より深い治療効果が早期に得られることが報告された。しかしTRMの頻度が高く、初期には20～30%と報告された<sup>112)</sup>。移植に関連する有害事象を減少させるために適応患者を選択し(表13)、MELの投与量を調節することによってTRMを減少させることが可能となった(表11)。しかしMELの減量はCR率の低下につながることも事実である。多くのTRMは心アミロイドーシスが原因であり、バイオマーカーの異常(TnT > 0.06 mcg/L、TnI > 0.1 mcg/L、BNP > 300 ng/L)のある患者には移植を行わないことが広く推奨されている<sup>133)</sup>。大規模第3次移植センターでのASCTの治療成績は、血液学的奏効が76%に得られ、CRが39%であった<sup>106, 117)</sup>。臓器障害改善率は47～63%であり、TRMは10～12%であった。Jimenez-Zepedaらは彼らの施設で連続的にASCTを行ったALアミロイドーシスの症例78例を解析した。TRMは11.5%であったが、BNP ≤ 300 pg/mlかつTnI ≤ 0.07 ng/mlの症例のTRMは3.8%であった<sup>134)</sup>。Girnusらも移植適応基準を使用し、MEL減量基準を持ってASCTを行ったところ、TRMは4%であった<sup>135)</sup>。

### 6) 移植後療法 (C II)

地固め療法の報告では、MEL投与量をリスクにより層別化して移植を行った後に、DEX ± THAL療法で地固め療法を行った結果が報告されている。ASCT後にCRを達成できなかった31例中、10例がDEX、21例がDEX + THALの治療を追加された。ASCT後にCRが20%、PR以上が60%であったが、DEX ± THAL療法後にはCRが36%、PR以上が72%に改善した<sup>136)</sup>。BD療法を地固め療法として使用した報告では、MEL投与量をリスクにより層別化して40例に移植を行った結果、CRは

27 %、PR以上は45 %であった。CRを達成できなかった23例にBD療法が追加された。12か月後、24か月後のCR達成は58 %と40 %、PR以上達成は79 %と60 %であった<sup>137)</sup>。タンデムASCTの報告では、MEL 200 mg/m<sup>2</sup>を投与したASCT後にCRを達成しなかったALアミロイドーシス17例に2回目のASCTを行った結果、5例(31 %)がCRを達成し、TRMは1例(6 %)であったと報告されている<sup>138)</sup>。ASCT後にCRを達成した患者は長期間再発しないが、PR以下の患者では再発する可能性が高い。ASCT後の再発患者にどのような治療をするべきかは現在のところ不明であるが、BTZやLENをベースとした様々な併用療法があり、高い有効性が報告されている。

### 7) 再発後の治療

ASCT後に再発した146例のMayo Clinicの患者の再発後のOS中央値は51か月であった。これらの患者のほとんどがIMiDsやPI剤を投与されており、これらの新薬でOSが改善している<sup>139)</sup>。Mayo Clinicでは149/601(25 %)が外来でのASCTを行っている。注意深い患者選択と、積極的な支持療法によりTRMは20～43 %からALアミロイドーシスの移植に慣れた施設では7 %に低下した。さらにMMに対する治療の進歩と相まって、治療成績は向上している。しかし現在も1年以内の死亡率は高値であり、今後の進歩によりさらに予後が改善されることを希望する。

### 8) 支持療法

支持療法も重要であり、積極的な支持療法なしではTRMの改善は得られない。幹細胞採取中のfluid retention and noncardiogenic pulmonary edemaに対する対応が重要であり、この期間の死亡率は2～3 %と報告されている<sup>140)</sup>。心不全の悪化や不整脈で幹細胞採取ができない症例も存在する。G-CSF投与時は毎日体重のチェックを行い、厳格な塩分制限を行い、利尿剤を上手に使用し(過剰投与と低血圧を避ける)、G-CSFは少なめの量で分割投与し、幹細胞採取に化学療法は用いない。消化管出血も特徴的であり、15～20 %に合併する<sup>141, 142)</sup>。このような出血時は、血小板を5万以上、Hbを9 g/dL以上に維持する。心不全に関しては最も重要なのはMELの投与量を調整することである。各臓器の障害に合わせ、多くの専門分野にわたる対応が必要である。ALアミロイドーシスの移植の経験豊富な施設で、血液内科、腎臓内科、循環器内科の協力体制を整えて行う必要がある。CIBMTRの報告では<sup>115)</sup>、ALアミロイドーシスに対するASCTを年に4例以上行っている施設の移植成績が優れていた。今後はALアミロイドーシスの移植をセンター化することも検討する必要があると考える。

## Ⅲ. POEMS症候群

### 1. はじめに

POEMS症候群(Crow-Fukase症候群、高月病)はplasma cell dyscrasiaを基盤に、多発神経炎による末梢神経障害、臓器腫大(肝脾腫)、浮腫・胸腹水、皮膚症状(剛毛、色素沈着、血管腫)、骨硬化性病変、λ型Mタンパク血症などを呈する全身性疾患であり<sup>143, 144)</sup>、稀ではあるが、本邦で比較的頻度の高い疾患である。1995年の高月らの報告によれば、文献例を含めた158例の検討にて、男女比は1.5:1、発症年齢中央値は男女とも48歳で、MMと比較すると若年である<sup>145)</sup>。多彩な症状の中で、特に末梢神経障害が患者のADLを著しく障害し、末期には四肢麻痺、多臓器不全に至る予後不良な疾患である<sup>146)</sup>。POEMS症候群患者血清ではVEGFが異常高値であることが示されており、病態に大きく関わっていると推測されている。

POEMS症候群は極めて多彩な身体徴候や検査所見を呈し、しばしば他の疾患との鑑別に難渋し、診断が遅れる症例も多い。本症候群患者の骨髄形質細胞はほとんどの症例で5 %以下と少数であるが、λ型Mタンパクを産生する病的形質細胞が病態の中心を担っていると考えられ、MMに準じて形質細胞をターゲットとしてASCTやNAの有効性が報告されている<sup>147)</sup>。

## 2. POEMS 症候群の診断基準と治療効果判定基準

2017年の診断基準では、必須大項目として多発末梢神経障害とモノクローナル形質細胞増殖性疾患（ほぼ全例でλ型軽鎖）の2つを満たし、さらにキャッスルマン病、骨硬化性病変、VEGF上昇の3つの大項目のうち少なくとも一つと6つの小項目のうち少なくとも一つを満たすこととされた（表14）<sup>148)</sup>。

また、治療効果判定基準としては、Mタンパクの評価による血液学的奏効に加え、VEGFの低下に基づくVEGF奏効、末梢神経障害等臨床症状の改善による臨床奏効、FDG-PETによるPET奏効などを加味した治療効果判定基準が提唱されている（表15）<sup>149)</sup>。

表14. POEMS 症候群の診断基準

大基準(必須)	
1	多神経炎(脱髄性)
2	モノクローナルな形質細胞増加(ほぼ常にλ型Mタンパク)
その他の大基準(1つ以上必要)	
3	キャッスルマン病 <sup>a)</sup>
4	骨硬化病変
5	VEGF上昇
小基準(1つ以上必要)	
6	臓器腫大(脾腫, 肝腫, リンパ節腫脹)
7	体液貯留(浮腫, 胸水, 腹水)
8	内分泌異常(副腎, 甲状腺 <sup>b)</sup> , 下垂体, 性腺, 副甲状腺, 膵 <sup>b)</sup> )
9	皮膚変化(色素沈着, 多毛, 血管腫, 四肢先端のチアノーゼ, 顔面紅潮, 爪床蒼白)
10	乳頭浮腫
11	血小板増多/多血症 <sup>c)</sup>
その他の症状・徴候	
ばち指, 体重減少, 多汗, 肺高血圧/拘束性肺疾患, 血栓性素因, 下痢, ビタミンB12低値	

\*2つの必須大基準に加え、その他の大基準1つと小基準1つを満たせばPOEMS 症候群と診断。

a) モノクローナル形質細胞の増加を認めないPOEMS 症候群の Castleman variant が存在する。

b) 糖尿病と甲状腺機能異常は有病率が高いため、単独では小基準としない。

c) 約50%の症例がMGUS や骨髄腫と鑑別可能な骨髄所見を有する。通常キャッスルマン病の合併が無い限り、貧血や血小板減少は伴わない。(文献148より引用、改変)

表15. POEMS 症候群の治療効果判定基準

	奏効	定義
血液学的奏効	CR <sub>H</sub> VGPR <sub>H</sub> PR <sub>H</sub> NR <sub>H</sub>	骨髄所見の消失, 血清・尿免疫固定法陰性 Mタンパクの90%以上の減少, または免疫固定法陽性のみ Mタンパクの50%以上の減少, または免疫固定法陽性 奏効なし
放射線画像奏効(PET)	CR <sub>R</sub> PR <sub>R</sub> NR <sub>R</sub>	PET所見の消失 50%改善 上記以外
VEGF奏効 <sup>a</sup>	CR <sub>V</sub> PR <sub>V</sub> NR <sub>V</sub>	VEGFの正常化 VEGFの50%以上の改善 上記以外
臨床奏効	L <sub>C</sub> NI <sub>C</sub>	いずれかの臨床的徴候の改善 臨床的改善なし

a VEGFは血漿値で定義されているが、血清での値の方が高値であり、より鋭敏である。

(文献149より引用)

### 3. POEMS 症候群に対する ASCT のエビデンス

POEMS 症候群は希少疾患であることもあり、ASCT の有効性についての前向き比較試験は行われておらず、後方視的解析にとどまる。2004 年の Mayo Clinic からの 16 例の報告では、移植時年齢は中央値 51 才 (20 ~ 62 才) で、男女比は 14:2 で男性が多くを占めた。前処置は MEL 200 mg/m<sup>2</sup> 12 例、140 mg/m<sup>2</sup> 3 例、carmustine + etoposide + cytarabine + MEL (BEAM) 1 例であった<sup>150)</sup>。TRT は強く、16 例中 6 例が移植後集中治療室での治療を要し、うち 5 例が人工呼吸器管理となり 1 例が死亡した。治療効果は、評価可能 14 例全例において神経学的改善が認められ、移植前に車椅子を必要とした 9 例全例が車椅子から離脱し、自力歩行が可能となった。さらに症例を追加した 38 例の報告では、観察期間中央値 19 ヶ月で 5 年生存率は約 95 % であった<sup>151)</sup>。

その後 2012 年に Mayo Clinic から ASCT の長期成績が報告された<sup>149)</sup>。1999 年から 2011 年までに 59 人の患者が ASCT を受け、年齢中央値は 51 歳 (20 ~ 70 歳)、男性が 64 % であった。25 人 (42 %) は無治療で ASCT を受け、残りの 34 人は移植前に化学療法または放射線療法を受けていた。診断から移植までの期間中央値は 4.9 ヶ月 (2.4 ~ 260.9 ヶ月) であった。PS 3 の症例は 20 % に認めた。前処置は 59 人中 58 人が大量 MEL であり、41 人は 200 mg/m<sup>2</sup> であるが、17 人は 140 mg/m<sup>2</sup> に減量された。1 例は BEAM 療法であった。生着症候群は高頻度 (22 例, 37 %) に認められ、ステロイド治療がなされた。これまでの観察において、14 人の患者に増悪が見られ、観察期間中央値 45 ヶ月において、1 年と 5 年の PFS は 98 % と 75 % であり、5 年の OS は 94 % であった<sup>152)</sup>。

EBMT からの後方視的解析では<sup>153)</sup>、1997 から 2010 年の間に 127 人の患者が ASCT を受け、年齢中央値は 50 歳 (26 ~ 69 歳) で、診断から移植までの期間中央値は 7.5 か月であった。生着症候群は 23 % に認められた。血液学的 CR は 48.5 % に得られ、3 年の PFS と OS は 84 % と 94 % であった。

我が国における TRUMP データを用いた後方視的解析では<sup>154)</sup>、2000 年から 2011 年の間に 95 例が ASCT を受け、年齢中央値は 53 歳 (28 ~ 72 歳) であり、移植前処置は 93 例で MEL 大量によって行われ、うち、69 例 (74.2 %) が 200 mg/m<sup>2</sup> であった。生着症候群は 11 例 (15.7 %) に認められ、Mayo Clinic や EBMT からの報告と比し低い傾向にあった。3 年の PFS、OS は 78.3 %、88.8 % であり、神経学的所見等の改善により移植後患者の PS は有意に改善した。

以上から、65 歳以下の POEMS 症候群患者において、ASCT は生命予後を改善し、推奨される治療といえる (A II)。臨床的改善はほぼ全例に認められるが、血液学的奏効、VEGF 奏効において完全奏効が得られていない場合は移植後に再燃する可能性が高いことも示されている。

### 4. ASCT の適応基準

本症候群に対する ASCT は、MM に準じて 65 歳以下、主要臓器機能が保たれている症例が適応とされる<sup>148)</sup>。ただし、末梢神経障害により PS が低下している症例においては、ASCT により神経障害が改善し、PS の改善が見込めるので、主要臓器機能が保たれていれば後述の移植前治療を行い、前処置の MEL 量を減量した ASCT を考慮する。

### 5. 移植前寛解導入療法

POEMS 症候群に対する ASCT では、全身状態や PS が不良であり、ASCT 後の生着症候群の頻度が高く、TRT が高い<sup>155)</sup>。一方、MM に準じた THAL<sup>156, 157)</sup> や LEN<sup>158-160)</sup> などの新規薬剤による治療の有効性が報告されている。中国のグループの後方視的解析では、ASCT を受けた 138 人のうち、重度の臓器障害により早期の ASCT が不能であった 32 人に対して ASCT 前に何らかの治療を行い、臨床所見の改善が得られた後に移植が可能となったと報告されている<sup>161)</sup>。ASCT 適応症例においては、MM と同様に NA を用いて寛解導入療法を行い、十分に症状の改善や VEGF の低下が得られてから ASCT を行うことで移植に伴う危険性を減少させ、安全に移植を行うことが望まれる。

## 参考文献

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15; 538–548, 2014
2. 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針. 第4版. 文光堂, 東京, 2012. pp36–37.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335:91–97, 1996.
4. Child JA, Morgan GJ, Davies FC, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348:1875–1883, 2003.
5. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 24:929–936, 2006.
6. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al: High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 106:3755–3759, 2005.
7. Koreth J, Cutler CS, Djurvegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:183–196, 2007.
8. Murakami H, Fujii H, Inaba T, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Eur J Haematol*; 73: 169–173, 2004.
9. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al: A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 115:1113–1120, 2010.
10. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 97:442–450, 2012.
11. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005–01 phase III Trial. *J Clin Oncol* 28: 4621–4629, 2010.
12. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 376: 2075–2085, 2010.
13. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al: Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30: 2946–2955, 2012.
14. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al : Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 120: 1589–1596, 2012.
15. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based Induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *J Clin Oncol*; 31: 3281–3287, 2013.
16. Femand JP, Ravoud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell

- transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*; 92: 3131–3136, 1998.
17. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*; 371: 895–905, 2014.
  18. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 16: 1617–1629, 2015.
  19. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*; 376: 1311–1320, 2017.
  20. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*; 104: 3052–3057, 2004.
  21. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Major superiority of melphalan–prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *Lancet* 370,1209–1218, 2007.
  22. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation–maintenance for myeloma: updated results. *Blood* 122: 1376–83, 2013.
  23. Ozaki S, Harada T, Saitoh T, et al. Survival of multiple myeloma patients aged 65–70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. *Acta Haematol*; 132: 211–219, 2014.
  24. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412–3420, 2005.
  25. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*; 33: 2863–2869, 2015.
  26. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*; 127: 2995–2962, 2016.
  27. Van de Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*; 92: 1399–1406, 2007.
  28. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*; 26: 5775–5782, 2008.
  29. Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005–01 trial. *Blood*; 117: 3041–3044, 2011.
  30. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al: Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*; 118: 5752–5758, 2011.
  31. Kumar S, Flinn IW, Richardson PG, et al: Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*; 119: 4375–4382, 2012.
  32. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al: Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and



- dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*; 31: 247–255, 2013.
33. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*; 29, 1721–1729, 2015.
  34. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013–04 trial. *Blood*; 127: 2569–2574, 2016.
  35. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Sem Hematol* 38:226–230, 2001.
  36. Kumar S, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 114: 1729–1735, 2009.
  37. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 16:1547–1553, 1998.
  38. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*; 113: 5720–5726, 2009.
  39. Ri M, Matsue K, Sunami K, et al. Efficacy and safety of plerixafor for the mobilization/collection of peripheral hematopoietic stem cells for autologous transplantation in Japanese patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2017; [Epub ahead of print]
  40. Moreau P, Facon T, Attal M, et al: Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroup Francophone du myelome 9502 randomized trial. *Blood* 99:731–735, 2002.
  41. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 95:1913–1920, 2010.
  42. Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol*; 130: 588–594, 2005.
  43. Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz-Esparza MA, Padilla-Gonzalez Y, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus i.v. melphalan. *Ann Hematol*; 86: 277–282, 2007.
  44. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*; 115: 1873–1879, 2010.
  45. Roussel M, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 115: 32–37, 2011.
  46. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant*; 19: 69–74, 2013.
  47. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell

- transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1782–91, 2012.
48. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*; 28: 2077–2084, 2010.
  49. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib–thalidomide– dexamethasone is superior to thalidomide– dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*; 120: 9–19, 2012.
  50. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*; 27: 2242–2244, 2013.
  51. Roussel M, Lauwers–Cances V, Robillard N, Front–line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*; 32: 2712–2717, 2014.
  52. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 121: 4647–54, 2013.
  53. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT) , bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with len maintenance (ACM) , tandem autoHCT with len maintenance (TAM) and autoHCT with len maintenance (AM) for up–front treatment of patients with multiple myeloma (MM) : primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial) . [Abstract] *Blood*; 128: abstract LBA–1, 2016.
  54. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM) : A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial) . [Abstract] *Blood*; 128: abstract 991, 2016.
  55. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long–term follow–up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*; 28: 1209–1214, 2010.
  56. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low–dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem–cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*; 27: 1788–1793, 2009.
  57. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta–analysis. *Blood*; 119: 7–15, 2012.
  58. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality–of–life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*; 121: 1517–1523, 2013.
  59. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*; 119: 3003–3315, 2012.
  60. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem–cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*; 366: 1770–1781, 2012.
  61. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem–Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta–Analysis. *J Clin Oncol*; 35:3279–

- 3289, 2017.
62. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide vs. thalidomide vs. alfa2b-interferon: final results of a phase III PETHEMA/GEM randomized trial. [abstract]. *Blood* [abstract]; 120. Abstract 334, 2012.
  63. Sunami K, Shinagawa K, Sawamura M, et al. Phase I/II study of tandem high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for advanced multiple myeloma. *Int J Hematol*; 90: 635–642, 2009.
  64. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*; 349: 2495–2502, 2003.
  65. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*; 101: 100–106, 2009.
  66. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*; 25: 2434–2341, 2007.
  67. Cavo M, Sonneveld P, Moreau P, et al. Impact of bortezomib incorporated into autotransplantation on outcome of myeloma patients with high-risk cytogenetics: an integrated analysis of 1894 patients enrolled in four European phase 3 studies. [abstract]. *Blood*; 120. Abstract 749, 2012.
  68. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, et al. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. [abstract] *Blood*; 130: Abstract 401, 2017.
  69. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant*; 34: 161–167, 2004.
  70. Parrish C, Rahemtulla A, Cavet J, et al. Autologous Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Primary Refractory Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*; 21: 1330–1334, 2015.
  71. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Response Adapted Induction Treatment Improves Outcomes for Myeloma Patients; Results of the Phase III Myeloma XI Study. [abstract] *Blood*; 128: Abstract 244, 2016.
  72. Lemieux, E. et al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant* 19: 445–449, 2013.
  73. Sellner, L. et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-centre experience with 200 patients. *Cancer* 119: 2438–2446, 2013.
  74. Jimenez-Zepeda, V. H. et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 18: 773–779, 2012.
  75. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*; 3: e340–351, 2016.
  76. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 88:4711–4718, 1996.
  77. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–

- 93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol.* 113: 209–216, 2001..
78. Giaccone L, Brunello L, Festuccia M, et al. Clinical impact of immunophenotypic remission after allogeneic hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 50: 511–516, 2015.
79. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 117: 4691–4695, 2011.
80. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia.* 30: 2047–2054, 2016.
81. Shimazaki C, Fujii H, Yoshida T, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: results from the Japan Myeloma Study Group. *Int J Hematol.* 81: 342–348, 2005.
82. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 105: 4532–4539, 2005.
83. Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood.* 109: 3588–3594, 2007.
84. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 356: 1110–1120, 2007.
85. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood.* 107: 3474–3480, 2006.
86. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 112: 3591–3593, 2008.
87. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 29: 3016–3022, 2011.
88. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 12: 1195–1203, 2011.
89. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood.* 119: 6219–6225, 2012.
90. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 117: 6721–6727, 2011.
91. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone marrow transplantation.* 48: 562–567, 2013.
92. Kawamura K, Ikeda T, Hagiwara S, et al. Tandem autologous versus autologous/allogeneic transplantation for multiple myeloma: propensity score analysis. *Leuk Lymphoma.* 57: 2077–2083,

- 2016.
93. Kröger N, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19; 398-404, 2013.
  94. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, et al. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica.* 96; 1504-1511, 2011.
  95. Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant.* 18: 617-626, 2012.
  96. Patriarca F, Bruno B, Einsele H, et al. Long-Term Follow-Up of a "Donor" Versus "No Donor" Comparison in Multiple Myeloma Patients at First Relapse after Failing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017. Epub ahead of print.
  97. Passera R, Pollichieni S, Brunello L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors in multiple myeloma: study from the italian bone marrow donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19: 940-948, 2013.
  98. Paviglianiti A, Xavier E, Ruggeri A, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in patients with multiple myeloma: a survey on behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology Working Party, and the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 101: 1120-1127, 2016.
  99. Kawamura K, Takamatsu H, Ikeda T, et al. Cord Blood Transplantation for Multiple Myeloma: A Study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21:1291-1298, 2015.
  100. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood.* 118: 2413-2419, 2011.
  101. Wolschke C, Stubig T, Hegenbart U, et al. Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD: Results from a phase I/II dose-finding study. *Exp Hematol.* 41: 134-142, 2013.
  102. El-Cheikh J, Michallet M, Nagler A, et al. High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica.* 93: 455-458, 2008.
  103. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 32: 45-59, 1995.
  104. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 337: 898-909, 1997.
  105. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 99: 743-750, 2014.
  106. Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood.* 118: 4346-4352, 2011.
  107. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood.* 88: 2801-2806, 1996.
  108. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem cell transplantation for the management of primary

- systemic amyloidosis. *Am J Med.* 113: 549–555, 2002.
109. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol.* 101: 766–769, 1998.
  110. Migrino RQ, Mareedu RK, Eastwood D, et al. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 22: 1396–1402, 2009.
  111. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol.* 79: 319–328, 2005.
  112. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 99: 4276–4282, 2002.
  113. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant.* 46: 970–975, 2011.
  114. Tsai SB, Seldin DC, Quillen K, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation for patients with AL amyloidosis: trends in treatment-related mortality over the past 17 years at a single referral center. *Blood.* 120: 4445–4446, 2012.
  115. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol.* 33: 3741–3749, 2015.
  116. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 22: 3751–3757, 2004.
  117. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma.* 51: 2181–2187, 2010.
  118. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 26: 2317–3225, 2012.
  119. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica.* 92: 1415–1418, 2007.
  120. Girnius S, Seldin DC, Skinner M, et al. Short and long-term outcome of treatment with high-dose melphalan and stem cell transplantation for multiple myeloma-associated AL amyloidosis. *Ann Hematol.* 89: 579–584, 2010.
  121. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 140: 85–93, 2004.
  122. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 140: 365–377, 2008.
  123. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 90: 1054–1081, 2015.
  124. Tsukada N, Ikeda M, Shingaki S, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis: a single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol.* 103: 299–305, 2016.
  125. Hayashi T, Ikeda H, Igarashi T, et al. Autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: adjustment of melphalan dose by factors including BNP. *Int J Hematol.* 100: 554–558, 2014.

126. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 33: 381–388, 2004.
127. Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br J Haematol.* 127: 543–551, 2004.
128. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 12: 2, 2014.
129. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol.* 91: 984–988, 2016.
130. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant.* 48: 1302–1307, 2013.
131. Saba N, Sutton D, Ross H, et al. High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 24: 853–855, 1999.
132. Dhakal B, Strouse C, D'Souza A, et al. Plerixafor and abbreviated-course granulocyte colony-stimulating factor for mobilizing hematopoietic progenitor cells in light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20: 1926–1931, 2014.
133. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Leuk Lymphoma.* 49: 36–41, 2008.
134. Jimenez-Zepeda VH, Franke N, Reece DE, et al. Autologous stem cell transplant is an effective therapy for carefully selected patients with AL amyloidosis: experience of a single institution. *Br J Haematol.* 164: 722–728, 2014.
135. Girnius S, Seldin DC, Meier-Ewert HK, et al. Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Bone Marrow Transplant.* 49: 434–439, 2014.
136. Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 139: 224–233, 2007.
137. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 27: 823–828, 2013.
138. Santhorawala V, Wright DG, Quillen K, et al. Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 40: 557–562, 2007.
139. Warsame R, Bang SM, Kumar SK, et al. Outcomes and treatments of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis who progress or relapse postautologous stem cell transplant. *Eur J Haematol.* 92: 485–490, 2014.
140. Leung N, Leung TR, Cha SS, et al. Excessive fluid accumulation during stem cell mobilization: a novel prognostic factor of first-year survival after stem cell transplantation in AL amyloidosis patients. *Blood.* 106: 3353–3357, 2005.
141. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. High incidence of gastrointestinal tract bleeding after

- autologous stem cell transplant for primary systemic amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 28: 381–385, 2001.
142. Hoshino Y, Hatake K, Muroi K, et al. Bleeding tendency caused by the deposit of amyloid substance in the perivascular region. *Intern Med.* 32: 879–881, 1993.
143. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology.* 34: 712–720, 1984.
144. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 59: 311–322, 1980.
145. 高月清. 多発神経炎, 内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia (高月病). *日本内科学会雑誌.* 84: 1117–1121, 1995.
146. 中世古知昭. 全身性アミロイドーシスと POEMS 症候群の治療. *臨床血液.* 52: 1496–1506, 2011.
147. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane database of systematic reviews.* 6: CD006828, 2012.
148. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 92: 814–829, 2017.
149. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood.* 120: 56–62, 2012.
150. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow–Fukase syndrome. *Muscle Nerve.* 23: 1051–1056, 2000.
151. Dispenzieri A, Moreno–Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood.* 104: 3400–3407, 2004.
152. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev.* 21: 285–299, 2007.
153. Cook G, Iacobelli S, van Biezen A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder sub-committee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica.* 102: 160–167, 2017.
154. Kawajiri–Manako C, Sakaida E, Ohwada C, et al. The efficacy and long-term outcomes of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome: A nation-wide survey in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Epub Ahead of print.
155. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol.* 80: 397–406, 2008.
156. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 15: 1129–1137, 2016.
157. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79: 1255–1257, 2008.
158. Zagouri F, Kastiris E, Gavriatopoulou M, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: a systematic review and pooled analysis. *Leuk Lymphoma.* 55: 2018–2023, 2014.
159. Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol.* 88: 207–212, 2013.
160. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol.* 179: 748–755, 2017.



161. Li J, Duan MH, Wang C, et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*. 31: 1375–1381, 2017.

# 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 多発性骨髄腫および類縁疾患（第3版）部会

---

- \*\* 角南 一貴（国立病院機構岡山医療センター血液内科）
- \* 石田 禎夫（日本赤十字社医療センター血液内科）
- \* 中世古知昭（国際医療福祉大学医学部血液内科）
- 飯田 真介（名古屋市立大学医学部血液腫瘍内科）
- 尾崎 修治（徳島県立中央病院血液内科）

\*\* 部会長・執筆者 \* 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 多発性骨髄腫および類縁疾患（第3版）

発行日 平成30年9月25日  
発行者 日本造血細胞移植学会

---