

# [ 1 ] 移植前処置

## 1 移植前処置 (山下 卓也) 13

1. 用語について 13
2. 移植前処置の目的 13
- I . 移植前処置の強度 14
  1. 移植前処置強度の選択 14
  2. 移植前処置強度の定義 14
  3. 分類の活用 14
- II . 同種造血幹細胞移植における移植前処置 15
  1. MAC 15
  2. RIC/NMA 18
  3. 再生不良性貧血に対する移植前処置 20
- III . 自家造血幹細胞移植における移植前処置 21
  1. 自家造血幹細胞移植の移植前処置 21
  2. AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置 22
  3. 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置 22
  4. 多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置 23
  5. 移植前処置の具体例 23
- IV . 移植前処置に用いられる薬剤などについて 23
  1. 移植前処置薬の投与量の調節 23
  2. 理想体重の算出 26
  3. 調整理想体重の算出 26
  4. 体表面積の算出 27
  5. 移植前処置に使用する薬剤に関する留意事項 27
- V . 移植前処置の選択 32
  1. 移植前処置の選択に関わる因子 32
  2. 移植前処置強度の選択 33
  3. 小児患者における移植前処置の選択 34

# 移植前処置

(2014年10月)

## はじめに

### 1. 用語について

造血幹細胞移植に先行して実施される一連の化学療法や放射線治療などを「移植前処置」あるいは「移植前治療」と称する。英語ではこれを“conditioning regimen”あるいは“preparative regimen”と表現する。本ガイドラインでは、「移植前処置」、あるいは、“conditioning regimen”と統一して呼称する。

### 2. 移植前処置の目的

自家移植においては、免疫反応による自家造血幹細胞の拒絶を懸念する必要はない。従って、自家移植の移植前処置は、骨髄の最大耐用量を超える大量化学療法を用いて、腫瘍細胞をできる限り根絶させることを目的とする。

一方、同種移植における移植前処置の目的は、以下の3点である<sup>1)</sup>。

- 患者の免疫を適切に抑制し、移植片の拒絶を予防すること（免疫抑制効果）
- 患者の体内に残存する腫瘍細胞をできるだけ減少させること（抗腫瘍効果）
- 患者の骨髄内において移植片の生着を得るために患者自身の造血機能を廃絶させること

上記の目的を達成するために、従来の移植前処置は、大量化学療法や全身放射線照射（total body irradiation：TBI）で構成されていた。抗腫瘍薬の投与量は非血液毒性によって規定される最大耐用量に迫り、放射線治療は致死量に近い照射量となるため、移植前処置関連毒性に起因する合併症は、移植関連死亡の主たる原因の1つとなっていた。しかし、近年、移植片の生着には患者の造血機能を廃絶させることは必ずしも必要ではないこと、また、ドナー由来細胞の患者の腫瘍細胞に対する免疫反応（移植片対腫瘍効果：graft-versus-tumor〔GVT〕 effects）が同種造血幹細胞移植における抗腫瘍効果に寄与することが示され、治療関連毒性の減弱を目指した新たな移植前処置の開発が進められた。

## 1 . 移植前処置

### I . 移植前処置の強度

#### 1 . 移植前処置強度の選択

現在汎用されている移植前処置の治療強度や治療関連毒性は極めて多彩である。移植前処置強度の適切な選択に当たっては、原疾患の種類やその病勢および病期、患者の年齢や幹細胞源の種類、併存症の状態などを詳細に検討したうえで、総合的に判断する必要がある。

#### 2 . 移植前処置強度の定義

造血幹細胞移植領域における移植前処置強度の分類に関する統一された見解は存在しない。本ガイドラインでは、Center for International Blood and Marrow Transplant Research(CIBMTR)におけるReduced-Intensity Conditioning Regimen Workshopより提示された分類を示す<sup>2, 3)</sup>。

移植前処置を、骨髄破壊的前処置(myeloablative conditioning:MAC)、強度減弱前処置(reduced-intensity conditioning:RIC)、骨髄非破壊的前処置(nonmyeloablative conditioning:NMA)に分類し、下記の通り定義する。

- MAC：単剤または複数の薬剤，あるいはTBIを含む移植前処置であり，骨髄を破壊して深い汎血球減少をきたす。汎血球減少は不可逆的であり，幹細胞の輸注なしに造血は回復しない。
- RIC：MACにもNMAにも分類されない移植前処置である。不可逆的ではないが，深い汎血球減少をきたし，造血の回復には通常幹細胞の輸注を必要とする。
- NMA：投与後の血球減少は，著明なリンパ球減少を伴うものの軽度であり，幹細胞輸注なしに自己造血は回復しうる。

前処置強度分類における薬物投与量の基準を表1に示す。

#### 3 . 分類の活用

上述の通り，移植前処置強度分類に関する統一した基準はない。従って，造血幹細胞移植の臨床や研究において移植前処置強度を分類する際には，いずれの基準を用いるのかを明示する必要がある。

移植登録一元管理プログラム(TRUMP)への症例登録の際にも，どの基準を用いて移植前処置強度を分類するかを意識すべきである。

表1 移植前処置の強度分類

骨髄破壊の前処置 MAC	強度減弱前処置 RIC	骨髄非破壊的前処置 NMA
TBI 5 Gy * 8 Gy **	TBI < 5 Gy * < 8 Gy **	TBI( 2 Gy ) ± FLU/CLA <sup>4)</sup> FLU + CY ± ATG <sup>5)</sup> FLU + CA + IDR <sup>6)</sup>
poBU > 8 mg/kg	poBU 8 mg/kg	CLA + CA TLI + ATG <sup>7)</sup>
ivBU > 6.4 mg/kg	ivBU 6.4 mg/kg	
MEL > 140 mg/m <sup>2</sup>	MEL 140 mg/m <sup>2</sup>	

TBI：全身放射線照射，poBU：ブスルファン（経口製剤），ivBU：ブスルファン（静注製剤），MEL：メルファラン，FLU：フルダラピン，CLA：クラドリピン，CY：シクロホスファミド，ATG：抗ヒト胸腺細胞グロブリン，CA：シタラピン，IDR：イダルピシン，TLI：全身リンパ節照射

\*単回照射

\*\*分割照射

MAC と RIC の境界は，文献によって異なることがある。例えば，RIC の定義として「TBI 5 Gy \*， 8 Gy \*\*」，あるいは「MEL < 140 mg/m<sup>2</sup>」と記載されている場合がある。（文献2，3より引用改変）

## II . 同種造血幹細胞移植における移植前処置

### 1 . MAC

同種造血幹細胞移植における MAC は，TBI を含む前処置と大量化学療法を主体とする前処置に大別される。

#### 1 )TBI を含む前処置

血液悪性疾患に対する造血幹細胞移植において，高用量の TBI は移植前処置に汎用されている。放射線照射は優れた免疫抑制効果を有するとともに，多くの血液悪性疾患に対して抗腫瘍効果を有している。また，放射線照射は，抗腫瘍薬が到達しにくい中枢神経や精巣，皮膚に存在する腫瘍細胞に対しても抗腫瘍効果を発揮する。前述の骨髄前処置強度の分類に基づけば，単回照射にて 5 Gy 以上，分割照射にて 8 Gy 以上の TBI を用いた前処置を MAC と分類する。日常診療では，MAC としての TBI は，通常，10 ～ 13.2 Gy の分割照射が用いられる。TBI における放射線照射は 4 ～ 6 回に分割されることが多い。

#### ① CY + TBI<sup>8-12)</sup>

シクロホスファミド（エンドキサン<sup>®</sup>）(cyclophosphamide:CY) は MAC において TBI

## 1. 移植前処置

の併用薬として最も汎用されている。CY (60 mg/kg/day × 2 days) + TBI (2 Gy × 2/day × 3 days)が標準的な投与方法である。CY と TBI の投与順は、施設の状況によって前後しても良い。CY を TBI に先行させた場合、その逆の場合に比して grade II ~ IV の急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) の発症が有意に低下することを示した後方視的研究がある<sup>13)</sup>。MAC において、CY に加えて TBI に併用する薬剤として、シタラビン (キロサイド®) (cytarabine: CA)<sup>14)</sup>、エトポシド (ベプシド®) (etoposide: ETP)<sup>15)</sup>、ブスルファン (ブスルフェクス®) (busulfan: BU)<sup>16)</sup>などが挙げられる。

### ② CA + CY + TBI<sup>17,18)</sup>

難治性白血病に対する同種造血幹細胞移植において、従来よりも抗腫瘍効果を強化した CA (8 g/m<sup>2</sup>) + CY + TBI が用いられることがある。

骨髄系腫瘍に対して、化学療法に対する治療感受性を高めるために、CA に顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) を併用する CA + G-CSF + CY + TBI が用いられることがある<sup>19, 20)</sup>。

### ③ ETP + CY + TBI

高リスクあるいは進行期の血液悪性疾患に対する MAC として、ETP (60 mg/kg) + CY + TBI が開発された<sup>21)</sup>。移植前処置関連毒性を軽減するため、ETP を減量した MAC である ETP (15 mg/kg/day × 2days) + CY + TBI は、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) に対する MAC として良好な成績が報告されている<sup>22)</sup>。

## 2) 大量化学療法を主体とする前処置

高用量の TBI による有害事象を回避したい場合や、放射線治療の既往を有する患者に対する移植においては、TBI を用いない移植前処置が望ましい場合がある。特に ALL 以外の小児例では、TBI 実施後の成長障害を回避するために、非照射レジメンが好まれる傾向にある。アルキル化剤は移植前処置薬として汎用されている。アルキル化剤の用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) は骨髄毒性であることから、移植前処置薬として大量投与が可能であり、非分裂期の腫瘍細胞に対しても効果を示す。

### ① BU + CY

BU はアルキル化剤として、種々の血液悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を有しており、移植前処置薬として適している。しかし、BU はリンパ球に対する効果が限定的であるため、移植前処置においては免疫抑制効果を有する薬剤との併用が必要となる。

BU + CY は両薬剤の特性を活かした MAC として開発された。当初は、CY の投与量は 200 mg/kg であったが<sup>23)</sup>、後に有害事象を軽減するために 120 mg/kg に修正された<sup>24)</sup>。

BU は当初、経口製剤 (マブリン®) (poBU) として提供された。消化管からの吸収効率に個体差があり<sup>25)</sup>、患者間の体内薬物動態のばらつきが再発や生着不全、治療関連毒性に

関与することが知られていた<sup>25~28)</sup>。わが国では、2006年からBUの静注製剤(ブスルフェクス<sup>®</sup>) (ivBU)が上市され、体内薬物動態が安定化し、多くの症例で血中濃度を有効安全域に保つことが可能となった<sup>29)</sup>。現在では、ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) + CY (60 mg/kg/day × 2 days)が標準的なMACとして汎用されている。

BUとCYを用いた移植前処置に伴う重篤な合併症の1つである類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome : SOS)は、主としてCYおよびその代謝産物の肝毒性に起因するものである<sup>30)</sup>。BUはCYの代謝に影響することが知られており、BUとCYの投与間隔が短い場合には、治療関連毒性が増加するとする報告がある<sup>31)</sup>。BU + CY実施時には、BU投与終了後24時間以上経過した後にCYを投与することにより、本治療法の安全性をより高める可能性があるかもしれない。

また、BU + CY実施時にCYをBUに先行して投与することによって、SOSや治療関連死亡が低下するとの報告もある<sup>32, 33)</sup>。

## ② FLU + BU4

CYは肝毒性や心毒性を有し、重篤な有害事象をきたす可能性のある薬剤である。その毒性を回避するために、CYをフルダラビン(フルダラ<sup>®</sup>) (fludarabine : FLU)に置換する移植前処置が開発された。FLUは免疫抑制効果を有し、アルキル化剤との相乗効果を有している。MACとしてのFLU (25 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 ~ 6 days) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days)を本ガイドラインではFLU + BU4と表記する。骨髄系腫瘍に対するFLU + BU4を用いた同種造血幹細胞移植の治療関連毒性は軽度であることが報告された<sup>34, 35)</sup>。FLU + BU4とBU + CYを比較する無作為化比較試験において、FLU + BU4群の生存率が劣るとの報告があるが<sup>36)</sup>、両者の治療成績がほぼ同等であることを示す前方視的試験も存在する<sup>37)</sup>。日常診療においては、FLU + BU4はMACとして既に汎用されている。

## ③ BU + MEL/FLU + MEL

アルキル化剤であるメルファラン(アルケラン<sup>®</sup>) (melphalan : MEL)も移植前処置薬として頻用されている。ivBU (12.8 mg/kg) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>)の有用性を報告している研究がある<sup>38, 39)</sup>。FLU (125 ~ 180 mg/m<sup>2</sup>) + MEL (140 ~ 180 mg/m<sup>2</sup>)は移植前処置として日常診療において汎用されている<sup>40~43)</sup>。前述の移植前処置強度の分類に基づけば、MEL > 140 mg/m<sup>2</sup>の場合はMACに分類され、FLU + MEL180などと表記する。

## 3) TBIを含むMACと大量化学療法主体のMACの比較

CY + TBIに代表されるTBIを含むMACと、BU + CYに代表される大量化学療法主体のMACを比較する臨床試験が実施されている。

骨髄系造血器悪性腫瘍を対象として1990年代前半に実施された複数の無作為化比較試験 randomized controlled trial (RCT)の結果に基づき、CY + TBIはpoBU + CYに比

## 1 . 移植前処置

して同等、あるいは、より優れていると考えられてきた<sup>44,45)</sup>。しかしながら、これらは poBU を用いた結果であることに留意する必要がある。近年発表された ivBU を用いた ivBU + CY と CY + TBI を比較する臨床試験においては、従前の RCT の結果と異なり、ivBU + CY が CY + TBI と比較してほぼ同等あるいはより優れているという結果が得られた<sup>37, 46, 47)</sup>。その一因として、ivBU の導入によって体内薬物動態が安定化し、移植成績が改善されたことが挙げられる。一方、これら 3 つの研究は、いずれも後方視的研究か前方視的コホート研究であり、研究の限界を認識したうえでその結果を解釈する必要がある。

一方、ALL に対する同種造血幹細胞移植における BU + CY と CY + TBI を比較する後方視的試験においては、CY + TBI が BU + CY に比して優れている可能性が示されている<sup>48, 49)</sup>。

MAC における治療法の選択に際しては、原疾患や移植時病期、合併症の種類などを考慮すべきである。また、移植実施施設における放射線照射に関わる人的および機器的資源の状況も移植前処置選択の要因となる。

## 2 . RIC/NMA

血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植において、ドナーの免疫担当細胞によって発現される GVT 効果は重要な役割を果たす<sup>50)</sup>。GVT 効果によって腫瘍細胞を根絶できる可能性があり、GVT 効果の発現にはドナーの免疫担当細胞の生着が必要であることから、移植前処置の免疫抑制効果を保持しつつ抗腫瘍効果が減弱することを許容しながら前処置関連毒性を軽減することを目指した NMA や RIC が開発された<sup>51~55)</sup>。

従来の MAC を用いた移植を「骨髄破壊的移植」あるいは「フル移植」と称するのに対して、NMA や RIC を用いた移植は「骨髄非破壊的移植」あるいは「ミニ移植」と称される。本ガイドラインでは、「骨髄破壊的移植 / フル移植」に対する「骨髄非破壊的移植 / ミニ移植」に用いられる移植前処置 (RIC/NMA) を「骨髄非破壊的移植前処置」と呼称する。

以下において、代表的と考えられる RIC/NMA を列挙する。これらの移植前処置を相互に比較した前方視的試験は存在せず、RIC/NMA の有効性の根拠となるエビデンスは未だ十分に確立されていないが、日常診療においては、既に高齢者や併存症を有する患者に対する「骨髄非破壊的移植前処置」を用いた同種造血幹細胞移植が広く実施されている。

### 1 ) RIC

「骨髄非破壊的移植前処置」の開発に関する初期の研究において、プリンアナログを用いた移植前処置の有効性が示された<sup>56)</sup>。以後、プリンアナログ系の抗腫瘍薬である FLU とアルキル化剤を併用した前処置の開発が進み、現在では RIC として広く用いられている。

FLU とアルキル化剤によって構成される RIC においては、原疾患、移植時病期、幹細

胞源、移植時併存症などを考慮して、低用量(≦ 4 Gy)の TBI や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) を併用することがある。

#### ① FLU + MEL

Giralt らは FLU (125 mg/m<sup>2</sup>) + MEL (100 ~ 140 mg/m<sup>2</sup>) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した<sup>57)</sup>。その後、他施設からも同様の成績が報告された<sup>58)</sup>。

現在わが国では、FLU (25 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 ~ 6 days) + MEL (40 ~ 70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) が汎用されており、FLU + MEL80 あるいは FLU + MEL140 と表記している。

#### ② FLU + BU2

Slavin らは FLU (180 mg/m<sup>2</sup>) + poBU (8 mg/kg) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した<sup>59)</sup>。続いて、他の研究者から骨髄性腫瘍に対する治療成績が報告された<sup>60)</sup>。

現在わが国では、FLU (25 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 ~ 6 days) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 2 days) が汎用されており、FLU + BU2 と表記する。

#### ③ FLU + CY

Childs らは FLU (125 mg/m<sup>2</sup>) + CY (120 mg/kg) を移植前処置とする同種末梢血幹細胞移植において、FLU + CY の免疫抑制効果による安定した生着の達成とドナー細胞による GVT 効果の発現を示した<sup>61)</sup>。

わが国での実際的な投与法は、FLU (25 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 ~ 6 days) + CY (60 mg/kg/day × 2 days) をはじめとして、様々な投与量が報告されている。FLU + CY は優れた免疫抑制効果にて移植片の生着を担保するが、一方で抗腫瘍効果は FLU + MEL, FLU + BU に比して弱いと考えられている。

#### ④ RIC としての FLU + MEL (100 ~ 140) と FLU + BU2 の比較

Shimoni らは、造血器悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植において、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 2 days) (FB) (n = 72) と FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + MEL (50 ~ 70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) (FM) (n = 79) を後方視的に比較した<sup>62)</sup>。非再発死亡率は FB 群が 16%, FM 群が 40% と有意差を認めた (p = 0.003)。全生存率は両者に差を認めなかったが、移植時寛解であった症例で比較すると、FB 群が FM 群に比して有意に生存率が良好であった (72% vs 36%, p = 0.03)。ただし、これは後方視的研究の結果であり、FLU + BU と FLU + MEL の特性については更なる検討が必要である。

## 2 ) NMA

わが国では、NMA を用いた同種造血幹細胞移植は比較的少数であると考えられる。以下に代表的な NMA を挙げる。

## 1. 移植前処置

### ① TBI( 2 Gy)

McSweeney らは、移植前処置として低用量( 2 Gy) の TBI を実施し、移植後にシクロスポリン(サンディミュン®)(cyclosporine : CSP) とミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)(mycophenolate mofetil : MMF) を併用した HLA 適合同胞ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の治療成績を報告した<sup>63)</sup>。半数以上の患者が外来にて診療可能であった。

### ② FLU + TBI( 2 Gy)

Niederwieser らは、移植片の生着を担保するために TBI ( 2 Gy) に FLU (90 mg/m<sup>2</sup>) を加えた NMA を用いた非血縁者間同種造血幹細胞移植の治療成績を報告した<sup>64)</sup>。評価可能症例のうち 88% で安定したドナー細胞の生着が得られた。

### ③ TLI + ATG

Lowsky らは、全身リンパ節照射 (total lymphoid irradiation : TLI) (0.8 Gy/dose × 10 doses, day - 11 ~ - 1) + ATG (1.5 mg/kg/day × 5 days, day - 11 ~ - 7) を用いる NMA を開発した<sup>7)</sup>。この移植前処置は、患者の natural killer T (NKT) 細胞を維持しつつ T 細胞を抑制することを目指している。NKT 細胞は移植後に GVT 効果に影響を与えずに GVHD を制御する。本研究においては、TLI + ATG を用いた同種末梢血幹細胞移植における急性 GVHD の発症頻度は低く抑えられ、GVT 効果による原疾患の制御が認められている。

## 3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

再生不良性貧血 (aplastic anemia : AA) は非腫瘍性疾患であり、AA に対する移植前処置の目的は、患者の免疫機能を抑制して移植片の生着を担保することである。

### 1) CY + TLI

AA に対する移植前処置として、従来 CY 単剤が用いられていたが、頻回の輸血歴を有する症例において高頻度で生着不全が認められていた。Ramsay らは、CY (50 mg/kg/day × 4 days, day - 6 ~ - 3) + TLI (7.5 Gy, day - 1) を用いた移植前処置によって、輸血歴を有する AA 患者に対する同種骨髄移植の生着の改善と移植成績の向上を報告した<sup>65)</sup>。生着不全のハイリスク症例に対して、CY + TLI (5 Gy) に TBI 5 Gy を加えることもある。一方、CY + TLI を用いた同種造血幹細胞移植においては、患者年齢が上がると GVHD の発症頻度が増加する<sup>65)</sup>。また、AA に対する同種造血幹細胞移植において、移植前処置での放射線の使用が二次性腫瘍の発症に関わると報告されている<sup>66)</sup>。高用量の CY を投与する際には臓器毒性に十分に留意する必要がある。CY 投与量が体表面積換算で 1.55 g/m<sup>2</sup>/day を超えた場合には心毒性の頻度が増加するとする報告がある<sup>67)</sup>。

## 2 )CY + ATG

Storb らは、CY (50 mg/kg/day × 4 days) + horse ATG (30 mg/kg/day × 3 days) を用いた移植前処置による HLA 適合血縁者間同種骨髄移植において、生着不全を 4% に抑え、全生存率は 88% に達した<sup>68)</sup>。また、Kröger らは CY (50 mg/kg/day × 4 days) + rabbit ATG-Fresenius(ゼットプリン<sup>®</sup>)(30 mg/kg/day × 3 or 4 days)を用いた HLA 適合血縁者間同種骨髄移植において、生着不全は 5%，10 年全生存率は 86% と報告した<sup>69)</sup>。非血縁者間移植においては生着不全が増加するため、TBI 2 Gy の併用が有効である<sup>70)</sup>。

わが国においては、保険適応の制約により CY (50 mg/kg/day × 4 days) + rabbit ATG-G(サイモグロブリン<sup>®</sup>)(2.5 mg/kg/day × 4 days) が使用可能である。生着不全の回避の目的で低用量の TBI や TLI を併用することもある。但し、至適な ATG の投与量や TBI, TLI の照射量に関する定見はない。日常診療においては、ATG 投与量は上記に比してより少ない量が用いられることが多い。また、高用量の CY 投与については、前項で記載の通りである。

## 3 )FLU + CY + ATG

CY の総投与量が 180 mg/kg を超えると心毒性の頻度が高くなる<sup>71)</sup>。そこで、CY を減量した移植前処置が開発されている。Bacigalupo らは、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day - 6 ~ - 3) + CY (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day - 6 ~ - 3) + rabbit ATG-G (3.75 mg/kg/day × 4 days, day - 6 ~ - 3) を用いた同種造血幹細胞移植にて 2 年生存率 73% であり、患者年齢が 15 歳以上であることが生着不全の危険因子であると報告した<sup>72)</sup>。2 Gy の TBI の追加により生着不全が減少し、治療成績が向上している。

わが国では、FLU (25 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days) + CY (750 mg/m<sup>2</sup>/day or 25 mg/kg/day × 4 days) + rabbit ATG-G が移植前処置として実施可能である。生着不全のリスクが高い症例に対しては、これに低用量の TBI や TLI を併用する。至適な rabbit ATG-G の投与量や TBI, TLI の照射量については臨床試験による検討が必要である。

# Ⅲ . 自家造血幹細胞移植における移植前処置

## 1 . 自家造血幹細胞移植の移植前処置

造血器悪性腫瘍に対する自家造血幹細胞移植の適応は、疾患や病期によって規定される。自家造血幹細胞移植の移植前処置としては、同種移植の前処置である CY + TBI や BU + CY が流用されることも多い。以下に、自家造血幹細胞移植の移植前処置として頻用されているものを疾患別に概説する。

## 1 . 移植前処置

## 2 . AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置

### 1 )BU + ETP + CA

Gondo らは、AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として poBU (4 mg/kg/day × 4 days, day - 8 ~ - 5) + ETP (20 mg/kg/day × 2 days, day - 4 ~ - 3) + CA (3 g/m<sup>2</sup> × 2/day × 2 days, day - 3 ~ - 2) を報告した<sup>73)</sup>。また、Eto らはこの移植前処置に CA (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 7 days, day - 12 ~ - 6) を併用し、更に白血病細胞の CA への治療感受性を増強させるために G-CSF (5 μg/kg/day, day - 14 ~ - 8 ; 10 μg/kg/day, day - 7 ~ - 6 ; 20 μg/kg/day, day - 5 ~ - 4) を投与した<sup>74)</sup>。第1寛解期の AML 81 例に対する自家移植の治療成績として、5 年全生存率 66.4% と報告している。

### 2 )BU + MEL

BU + MEL は古くから AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として開発されていた<sup>75)</sup>。特に、小児の AML に対する移植前処置として研究が進められていた<sup>76, 77)</sup>。Lemoli らの後方視的検討によれば、poBU (4 mg/kg/day × 4 days) or ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day) を用いた AML に対する自家造血幹細胞移植の 8 年全生存率は 62% と良好であった<sup>78)</sup>。

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) の第2寛解期で分子遺伝学的寛解が得られた場合には、自家末梢血幹細胞移植は有力な治療法である<sup>79, 80)</sup>。Yanada らは、分子遺伝学的に残存病変を認めない末梢血幹細胞を採取できた 23 名の第2寛解期の APL 患者に対して、poBU (4 mg/kg/day × 3 days, day - 6 ~ - 4) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day - 3 ~ - 2) を用いた自家造血幹細胞移植を実施し、良好な結果を報告している<sup>81)</sup>。

## 3 . 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置

### 1 )MCNU + ETP + CA + MEL (MEAM)

悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植の前処置として、欧米では Carmustine (BCNU) + ETP + CA + MEL (BEAM) が汎用されている<sup>82)</sup>。わが国では BCNU は未承認薬であり上市されていないため、BCNU をラニムスチン (MCNU) (サイメリン®) に置換した MCNU (300 mg/m<sup>2</sup>/day, day - 6) + ETP (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day - 5 ~ - 2) + CA (2 g/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day - 3 ~ - 2) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day - 1) が用いられている<sup>83)</sup>。

### 2 )MCNU + CBDCA + ETP + CY (MCEC)

Numata らは、悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MCNU

(200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day - 8, - 3) + カルボプラチン (CBDCA) (パラプラチン<sup>®</sup>) (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day - 7 ~ - 4) + ETP (500 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day - 6 ~ - 4) + CY (50 mg/kg/day × 2 days, day - 3 ~ - 2) を報告している<sup>84)</sup>。現在、広く用いられている前処置である。

### 3 ) MEL + CY + ETP + DEX (LEED)

Ogura らは、再発難治性の悪性リンパ腫に対する新規救援療法における自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MEL (130 mg/m<sup>2</sup>/day, day - 1) + CY (60 mg/kg/day × 2 days, day - 4, - 3) + ETP (500 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day - 4 ~ - 2) + デキサメタゾン (DEX) (デカドロン<sup>®</sup>) (40 mg/body/day × 4 days, day - 4 ~ - 1) を開発した<sup>85)</sup>。従来の移植前処置に比して安全性が向上すると期待されている。

## 4 . 多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置

### 1 ) MEL200

多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として、MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day - 2) + TBI (2 Gy/day × 4 days, day - 6 ~ - 3) (MEL140) と MEL (200 mg/m<sup>2</sup>/day, day - 2) (MEL200) の無作為化比較試験が実施された<sup>86)</sup>。無イベント生存率は両者に差を認めず、45 カ月時点の全生存率は MEL200 群が MEL140 群に比して有意に良好であり、MEL200 が多発性骨髄腫に対する自家移植の標準的前処置と位置づけられた。

現在のわが国においては、MEL は 100 mg/m<sup>2</sup>/day を 2 日間 (day - 3, - 2) に分けて投与されることが多い。

## 5 . 移植前処置の具体例

移植前処置の具体的な投与スケジュールの例を表 2 に示す。

## IV . 移植前処置に用いられる薬剤などについて

### 1 . 移植前処置薬の投与量の調節

2012 年に米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) より発表された「肥満の成人がん患者に対する化学療法薬の適正投与量に関する臨床診療ガイドライン」によれば、肥満患者への適正投与量の算出に当たっては、理想体重や推定体重ではなく実体重を用いることが推奨されている<sup>87)</sup>。しかしながら、本ガイドラインには、造血幹細胞移植前の大量化学療法 (移植前処置) にて用いられる薬剤の扱いについての言及は

1. 移植前処置

表 2-1 移植前処置のスケジュール

	- 9	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	文献
骨髄破壊の前処置 (MAC)										移植	
CY + TBI CY 60 mg/kg/day TBI 4 Gy/2fr/day											12)
CA + CY + TBI CA 2 g/m <sup>2</sup> × 1 ~ 2/day CY 60 mg/kg/day TBI 6 Gy/2fr/day											17)
CA + CY + TBI CA 2 g/m <sup>2</sup> × 2/day CY 60 mg/kg/day TBI 4 Gy/2fr/day											18)
ETP + CY + TBI ETP 15 mg/kg/day CY 60 mg/kg/day TBI 4 Gy/2fr/day											22)
BU + CY ivBU 3.2 mg/kg/day CY 60 mg/kg/day											29)
FLU + BU4 FLU 30 mg/m <sup>2</sup> /day ivBU 3.2 mg/kg/day											35)

薬剤や放射線の順序，投与量などは異なる場合もある。

放射線，ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

表 2-2 移植前処置のスケジュール

	- 9	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	文献
強度減弱前処置 (RIC)										移植	
FLU + BU2 FLU 30 mg/m <sup>2</sup> /day ivBU 3.2 mg/kg/day											59)
FLU + MEL80 FLU 25 mg/m <sup>2</sup> /day MEL 40 mg/m <sup>2</sup> /day											57)
FLU + CY FLU 25 mg/m <sup>2</sup> /day CY 60 mg/kg/day											61)
骨髄非破壊的前処置 (NMA)											
FLU + TBI FLU 30 mg/m <sup>2</sup> /day TBI 2 Gy/day											64)

薬剤や放射線の順序，投与量などは異なる場合もある。

放射線，ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

表 2-3 移植前処置のスケジュール

	- 9	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	文献
再生不良性貧血の移植前処置										移植	
CY + TLI CY 50 mg/kg/day TLI 7.5 Gy											65)
CY + ATG CY 50 mg/kg/day ATG 2.5 mg/kg/day											69)
FLU + CY + ATG FLU 25 mg/m <sup>2</sup> /day CY 25 mg/kg/day ATG 2.5 mg/kg/day											72)

薬剤や放射線の順序，投与量などは異なる場合もある。

放射線，ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

表 2-4 移植前処置のスケジュール

	- 9	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	文献
自家移植の移植前処置										移植	
BU + ETP + CA poBU 4 mg/kg/day ETP 20 mg/kg/day CA 3 g/m <sup>2</sup> × 2/day											73)
BU + MEL poBU 4 mg/kg/day MEL 70 mg/m <sup>2</sup> /day											81)
MEAM MCNU 300 mg/m <sup>2</sup> /day ETP 200 mg/m <sup>2</sup> /day CA 2 g/m <sup>2</sup> × 2/day MEL 140 mg/m <sup>2</sup> /day											83)
MCEC MCNU 200 mg/m <sup>2</sup> /day CBDCA 300 mg/m <sup>2</sup> /day ETP 500 mg/m <sup>2</sup> /day CY 50 mg/kg/day											84)
LEED MEL 130 mg/m <sup>2</sup> /day CY 60 mg/kg/day ETP 500 mg/m <sup>2</sup> /day DEX 40 mg/body/day											85)
MEL200 MEL 100 mg/m <sup>2</sup> /day											86)

薬剤や放射線の順序，投与量などは異なる場合もある。

放射線，ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

## 1. 移植前処置

ない。また、移植前処置において、実体重に基づいた化学療法薬の投与が治療成績に与える影響に関するエビデンスも存在しない。さらには、造血細胞移植臨床試験ネットワーク (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network : BMT-CTN) の最新のプロトコルにおいても、移植前処置薬の投与量算出に実体重は用いられていない。

以上から、現時点では、わが国の造血幹細胞移植の臨床において、実体重を基に移植前処置薬の投与量を算出することを支持する根拠は乏しく、従来通りに補正体重に基づいた薬剤投与を実施するのが妥当であると考えられる。

## 2. 理想体重の算出

化学療法薬の適正投与量を算出するための理想体重 (標準体重) (Ideal Body Weight : IBW) (kg) の算出法のいくつかを以下に挙げる。身長 (Height : HT) (cm), 実体重 (Actual Body Weight : ABW) (kg) とする。

- ブローカ式桂変法

$$IBW = 0.9 \times (HT - 100)$$

- Body Mass Index より算出 (20 歳以上)

$$IBW = 22 \times (HT/100)^2$$

- Rohrer 指数より算出 (学童期)

$$IBW = 13 \times (HT/100)^3$$

- BMT-CTN プロトコルより引用

(a) 19 歳以上

$$IBW = 50 + 0.9 \times (HT - 152) \text{ (男性)}$$

$$IBW = 45.5 + 0.9 \times (HT - 152) \text{ (女性)}$$

(b) 1 歳以上 18 歳以下で身長 152 cm 未満

$$IBW = 16.5 \times (HT/100)^2$$

(c) 1 歳以上 18 歳以下で身長 152 cm 以上

$$IBW = 39.0 + \{0.89 \times (HT - 152)\} \text{ (男性)}$$

$$IBW = 42.2 + \{0.89 \times (HT - 152)\} \text{ (女性)}$$

## 3. 調整理想体重の算出

調整理想体重 (Adjusted Ideal Body Weight : AIBW) (kg) の算出法の一例を以下に挙げる。臨床試験プロトコルなどによっては、下記以外の算出法が規定されている場合がある。

- $IBW \geq ABW$  の場合は、ABW を用いて投与量を算出する。

ABW > IBW の場合は、

$$AIBW = IBW + (ABW - IBW) / 3$$

または

$$AIBW = IBW + 0.25 \times (ABW - IBW)$$

を用いて投与量を算出する。

## 4 . 体表面積の算出

体表面積(Body Surface Area:BSA)(m<sup>2</sup>)の算出方法を以下に挙げる。体重をBW(kg)とする。日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group:JCOG)では、従来は藤本式を用いていたが、最近の臨床試験ではDuBois式を用いている。

・藤本式<sup>88)</sup>

$$BSA = (BW)^{0.444} \times (HT)^{0.663} \times 0.008883$$

・DuBois式<sup>89)</sup>

$$BSA = (BW)^{0.425} \times (HT)^{0.725} \times 0.007184$$

・Mosteller式<sup>90)</sup>

$$BSA = \sqrt{(HT \times BW / 3600)}$$

## 5 . 移植前処置に使用する薬剤に関する留意事項

### 1)CY

CY大量投与時には出血性膀胱炎予防に留意する。主たる予防法として大量輸液およびメスナ(ウロミテキサン<sup>®</sup>)(mesna)があり、両者の効果はほぼ同等である<sup>91)</sup>。1日あたりの輸液量は3L/m<sup>2</sup>程度とする。輸液はCY投与の少なくとも4時間前から開始し、投与終了後24時間までは持続する。メスナの投与法は添付文書に準じる。

CYに起因する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone:SIADH)様の病態による低ナトリウム血症の発症が知られている。水分バランスおよび電解質管理に留意する必要がある。

CY大量投与に伴う急性の心合併症が発症することがあり、時として致死的である。不整脈、出血性心筋炎、うっ血性心不全などが認められる<sup>92)</sup>。CY投与中は心電図モニターの装着が望ましい。

CYの代謝産物には肝毒性を有するものがあり、これらの代謝産物がSOSなどの移植後肝合併症の発症に関与することが知られている。CY代謝産物への曝露量と、肝合併症や非再発死亡の増加や生存率の低下には相関がある<sup>93)</sup>。CYに先行してBUを投与した場合、CYの代謝が遅延することが知られており、BU+CYにおいては、BU投与終了後24時

## 1. 移植前処置

間以上経過後に CY を投与すると CY の毒性が軽減される可能性がある。イトラコナゾール（イトリゾール<sup>®</sup>）（itraconazole：ITCZ）は CY の代謝に影響を与えるため、移植前処置中の併用を避ける<sup>94</sup>。

## 2 )BU

BU には poBU と ivBU が存在する。

BU は中等度の催吐性を有しており、移植前処置として poBU を服用している際に嘔吐した場合には、再内服が必要となることがある。再内服に関しては、以下のような異なる規準が存在する。

- poBU 内服後 30 分以内に嘔吐した場合には同量を再内服し、30 分以降に嘔吐した場合には再内服はしない<sup>95</sup>。
- poBU 内服後 30 分以内に嘔吐し、吐物に薬剤が認められる場合には同量を再内服し、それ以外の場合は半量を再内服する<sup>96</sup>。

わが国の添付文書では、ivBU は 1 回 0.8 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注し、6 時間ごとに 1 日 4 回投与すると規定されているが、海外では既に 1 日 1 回投与が認められている。また、小児においては、体重別の投与量が設定されている。

痙攣は BU 大量投与時の重篤な有害事象である。予防を実施しない場合、約 10% の症例で認められるとされている。フェニトイン（アレビアチン<sup>®</sup>）（phenytoin）によって BU による痙攣の発症は 0～5.5% 程度に抑えられると報告されている<sup>97,98</sup>。バルプロ酸ナトリウム（デパケン<sup>®</sup>）（sodium valproate）はわが国では BU による痙攣の予防に用いられているが、予防効果に関するエビデンスに乏しい。レベチラセタム（イーケプラ<sup>®</sup>）（levetiracetam）は最近上市された抗痙攣薬であり、腎排泄で薬物相互作用が少なく、BU による痙攣の予防薬として有望である<sup>99</sup>。

## 3 )CA

移植前処置に用いられる CA 大量投与時の有害事象に留意する必要がある。通常、成人においては、CA 2～3 g/m<sup>2</sup> を 2～4 時間かけて静脈内投与する。投与時間を短縮した場合、血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがある。一方、投与時間を延長した場合、薬剤の曝露時間の増加が毒性の増加につながるおそれがある。CA 症候群は発熱、筋肉痛、皮疹などが投与後 6～12 時間で発症する。副腎皮質ステロイドの予防投与にて対処する。突然の呼吸不全や肺水腫をきたすことがあるので、治療中は厳重な監視が必要である。

角結膜炎は眼痛や流涙、視力障害や羞明をきたす。CA 投与前からの予防的な副腎皮質ステロイド点眼薬の使用が有効である。更に、CA 投与中の生理食塩水による眼球洗浄が角結膜炎の発症予防に有効であるとする報告もある<sup>100</sup>。

#### 4 )ETP

ETP 大量投与時の投与法に注意が必要である。

通常、ETP100 mg あたり 250 mL 以上の生理食塩水などの輸液に混和して点滴静注する。移植前処置における高用量 ETP 投与に伴い、総輸液量が多くなるため、水分管理に注意する必要がある。また、高濃度の希釈液では経時的に結晶が析出するため、薬剤の調整はできるだけ投与の直前に実施することが望ましい。

輸液量の増加を避けるため、ETP を原液のままシリンジポンプを用いて 3 時間かけて持続静注にて投与する方法もある。この場合、生理食塩水 1,000 mL 以上を側管より同時に点滴静注する。点滴用器材の材質によっては、原液あるいは高濃度の ETP との接触が、ルートの破損や可塑剤、フィルターなどの溶出の原因となることがあるため、あらかじめ添付文書などによる確認が必要である。

ETP 投与時や投与後に、発熱や不整脈が認められることがあるので注意する。

#### 5 )MEL

MEL は溶解後に安定性が低下するので、専用溶解液にて調整した後、速やかに静脈内投与する。希釈する場合には 100 mL 以上の生理食塩水を用い、調整から 1.5 時間以内に投与を終了する。

MEL 大量投与による口腔粘膜障害は高頻度に発生する重篤な有害事象である。アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(アズノール®) (sodium guaienate hydrate) による含嗽や、口腔ケアによる保清が口腔粘膜障害の予防に有効であるという報告もある。氷片を用いた口腔内冷却療法が MEL による口腔粘膜障害の予防に有効であるとする報告も多い<sup>101, 102)</sup>。MEL 投与 15 分前から投与中の 15 分および投与後 10 ~ 90 分の計 40 ~ 120 分間にわたり、口腔内に氷片を含有して口腔粘膜を冷却する。

#### 6 )FLU

FLU の主たる代謝産物は腎臓より排泄されるため、腎障害を有する患者においては体内からの排泄が遅延し、骨髄抑制などの有害事象が発現しやすくなる可能性がある。添付文書上は、クレアチニンクリアランス (Ccr) が 30 mL/min 未満の患者に対する投与は禁忌とされている。移植前処置における腎機能低下時の投与量調節法は定まっていない。腎機能による FLU 投与量の調節法のいくつかを表 3 に示す。

#### 7 )ATG

移植前に投与される ATG は、患者の T 細胞を抑制して生着を担保する移植前処置薬としての役割と、ドナーの T 細胞を抑制して同種免疫反応を制御する GVHD 予防薬としての役割を有している。現在、わが国で移植前処置薬としての適応を有している ATG はサイモグロブリン® のみである。

## 1. 移植前処置

**表3** 腎機能障害時の移植前処置におけるフルダラビンの投与量調節

Ccr (mL/min)	70	50	30	10
(1) 添付文書より	10%減量	30%減量	40%減量	禁忌
(2) UpToDate より			25%減量	50%減量
(3) BMT CTN プロトコルより		20%減量		適格基準を満たさず
(4) 臨床試験 プロトコルより		*		規定なし

\* Ccr = 34 ~ 81 (mL/min) (20 ~ 47 mL/min/m<sup>2</sup>)において

$$\text{FLU dose (mg/day)} = 30 \times (0.4 + 0.01 \times \text{Ccr}/1.73) \times \text{BSA}$$

(BSA: 患者体表面積)

移植前処置におけるフルダラビンの腎機能障害時の投与量調節法には定見がなく根拠に乏しいため、日常診療で使用されていると考えられるものを列挙した。

(筆者作成)

ATGが生着不全予防とGVHD予防に対する有効性をいかに発揮するかは、ATGの投与量、投与時期、患者とドナーのHLA適合度、幹細胞源、移植前処置の強度など様々な要因に影響される。

これまでに施行された前方視的研究の結果、移植前処置にて投与したATGは重症急性GVHDの発症リスクを有意に低下させるが、非再発死亡や全生存率の改善には寄与しなかった<sup>103)</sup>。現時点においても、移植前処置にて使用するATGの至適な投与量や投与タイミングは確立しておらず、前方視的研究による治療法の開発が課題である。

ATGはMACおよびRICの様々な移植前処置に併用される。添付文書の用法および用量によれば、2.5 mg/kg/dayを6時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は移植5日前より4日間となっている。実際には、その投与量および投与タイミングは症例によって様々であり、生着担保のための免疫抑制効果を期待するのか、移植後のGVHD予防効果を期待するのかによって、投与日や投与量を変える必要がある。投与時には、輸注関連毒性の予防のため、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬を併用する。

### 8) TBI

TBIは、移植片の生着を担保するための強力な免疫抑制効果と、体内に残存する悪性細胞を根絶する優れた抗腫瘍効果を併せ持ち、移植前処置を構成する重要な要素である。TBIの照射法は、各施設の装置や部屋の条件により異なる。

表4 全身放射線照射の照射法の比較

	Long SAD 法	Sweeping beam 法	寝台移動法
利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特殊な治療装置を必要としない</li> <li>・ 技術的に比較的簡単</li> <li>・ A-P2 門，側方 2 門，A-P/ 側方 4 門照射が可能</li> <li>・ 均等な線量分布が得られる</li> <li>・ 線量率の制御が容易</li> <li>・ 補償が比較的容易</li> <li>・ ビームデータの取得が容易</li> <li>・ <i>In vivo</i> 線量測定が容易</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭い治療室でも可能</li> <li>・ 肺などの補償が容易</li> <li>・ 位置決めが容易</li> <li>・ 患者の体位に無理がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭い治療室でも可能</li> <li>・ 肺などの補償が容易</li> <li>・ 位置決めが容易</li> <li>・ 患者の体位に無理がない</li> <li>・ A-P/P-A 方向の照射が可能</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療室の制約を受ける</li> <li>・ 補償フィルタを置く位置が幾何学的な補償制度に関係する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ハード，ソフトの改造が必要</li> <li>・ 線量率制御が困難</li> <li>・ 架台回転角ごとの線量補正が必要</li> <li>・ 架台の回転精度，ビームの安定性が問題</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特殊な治療装置と治療台が必要</li> <li>・ 治療台の移動速度の精度と安定性が必要</li> <li>・ 移動範囲に限界がある</li> </ul>

全身放射線照射の照射法は，各施設の状況によって異なるため，自施設の照射法を確認しておく必要がある。

(文献 101 より)

- ・ Long source axis distance (long SAD) 法
- ・ Sweeping beam 法
- ・ 寝台移動法

それぞれの照射法の比較を表 4 に示す<sup>104)</sup>。

MAC における TBI ( $\geq 8$  Gy) では，当初は 1 回照射が行われていたが，分割照射との比較試験によって，分割照射群での再発率が低下し，合併症も減少することが示され，以後分割照射が標準治療となった<sup>105)</sup>。現在の照射スケジュールは，総線量 10 ～ 12 Gy で 1 回照射量が 2 ～ 3 Gy，照射回数が 1 日 1 ～ 2 回とするのが標準的となっている。また，線量率は照射後の間質性肺炎の頻度に関わり，現在は 5 ～ 15 cGy/min で照射されることが多い。肺遮蔽を実施し，肺への照射線量を調節する。腎臓，肝臓，眼球の遮蔽を行う施設もある。若年の女性患者に対して，妊孕性の保護を目指して卵巣遮蔽を行う試みもある。

RIC において併用される TBI は通常 2 ～ 4 Gy であり，その主たる目的は移植片の生着の担保である。低用量であるので臓器遮蔽を行わない場合も多い。TBI の有害事象として，急性期合併症としては悪心嘔吐，下痢，唾液腺炎などがある。晩期合併症として間質性肺炎，白内障，肝機能障害，腎機能障害，発育遅延，二次発がんなどが挙げられる。

## V . 移植前処置の選択

### 1 . 移植前処置の選択に関わる因子

造血幹細胞移植の移植前処置を選択する標準的な方法は存在せず、地域や施設によって、造血幹細胞移植の臨床の実情は極めて多様である。従って、これまでに開発されてきた多数の異なる移植前処置の有効性を相対的に比較することは非常に困難であり、移植前処置を無作為化第Ⅲ相試験で直接的に比較した研究はほとんど存在しない。更に、移植成績には対象となる患者の選択が大きく影響するため、既に実施された第Ⅱ相試験の結果を基に移植前処置の有効性を評価することは非常に困難である。移植前処置の選択は、患者の併存症、原疾患やその状態、ドナーや幹細胞源を考慮した臨床的判断に基づくべきである。

#### 1 )患者の併存症

患者の既存の合併症が移植前処置の選択に影響を与えることがある。重篤な併存症を有する患者や高齢患者においては、MACの適応は乏しい場合が多く、RIC/NMAの採用を検討する。

#### 2 )原疾患

造血器悪性腫瘍や低形成性骨髄疾患の患者に対する移植前処置の主たる目的は、腫瘍細胞あるいは異常造血細胞の根絶である。一方、重症再生不良性貧血やある種の免疫不全状態(例:重症複合型免疫不全症)の患者にとっては、移植前の骨髄細胞の根絶は不要であり、移植前処置の主眼は生着の担保を目指した免疫抑制となる。移植前処置の選択にあたっては、このような目的を考慮する必要がある。加えて、原疾患の遺伝子異常が移植前処置の選択に影響を与えることがある。例えば、Fanconi貧血の患者は、DNA修復障害を有しているため、移植前処置における化学療法や放射線照射の合併症の重篤化や二次がんの発症が問題となる。減量したCY (20～45 mg/kg)と胸腹放射線照射を併用した前処置<sup>106)</sup>やFluを含む前処置<sup>107)</sup>を用いることによる治療成績の改善が報告されている。

RIC/NMAを用いた同種移植においては、移植後のGVT効果によって腫瘍細胞の根絶を目指している。しかし、GVT効果の発現の程度は原疾患の種類によって異なる可能性がある<sup>108)</sup>。

#### 3 )移植時の原疾患の状態

移植時に非寛解状態にある造血器悪性腫瘍患者に対しては、MACがより適切な選択となる。化学療法剤が到達しえない中枢神経系や性腺に存在する腫瘍細胞の根絶を目指す場合には、TBIを含む前処置の採用を検討する。RIC/NMAを用いた同種移植後のGVT効

果の発現は、移植時の腫瘍量や腫瘍の増殖速度によって異なる<sup>104)</sup>。

#### 4) 拒絶の危険性

移植片の拒絶は、HLA 不適合を有する患者や頻回の輸血を受けた患者で起こりやすく、移植片の幹細胞輸注量が少ない場合やT細胞を除去した移植片を用いた場合にそのリスクが増大する。一方、輸注する幹細胞数が多い場合や、骨髄ではなく末梢血幹細胞を用いる場合、移植片に多数のT細胞が含まれる場合には、拒絶は起こりにくいと考えられている。

#### 5) 年齢

MACは若年で全身状態の良好な患者に対して採用されることが多く、RIC/NMAはMACの適応とならない高齢で原疾患が良好に制御されている患者に用いられることが多い。Sorroraらの後方視的研究によれば、患者年齢は、全生存や非再発死亡、再発との間に統計学的に有意な関連を認めなかった<sup>109)</sup>。年齢のみで同種造血幹細胞移植の適応を判断すべきではなく、高齢者や併存症を有する患者に対する同種造血幹細胞移植においては、至適な移植前処置の選択が重要となる。

## 2. 移植前処置強度の選択

### 1) 後方視的検討

RIC/NMAを用いても、血縁および非血縁ドナーからの幹細胞の生着は担保される。RIC/NMAの利点は、非再発死亡を減少し、より多くの患者に対して原疾患の根治が期待できる造血幹細胞移植を提供しうる可能性があることである。複数の後方視的研究によって、RICを用いた同種移植において非再発死亡が減少し、一方で移植後再発の危険性が増加することが示された<sup>110~112)</sup>。この結果は、移植時病期を考慮した場合、極めて妥当なものである。移植時に原疾患の適切な制御が得られなかった症例においては、MACの治療成績が良好であった。一方で、移植時寛解症例においては、MACとRICの再発リスクには差を認めなかった。しかしながら、これらの研究において、RIC群に割り付けられた症例はMAC群に比して高齢で疾患リスクも高く、併存症もより多く有していた。従って、もし、移植後再発リスクの低い患者群を対象にした場合にはRICがMACよりも優位となりうる可能性がある。多くの研究において、移植時病期が移植後の再発リスクの重要な予測因子であることを示している。

### 2) 前方視的研究

Martinoらは、AMLおよびMDSに対するHLA適合同胞間同種末梢血幹細胞移植において、MAC(CY + TBI)(n = 40)とRIC[FLU + BU(10 mg/kg)](n = 47)を比較する前方視的試験を実施した<sup>113)</sup>。50歳以下の症例にMAC、51歳以上の症例にRICを使用した。4年非再発死亡率はMAC群で19%、RIC群で20%であった(p = 0.8)。再発率

## 1. 移植前処置

や全生存率も両者で差を認めなかった。

Bornhauser らは、18 歳以上 60 歳以下の第 1 寛解期の AML 患者に対する同種造血幹細胞移植において、RIC [FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4days) + TBI (8Gy/4fr)] (n = 99) と MAC (CY + TBI) (n = 96) とを比較する前方視的無作為化試験を実施した<sup>114)</sup>。3 年時点での非再発死亡率は RIC 群で 13%、MAC 群で 18%と有意差を認めなかった (hazard ratio 0.62)。再発率、無病生存率、全生存率も両者で差を認めなかった。

但し、上記の試験において RIC に位置づけられていた移植前処置は、本ガイドラインでの定義に基づけば MAC に分類される強度である。

BMT-CTN は、18 歳以上 65 歳以下の AML および MDS 患者に対する同種造血幹細胞移植において、RIC と MAC を比較する第 III 相多施設共同前方視的無作為化試験 (BMT CTN 0901) を実施している。本試験は 2014 年 4 月に新規患者登録が終了している。

## 3. 小児患者における移植前処置の選択

移植前処置に関して、成人と小児の患者における相違が 2 点存在する。一般的に、小児の方が成人よりも治療関連毒性に対する忍容性が高く、より高用量の化学療法薬を投与することができる。一方で、小児患者においては、移植前処置が成長や内分泌の発達に影響を与える。成長遅延や思春期の遅発や未達は、小児移植患者における主要な晩期合併症である。小児科領域において、至適な移植前処置に関する統一された見解はまだない。しかしながら、小児に対する造血幹細胞移植における一般的な方針として、TBI を含んだ移植前処置と化学療法のみでの移植前処置の治療成績はほぼ同等であることから、低年齢児に対する移植においては TBI をできるだけ避けるべきであるとされている。原則的に 2 歳以下の小児に対して TBI は使用しない。一方、2 歳以上の ALL 患者に対しては、CY、ETP あるいは CA に TBI を併用することが多い<sup>115~118)</sup>。

(山下 卓也)

## 文 献

- 1) Gyukocza B, Sandmaier BM : Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation : one size does not fit all. *Blood* 124 : 344-353, 2014.
- 2) Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al : Reduced-intensity conditioning regimen workshop : defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 : 367-369, 2009.
- 3) Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al : Defining the intensity of conditioning regimens : working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 : 1628-1633, 2009.
- 4) Giralt S, Estey E, Albitar M, et al : Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy : harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89 : 4531-4536, 1997.

- 5) Storb R : Nonmyeloablative preparative regimens : how relevant for acute myelogenous leukemia? *Leukemia* **15** : 662-663, 2001.
- 6) Khouri IF, Keating M, Körbling M, et al : Transplant-lite : induction of graft-versus-malignancy using fludarabine based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* **16** : 2817-2824, 1998.
- 7) Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al : Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **353** : 1321-1331, 2005.
- 8) Thomas ED, Clift RA, Hersman J, et al : Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **8** : 817-821, 1982.
- 9) Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, et al : Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* **317** : 1618-1624, 1987.
- 10) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al : Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission : a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* **76** : 1867-1871, 1990.
- 11) Petersen FB, Deeg HJ, Buckner CD, et al : Marrow transplantation following escalating doses of fractionated total body irradiation and cyclophosphamide – a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **23** : 1027-1032, 1992.
- 12) Demirel T, Petersen FB, Appelbaum FR, et al : Allogeneic marrow transplantation following cyclophosphamide and escalating doses of hyperfractionated total body irradiation in patients with advanced lymphoid malignancies : a Phase I / II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32** : 1103-1109, 1995.
- 13) Kato M, Shiozawa R, Koh K, et al : The effect of the order of total body irradiation and chemotherapy on graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol* **36** : e9-e12, 2014.
- 14) Riddell S, Appelbaum FR, Buckner CD, et al : High-dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol* **6** : 576-582, 1988.
- 15) Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. The Stanford experience with high-dose etoposide cytoreductive regimens and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma : preliminary data. *Ann Oncol* **2** : 47-50, 1991.
- 16) Scott B, Deeg HJ, Storer B, et al : Targeted busulfan and cyclophosphamide as compared to busulfan and TBI as preparative regimens for transplantation in patients with advanced MDS or transformation to AML. *Leuk Lymphoma* **45** : 2409-2417, 2004.
- 17) Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, et al : Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **39** : 25-30, 2007.
- 18) Mori T, Aisa Y, Kato J, et al : Safety and efficacy of total body irradiation, cyclophosphamide, and cytarabine as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* **87** : 349-353, 2012.
- 19) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al : Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* **104** : 3813-3820, 2004.
- 20) Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, et al : Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 486-491, 2013.

## 1 . 移植前処置

- 21) Long GD, Amylon MD, Stockeri-Goldstein KE, et al: Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* **3**: 324-330, 1997.
- 22) Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, et al: Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **14**: 568-575, 2008.
- 23) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al: Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* **309**: 1347-1353, 1983.
- 24) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP: Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* **70**: 1382-1388, 1987.
- 25) Grochow LB: Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol* **20**: 18-25, 1993.
- 26) Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al: Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. [Erratum appears in *Bone Marrow Transplant* **18**: 829, 1996.] *Bone Marrow Transplant* **16**: 31-42, 1995.
- 27) Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al: Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* **25**: 55-61, 1989.
- 28) Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, et al: Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* **89**: 3055-3060, 1997.
- 29) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, et al: Busulfex (i.v.BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant* **43**: 611-617, 2009.
- 30) Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, ed. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2009, p1434-1455.
- 31) Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, et al: The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* **25**: 915-924, 2000.
- 32) Méresse V, Hartmann O, Vassal G, et al: Risk factors of hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* **10**: 135-141, 1992.
- 33) Cantoni N, Gerull S, Heim D, et al: Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* **46**: 344-349, 2011.
- 34) Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al: Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* **102**: 820-826, 2003.
- 35) Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, et al: Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant* **40**: 105-110, 2007.
- 36) Lee JH, Joo YD, Kim H, et al: Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol* **31**: 701-709, 2013.
- 37) Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al: Prospective cohort study comparing intravenous

- busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* **122** : 3871-3878, 2013.
- 38) Alegre A, Lamana M, Arranz R, et al : Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* **91** : 380-386, 1995.
  - 39) Vey N, De Prijck B, Faucher C, et al : A pilot study of busulfan and melphalan as preparatory regimen prior to allogeneic bone marrow transplantation in refractory or relapsed hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **18** : 495-499, 1996.
  - 40) Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al : Melphalan and purine analog – containing preparative regimens : reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* **97** : 631-637, 2001.
  - 41) Chunduri S, Dobagai LC, Peace D, et al : Comparable kinetics of myeloablation between fludarabine/full-dose busulfan and fludarabine/melphalan conditioning regimens in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **38** : 477-482, 2006.
  - 42) Stein AS, Palmer JM, O'Donnell MR, et al : Reduced-intensity conditioning followed by peripheral blood stem cell transplantation for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1407-1414, 2009.
  - 43) Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, et al : A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* **22** : 1865-1871, 2011.
  - 44) Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ : Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation : a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* **22** : 439-443, 1998.
  - 45) Socie G, Clift RA, Blaise D, et al : Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia : long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* **98** : 3569-3574, 2001.
  - 46) Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al : Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* **122** : 3863-3870, 2013.
  - 47) Nagler A, Rocha V, Labopin M, et al : Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission : Comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* **31** : 3549-3556, 2013.
  - 48) Kalaycio M, Bolwell B, Rybicki L, et al : BU- vs TBI-based conditioning for adult patients with ALL. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1413-1417, 2011.
  - 49) Eroglu C, Pala C, Kaynar L, et al : Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* **54** : 2474-2479, 2013.
  - 50) Childs R, Srinivasan R. Advances in allogeneic stem cell transplantation : directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J* **8** : 2-11, 2002.
  - 51) Champlin R, Khouri I, Kornblau S, et al : Reinventing bone marrow transplantation : reducing toxicity using nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Curr Opin Oncol* **11** : 87-95, 1999.

## 1 . 移植前処置

- 52) Craddock C : Nonmyeloablative stem cell transplants. *Curr Opin Hematol* **6** : 383-387, 1999.
- 53) Little MT, Storb R : The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : minimizing pain, maximizing gain. *J Clin Invest* **105** : 1679-1681, 2000.
- 54) Barrett J, Childs R : Non-myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol* **111** : 6-17, 2000.
- 55) Carvallo C, Geller N, Kurlander R, et al : Prior chemotherapy and allograft CD34 + dose impact donor engraftment following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with solid tumors. *Blood* **103** : 1560-1563, 2004.
- 56) Giralt S, Estey E, Albitar M, et al : Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy : harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* **89** : 4531-4536, 1997.
- 57) Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al : Melphalan and purine analog-containing preparative regimens : reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* **97** : 631-637, 2001.
- 58) Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, et al : Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* **40** : 843-850, 2007.
- 59) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al : Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic disease. *Blood* **91** : 756-763, 1998.
- 60) Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, et al : A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* **28** : 643-647, 2001.
- 61) Childs R, Clave E, Contentin N, et al : Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation : full donor T-cell chimerism precedes alloimmune response. *Blood* **94** : 3234-3241, 1999.
- 62) Shimoni A, Harden I, Shem-Tov N, et al : Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation : fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia* **21** : 2109-2116, 2007.
- 63) McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al : Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies : replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* **97** : 3390-3400, 2001.
- 64) Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al : Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remission in patients with hematologic diseases. *Blood* **101** : 1620-1629, 2003.
- 65) Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, et al : Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* **62** : 622-626, 1983.
- 66) Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al : Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* **329** : 1152-1157, 1993.
- 67) Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al : Cyclophosphamide cardiotoxicity : an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* **68** : 1114-1118, 1986.
- 68) Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al : Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to con-

- dition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations : the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* **7** : 39-44, 2001.
- 69) Kröger N, Zabelina T, Renges H, et al : Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus anti-thymocyte globulin. *Ann Hematol* **81** : 627-631, 2002.
  - 70) Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al : Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia : minimum dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* **7** : 208-215, 2001.
  - 71) Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al : Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* **141** : 758-763, 1981.
  - 72) Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al : Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia : a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* **36** : 947-950, 2005.
  - 73) Gondo H, Harada M, Miyamoto T, et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* **20** : 821-826, 1997.
  - 74) Eto T, Takase K, Miyamoto T, et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol* **98** : 186-196, 2013.
  - 75) Srivastava A, Bradstock KF, Szer J, et al : Busulfan and melphalan prior to autologous s bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **12** : 323-329, 1993.
  - 76) Martino R, Badell I, Brunet S, et al : High-dose busulfan and melphalan before bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* **16**:209-212, 1995.
  - 77) Matsuzaki A, Eguchi H, Ikuno Y, et al : Treatment of childhood acute myelogenous leukemia with allogeneic and autologous stem cell transplantation during first remission : a report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study group in Japan. *Pediatr Hematol Oncol* **17**:623-634, 2000.
  - 78) Lemoli RM, D'Addio A, Marotta G, et al : BU/melphalan and auto-SCT in AML patients in first CR:a 'Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)' retrospective study. *Bone Marrow Transplant* **45** : 640-646, 2010.
  - 79) 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.
  - 80) Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al : Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* **20** (7) : 1021-1025, 2014.
  - 81) 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.
  - 82) Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al : Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* **350** : 1287-1295, 2004.
  - 83) Takasaki H, Hashimoto C, Fujita A, et al : Upfront autologous stem cell transplantation for untreated high-risk diffuse large B-cell lymphoma in patients up to 60 years of age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **13** : 404-409, 2013.
  - 84) Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, et al : Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma : retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone*

## 1 . 移植前処置

- Marrow Transplant **45** : 311-316, 2010.
- 85) Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al: Pilot phase I / II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol* **77** : 503-511, 2003.
  - 86) 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 Inter-groupe Francophone du Myeloma 9502 randomized trial. *Blood* **99** : 731-735, 2002.
  - 87) Griggs JI, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of clinical oncology clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* **30** : 1553-1561, 2012.
  - 88) 藤本薫喜, 渡辺孟, 坂本淳, ほか: 日本人の体表面積に関する研究 第18篇 三期にまとめた算出式. *日本衛生学会雑誌* **23** (5) : 443-450, 1968.
  - 89) DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* **5** : 303-311, 1989.
  - 90) Mosteller RD: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* **317** : 1098, 1987.
  - 91) Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, et al: Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **9** : 2016-2020, 1991.
  - 92) Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al: Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* **23** : 7685-7696, 2005.
  - 93) McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al: Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **101** : 2043-2048, 2003.
  - 94) Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al: Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* **103** : 1557-1559, 2004.
  - 95) Kami M, Hamaki T, Maruta Y, et al: Limitations of oral busulfan in preparative regimen before hematopoietic stem-cell transplantation. *Haematologica* **87** : ELT10, 2002.
  - 96) Matthews RH, Emami M, Connaghan DG, et al: Home administration of high-dose oral busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **39** : 397-400, 2007.
  - 97) Murphy CP, Harden EA, Thompson JM: Generalized seizures secondary to high-dose busulfan therapy. *Ann Pharmacother* **26** : 30-31, 1992.
  - 98) Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL: Busulphan and phenytoin. *Ann Intern Med* **111** : 1049-1050, 1989.
  - 99) Bubalo JS, Kovascovics TJ, Meyers G, et al. Clonazepam and levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures: a single-center experience [abst.] *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : abst.467, 2008.
  - 100) Mori T, Kato J, Yamane A, et al: Prevention of cytarabine-induced kerato-conjunctivitis by eye rinse in patients receiving high-dose cytarabine and total body irradiation as a conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **94** : 261-265, 2011.
  - 101) Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, et al: Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant* **38** : 637-638, 2006.
  - 102) Batlle M, Morgades M, Vives S, et al: Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Eur J Haematol* doi : 10.1111/ejh.12386, 2014.
  - 103) Kumar A, Mhaskar AR, Reljic T, et al: Antithymocyte globulin for acute-versus-host-disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation : a systematic

- review. *Leukemia* **26** : 582-588, 2012.
- 104) 唐澤久美子 : 全身放射線照射. *血液・腫瘍科* **55** (Suppl.5) : 168-173, 2007.
  - 105) Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, et al : Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: Toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* **1** : 151-157, 1986.
  - 106) Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al : Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors : a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **95** : 422-429, 2000.
  - 107) Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al : Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* **109** : 2256-2262, 2007.
  - 108) Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, et al : Relapse risk in patients with malignant disease given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* **110** : 2744-2748, 2007.
  - 109) Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al : Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* **306** : 1874-1863, 2011.
  - 110) Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al : Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* **105** : 1810-1814, 2005.
  - 111) Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al : Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukemia : a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* **19** : 2304-2312, 2005.
  - 112) Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al : Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* **108** : 836-846, 2006.
  - 113) Martino R, Valcárcel D, Brunet S, et al : Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* **41** : 33-38, 2008.
  - 114) Bornhäuser M, Kienast J, Trensche R, et al : Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission : a prospective, open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* **13** : 1035-1044, 2012.
  - 115) Duerst RE, Horan JT, Liesveld JL, et al : Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia : cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* **25** : 489-494, 2000.
  - 116) Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, et al : Outcome of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* **34** : 901-907, 2004.
  - 117) Biagi E, Rovelli A, Balduzzi A, et al : TBI, etoposide and cyclophosphamide as a promising conditioning regimen for BMT in childhood ALL in second remission. *Bone Marrow Transplant* **26** : 1260-1262, 2000.
  - 118) Pirich L, Haut P, Morgan E, et al : Total body irradiation, cyclophosphamide, and etoposide with stem cell transplant for infants with acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* **32** : 1-6, 1999.

# 各部会メンバー

## 移植前処置部会

山下 卓也\* 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

## 移植前処置ガイドラインワーキンググループ

河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科小児医学分野

森 慎一郎 聖路加国際病院血液腫瘍内科

矢野 真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

西川 拓朗 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診療センター

## HLA 不適合移植部会

池亀 和博\* 兵庫医科大学血液内科

吉原 哲 兵庫医科大学血液内科

一戸 辰夫 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

## 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取第5版部会

矢部 普正\* 東海大学再生医療科学

田野崎隆二 国立がんセンター中央病院輸血療法科

金森 平和 神奈川がんセンター血液内科

塚田 信弘 日本赤十字社医療センター血液内科

小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

## 健常小児ドナーからの骨髄・末梢血幹細胞採取部会

矢部 普正\* 東海大学再生医療科学

今泉 益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科

長澤 正之 東京ベイ・浦安市川医療センター血液腫瘍免疫科

田内 久道 愛媛大学小児科

橋井 佳子 大阪大学小児科

井上 雅美 大阪母子保健総合医療センター血液・腫瘍科  
小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

#### 再生不良性貧血(成人)部会

中尾 眞二\* 金沢大学附属病院血液内科

#### 再生不良性貧血(小児)第2版部会

小島 勢二\* 名古屋大学小児科

#### 自己免疫疾患部会

長藤 宏司\* 久留米大学血液・腫瘍内科

渥美 達也 北海道大学第二内科

#### 先天代謝異常症部会

加藤 俊一\* 東海大学再生医療科学

矢部 普正 東海大学再生医療科学

加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

足立 壯一 京都大学人間健康科学系

遠藤 文夫 熊本大学小児科

奥山 虎之 成育医療センターライソゾーム病センター

酒井 規夫 大阪大学小児科

田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田淵 健 都立駒込病院地域がん登録室

辻 省次 東京大学神経内科

麦島 秀雄 日本大学小児科

渡邊 順子 久留米大学小児科

加茂 牧子 国立精神神経医療研究センター

下澤 伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター

鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

芳野 信 久留米大学高次脳疾患研究所

## 各部会メンバー

### 先天性免疫不全症部会

金兼 弘和*	東京医科歯科大学小児科
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
久間木 悟	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科
森尾 友宏	東京医科歯科大学医学部小児科
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
蒲池 吉朗	上六名こどもクリニック
上松 一永	信州大学医学部病理学
有賀 正	北海道大学医学部小児科
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
野々山恵章	防衛医科大学校小児科
土屋 滋	東北文化学園大学
笹原 洋二	東北大学医学部小児科
小林 良二	札幌北楡病院小児思春期科
布井 博幸	宮崎大学医学部小児科
小林 正夫	広島大学医学部小児科
中畑 龍俊	京都大学 ips 細胞研究所臨床応用部門
大賀 正一	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
澤田 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科

### 先天性骨髄不全症候群部会

矢部 普正*	東海大学再生医療科学
小島 勢二	名古屋大学小児科
伊藤 悦朗	弘前大学小児科
渡邊健一郎	静岡県立こども病院血液腫瘍科
金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科
矢部みはる	東海大学病院細胞移植再生医療科

\*部会長