

[1] 急性骨髄性白血病 (成人) 第2版

1 急性骨髄性白血病(成人) 第2版——(神田 善伸) 12

I . 対象患者 12

II . 病型分類 12

1. FAB分類 12

2. WHO分類 13

III . 移植の適応とそのエビデンスレベル 14

1. AMLの移植適応 15

2. APLの移植適応 15

IV . 予後予測因子 16

1. AMLの予後予測因子 16

2. APLの予後予測因子 17

V . 臨床成績, 薬物療法での成績 18

1. AMLの薬物療法 18

2. 第一寛解期 AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較 18

3. 第一寛解期 AMLに対する自家造血幹細胞移植 21

4. 第一寛解期 AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較(高齢者) 21

5. 第二寛解期以降の AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較 22

6. APLの薬物療法 23

7. APLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較 23

急性骨髄性白血病(成人) 第2版

(2014年5月改訂)

はじめに

急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) は、北米の統計でもわが国の造血細胞移植学会の統計においても最も数多くの同種造血幹細胞移植が行われている疾患である。大規模な臨床試験から得られたエビデンスもほかの疾患と比較して充実しているが、中間リスク群における新たな予後因子の意義など、まだ明らかになっていない面も多い。本ガイドラインでは、AMLと急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) に分けて、現時点でのベスト・エビデンスと思われるデータに基づいて記載する。

I . 対象患者

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

II . 病型分類

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

1 . FAB 分類

骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が30%以上である場合に急性白血病と診断し、芽球の

表 1 AML の FAB 分類

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

細胞形態を基本とした FAB 分類が長く用いられてきた。

(Ann Intern Med 103 : 460-462, 626-629, 1985 より)

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

2 . WHO 分類

骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が 20%以上である場合に急性白血病と診断するが、ANC 中の 50%以上が赤芽球の場合は赤芽球以外の細胞 (NEC) 中の 20%以上が芽球であれば急性赤白血病と診断する (表 2)。また、染色体 t(8;21)転座など特定の染色体異常を伴う場合は芽球が ANC の 20%未満でも AML と診断する。2008 年の改訂では 3 つの特異的な染色体異常が追加された。また、NPM1、C/EBPA の遺伝子異常を有する AML が暫定的に追加されている。

表2 AMLのWHO分類(2008)

反復する遺伝子異常を伴う AML
・ t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 を伴う AML
・ inv(16)(p13.1;q22)あるいは t(16;16)(p13.1;q22); CBF -MYH11 を伴う AML (異常好酸球増多を伴う)
・ t(15;17)(q22;q21); PML-RARA を伴う APL
非定型 RARA 遺伝子転座を伴う急性白血病(多くは APL)
・ t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL を伴う AML
非定型 MLL 遺伝子転座を伴う急性白血病
・ t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 を伴う AML
・ inv(3)(q21;q26.2)または t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 を伴う AML
・ t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 を伴う AML(主に急性巨核球性白血病)
・ (暫定的分類)NPM1 遺伝子異常を伴う AML
・ (暫定的分類)CEBPA 遺伝子異常を伴う AML
骨髄異形成に関連した変化を伴う AML(AML/MRC)
治療関連骨髄性腫瘍(t-MN, t-MDS, t-AML, t-MDS/MPNを含む)
他の分類に該当しない AML
・ 最未分化型 AML(FABのM0相当)
・ 未分化型 AML(FABのM1相当)
・ 分化型 AML(FABのM2相当)
・ 急性骨髄単球性白血病(FABのM4相当)
・ 急性単球性白血病(FABのM5相当)
・ 急性赤白血病(FABのM6相当)
・ 急性巨核球性白血病(FABのM7相当)
・ 急性好塩基球性白血病
・ 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症
腫瘍形成性 AML(骨髄肉腫)
Down 症に伴う骨髄増殖症
芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)

提唱された WHO 分類は染色体異常, 遺伝子変異などの病因的な因子も取り入れている。

(WHO 腫瘍分類(第4版)第2巻: 血液とリンパ系組織腫瘍より)

Ⅲ. 移植の適応とそのエビデンスレベル

55歳を超える患者については, エビデンスが不十分のため55歳以下の患者に限定とする。

1 . AML の移植適応(表 3)

表 3 AML の移植適応

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

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

(筆者作成)

2 . APL の移植適応(表 4)

表 4 APL の移植適応

		同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	MRD(-)	GNR	GNR	GNR	GNR
第二寛解期	MRD(-)	GNR	GNR	GNR	S
再発進行期 / 寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

・ 定量 RT-PCR で 2 ポイント連続して 10^2 コピー / μL 以上の場合に MRD 陽性と判断する。

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

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

CO : clinical option 移植を考慮してもよい

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

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

(筆者作成)

IV. 予後予測因子

1. AMLの予後予測因子

AMLの治療として、数多くの大規模な臨床試験が行われており、それぞれの試験結果の解析から、様々な予後因子が報告されている。染色体核型、年齢、初発時白血球数、FAB分類、3系統の形態異常、二次性白血病などがあげられるが、これらの中でもっとも強力な予後因子であると考えられているのが染色体核型である。

Southwest Oncology Group (SWOG) と Medical Research Council (MRC) などから染色体核型による予後分類が提唱されているが^{1, 2)}、ここでは national comprehensive cancer network (NCCN) のガイドラインの分類を表5に示す。それぞれの分類の間に若干の差異はあるものの、t(8;21), inv(16)/t(16;16)などの core binding factor (CBF) 関連染色体異常が予後良好群、del(5q)/-5, -7/del(7q), 3q異常, t(6;9), t(9;22), 複雑型染色体異常が予後不良群である点などは共通している。近年は monosomal karyotype (2つ以上の常染色体モノソミーがあるか、あるいは1つの常染色体モノソミーに加えて少なくとも1つの構造異常を伴う) が予後不良因子として注目されている。

表5 予後分類

	染色体核型	遺伝子異常
予後良好群	inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17) (付加的染色体異常の有無を問わない)	正常核型における FLT3-ITDを伴わないNPM1の異常 正常核形における CEBPA(両アリル)だけの異常
中間群	正常核型, +8, t(9;11), その他の予後良好にも不良にも属さない染色体異常	t(8;21), inv(16), t(16;16)に おける c-kit 異常
予後不良群	複雑核型(3以上の異常), Monosomal karyotype, -5,-7, 5q-, 7q-, 11q23異常(t(9;11)を除く), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)	正常核型における FLT3-ITDのみの異常

もっとも強力な予後因子であると考えられているのが、染色体核型である。
(NCCNガイドラインより)

Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)では1980年代からAMLに対する大規模な臨床試験を実施しており、その結果に基づいて日本人固有の予後予測モデルを提唱している。栗山らはJALSG AML87, AML89, AML92に登録され、形態について中央レビューが行われた症例の合計1,049例(M3を除く)を用いて多変量解析によって独立した予後因子を同定し、予後との関連の強さに応じて以下のようなスコアリングシステムを考案した³⁾。芽球のペルオキシダーゼ反応陽性率50%以上、年齢50歳以下、初発時白血球数20,000/ μ L以下の3項目を各2点、FAB-M0, 6, 7以外、PS 0~2、寛解導入必要回数1回、染色体t(8;21)あるいはinv(16)の4項目を各1点とし、合計8~10が予後良好群、5~7が中間群、0~4が予後不良群としている。

染色体核型に基づく分類では、正常染色体核型の患者を中心に数多くの患者が中間群に分類されるが、実際にはこの中間群は均一な集団ではないため、中間群をさらに詳細に予後分類するための試みが行われている。例えば、*FLT3* 遺伝子の傍膜貫通領域の一部が重複している変異(*FLT3*-ITD)やチロシンキナーゼ領域の変異(*FLT3*-KDM)が予後不良因子であることが知られている。

一方、*C/EBPA* 遺伝子の両アレルの変異は予後良好因子であるとされており、また、*NPM1* 遺伝子変異は*FLT3* 遺伝子異常を伴わなければ予後良好と考えられている。t(8;21)、inv(16)/t(16;16)を有する予後良好群についてもc-kitの変異や*FLT3*のチロシンキナーゼ領域の変異があると予後不良となる。ただし、これらの遺伝子変異の検査は国内の保険適応がなく、日常診療としての実施は難しい。

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

2 . APLの予後予測因子

APLの初発時の所見による再発予測因子としては、白血球数と血小板数によって予後良好群(白血球 \leq 10,000/ μ L, 血小板 $>$ 40,000/ μ L)、予後中間群(白血球 \leq 10,000/ μ L, 血小板 \leq 40,000/ μ L)、予後不良群(白血球 $>$ 10,000/ μ L)に分類されており、予後予測群別に治療法を変える試みも行われている。治療開始後は、地固め療法後のRT-PCRによる微小残存病変(minimal residual disease:MRD)が再発の予測に重要であることが示されている。MRD陽性が2度連続して検出された場合は無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜ヒ酸などによる治療を行う。

V . 臨床成績 , 薬物療法での成績

1 . AML の薬物療法

AML の薬物治療の中心を担う薬剤はシタラビンとアントラサイクリン系薬剤である。これらを用いた寛解導入療法, 寛解後療法で, 55 ~ 80% 程度の寛解率と, 30% 弱の治癒率が得られてきた⁴⁾。しかし, 治療失敗の最大の原因は再発であり, 再発率を低下させるために様々な取り組みがなされている。

Cancer and Leukemia Study Group B (CALGB) は, 寛解後療法として 3 段階のシタラビン量 (単独投与) を比較した臨床試験を行い, 60 歳以下の症例については, 4 年 DFS は大量群で有意に優れているということを示した (大量群 44%, 400 mg 群 29%, 100 mg 群 24%)⁵⁾。特に CBF に関連した予後良好の染色体異常を有する場合には大量シタラビンの有用性が高い。一方, 60 歳以上の患者では中枢神経毒性などの有害事象が多発し, 生存率の改善は得られていない。大量シタラビンをどの程度の量で何コース行うのが妥当かということに関しては明らかではないが, t(8;21) の AML に対する 4 つの CALGB の臨床試験の成績を比較した研究では, 単回投与よりも複数回投与の方が無病生存率が優れていることが示された⁶⁾。ただし, これらの試験ではシタラビンが単独投与されているが, 日本国内の比較試験では標準量のシタラビンにアントラサイクリン系薬剤を併用した地固め療法と大量シタラビン単独による地固め療法の治療成績は同等であった⁷⁾。

地固め療法後に維持療法や強化療法を行う必要があるかについては, 大量シタラビンの導入後は維持療法を行わない治療法が主流である。国内の JALSG AML97 の結果でも, 地固め療法 3 コース + 維持療法 6 コースを行った群と強化した地固め療法を 4 コース行った群の成績は同等であり, ある程度の強度の地固め療法を行えば, その後に維持療法を行う意義は乏しいということが示唆された⁸⁾。

2 . 第一寛解期 AML における薬物療法と造血幹細胞移植の比較

第一寛解期の AML に対する化学療法と同種あるいは自家移植との前方視的比較試験が, いくつか報告されている。

寛解が得られた症例を HLA 適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け, ドナーがいない場合には, 自家骨髄移植群と化学療法群に無作為に割り付けるという方法が一般的である。この場合, 実際に割り付けられた治療が行われていない (例えば HLA 適合同胞ドナーがいるのに移植が行われていない) 症例が多いことが試験の結果を解釈する上での問題点である。通常は実際の移植の実施の有無にかかわらず, 割り付けられた群(ド

ドナー有り群 vs ドナー無し群) に従って解析される (intent-to-treat analysis)。また、ドナー無し群では AML が再発した場合には、化学療法のみで経過観察するか、あるいは移植を行うとしても HLA 適合同胞がいないため、治療成績の劣る非血縁ドナーからの移植あるいは HLA 不適合ドナーからの移植が行われていることになる。

よって、これらの臨床試験の結果は、「HLA 適合同胞がいる場合に、第一寛解期に移植をするべきか、それとも再発するまで移植を待つべきか」という問いに正確に答えることはできないが、HLA 適合同胞を有する第一寛解期症例を移植実施群と非実施群に無作為に割り付ける比較試験の実施は現実的ではない。

EORTC と Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) の比較試験では再発はドナー有り群で 24%、自家移植群で 40%、化学療法群で 57%、逆に寛解中の死亡率はドナー有り群で 17%、自家移植群で 9%、化学療法群で 7% であった⁹⁾。最終的に 5 年無病生存率 (DFS) は同種移植群で 55%、自家移植群で 48%、化学療法群で 30% と移植群と化学療法群の間に有意差が認められた (表 6)。しかし、全生存率

表 6 第一寛解期の AML に対する同種移植，自家移植，化学療法の比較試験の結果
(* P < 0.05)

HLA 適合同胞の有無による比較				
	DFS		OS	
	Donor	No donor	Donor	No donor
EORTC/GIMEMA AML8 ⁹⁾	46%	33% *	48%	40%
BGMT87 ¹¹⁾	67%	42% *	65%	51%
GOELAM ¹²⁾	44%	38%	53%	53%
MRC AML10 ¹³⁾	50%	42% *	55%	50%
Intergroup ¹⁰⁾	43%	35%	46%	52%
EORTC/GIMEMA AML10 ¹⁴⁾	51%	41% *	58%	49%
自家移植と化学療法の比較				
	DFS		OS	
	Auto	Chemo	Auto	Chemo
EORTC/GIMEMA AML8 ⁹⁾	48%	30% *	56%	46%
BGMT87 ¹⁵⁾	41%	27%	41%	46%
GOELAM ¹²⁾	44%	40%	50%	55%
MRC AML10 ¹³⁾	53%	40% *	57%	45%

AML 全体で見た場合には、第一寛解期での同種移植や自家移植を積極的に進める根拠は乏しいと思われる。

OS : overall survival , DFS : disease free survival

(筆者作成)

(OS) は順に 59%, 56%, 46%と有意差は認められなかった。これは化学療法群で再発した症例の一部が再寛解導入療法とその後の自家骨髄(多くは第一寛解期に採取された)移植によって救われているためと考えられる。

米国の SWOG, CALGB, ECOG の Intergroup study の報告では, DFS にも各群間の差はなく, OS ではむしろドナー無し群がややすぐれていた¹⁰⁾。他の大規模な試験の結果を含めて総合的に考えると(表6), AML 全体で見た場合には第一寛解期での同種移植や自家移植を積極的に進める根拠は乏しいと思われる。しかし, これらの試験では, 様々な予後因子を持つ患者に一律のプロトコルで治療をしている点を考慮しなくてはならない。予後良好群に対して同種移植は過剰治療になっている可能性が高い。一方, より予後不良と考えられる群だけを対象にした場合には, 第一寛解期の移植の有用性が証明されるかもしれない。そこで, 近年の比較試験では染色体核型などによる予後予測群別の解析が行われている。

EORTC/GIMEMA AML10 では, 予後不良群においてのみ, ドナー有り群の OS がドナー無し群よりも有意に優れていた¹⁴⁾。SWOG/ECOG から Intergroup study に登録された症例の解析でも同様の結果が示されている¹⁵⁾。

一方, MRC AML10 では, ドナー有り群の OS がドナー無し群を有意に上回ったのは中間予後群の 35 歳未満の患者においてのみと, 互いに矛盾する結果が示された¹³⁾。そこで, 柳田らは同様の比較試験を統合したメタナリシスを行い, 予後不良群と中間群では同種移植によって OS の改善が期待できることを示した¹⁶⁾。2009 年に発表された, より大規模なメタアナリシスでも, 予後良好群以外ではドナー有り群がドナー無し群よりも DFS, OS が優れていることが報告されている¹⁷⁾。

日本国内の JALSG AML97 の結果でも, 予後不良群と中間群では HLA 適合ドナー有り群が DFS のみならず OS も(ほぼ有意に)優れていることが示された¹⁸⁾。これらの結果と, 日本国内の優れた移植成績をあわせて考えると, 少なくとも日本においては, 中間群あるいは予後不良群の AML に対して HLA 適合同胞がいる場合には, 第一寛解期から積極的に同種移植を勧めてよいと考えられるが, 絶対的な適応とはいえないため, 患者の希望, 年齢, 全身状態などを含めて検討したうえで同種移植実施の是非を決定する。

一方, 非血縁者間移植については HLA 適合同胞からの移植よりも若干成績が劣る可能性があるため, 適応に関してはより慎重に検討する必要があるが, 近年の解析では HLA-A, -B, -C, DRB1 が遺伝子レベルで適合している非血縁者間移植の成績は HLA 適合同胞間移植の成績とほぼ同等である^{19, 20)}。

また, 予後中間群については, 今後は FLT3, NPM などの遺伝子変異結果によって, さらに層別化することが必要になるとと思われる²¹⁾。

3 . 第一寛解期 AML に対する自家造血幹細胞移植

第一寛解期での自家造血幹細胞移植の実施は、過去の無作為割付比較試験のメタアナリシスの結果では、通常の化学療法と比較して、無病生存率は改善するものの、生存率の改善は得られていない²²⁾。これは化学療法後の再発と比較して、自家移植後の再発患者に対する救済療法が困難であることに起因すると思われる。

しかし、わが国を含めた複数の施設から第一寛解期 AML に対する自家造血幹細胞移植の優れた成績が報告されており、主に臨床試験として行われている^{23, 24)}。また、同種移植が推奨されるものの、適切なドナーが見つからない場合の代替療法として行われることもある。

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

これまでに示した移植成績は、通常の移植方法が適用される若年者を対象とした臨床試験の結果であり、50 歳あるいは 55 歳以上の患者にはあてはめることが出来ない。

しかし、ミニ移植の開発によって 55 歳以上の患者に対しても同種造血幹細胞移植を行うことが可能となった。すると、化学療法とミニ移植、あるいは自家移植とミニ移植の優劣が問題となる。フランスのグループは 95 人の連続した AML 患者について後方視的に解析した²⁵⁾。第一寛解が得られなかった患者や予後良好の染色体異常を有する患者は含まれていない。

また、いずれも予後不良因子(予後不良の染色体異常、初発時 WBC 高値など)を伴う AML で、かつ通常の移植を行うことができない患者(50 歳以上あるいは臓器障害)である。通常の寛解導入療法を行い、第一寛解が得られた場合には大量シタラビンによる地固め療法を行い、HLA 適合同胞ドナーがいる場合には、FLU-BU-ATG の前処置でミニ移植を行った。HLA 適合同胞がいない群 60 名中 37 名は BU-MEL を主とした前処置で自家移植を行った。HLA 適合同胞がいる群 35 名中、10 名は患者あるいはドナーの拒否、早期再発などでミニ移植を行わなかったため、実際にミニ移植が行われたのは 25 名であった。このうち 13 名は、ミニ移植の前に大量シタラビン療法と自家移植を受けていた。

移植関連死亡率は 12% と低値であり、最終的にドナー有り群とドナー無し群の比較においても、実際にミニ移植を受けた群と受けなかった群の比較においても、無白血病生存率(LFS)、OS のいずれもドナー有り群、あるいはミニ移植実施群が有意に優れていた。

予後不良の染色体異常を有する群においても、ドナー無し群の 12 名の生存期間の中央値がわずか 10 カ月であったのに対し、ドナー有り群の 6 名の生存曲線はいまだに中央値に至らず、予後不良群においてもミニ移植の有用性が示唆された。

5. 第二寛解期以降の AML における薬物療法と造血幹細胞移植の比較

非寛解期あるいは第二以降の寛解期，すなわち一度でも再発を経験した症例は，長期の寛解期の後に再発した症例を除くと，通常の化学療法や自家移植で治癒する確率はきわめて低く，同種移植の適応と考えてよい²⁶⁾。

しかし，第二寛解に対する自家移植でも 25～40%の長期無病生存率が報告されている²⁷⁾。この背景には自家移植でも良好な成績が期待できる患者が選択されている可能性があるが，自家移植後の予後良好因子として知られている初回寛解長期(>1年)維持症例などでは自家移植を検討する価値があると思われる。

ドイツ，ベルギー，スイスのグループの3つの臨床試験に登録されたAML患者の初回再発後の臨床経過の後方視的解析では，第一寛解維持期間，染色体異常，年齢，移植の既往の4因子で予後を予測できることが示された(表7)²⁶⁾。自家移植によって10%以上の5年OSが得られていたのは，予後良好群のみであり，中間予後群，予後不良群では同種移植の成績が優れていた。

非寛解期AMLにおいては，同種移植が唯一の長期無病生存が期待できる治療法である。初回寛解導入不能症例でも15～40%の長期無病生存が報告されている²⁸⁾。City of Hopeがんセンターからの68症例の長期観察の解析では，3年DFS，OS，再発率は，それぞれ31%，30%，51%であった²⁹⁾。

表7 予後予測群別，治療法別の第二寛解期AMLの生存率

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

自家移植によって10%以上の5年OSが得られていたのは，予後良好群のみであり，中間予後群，予後不良群では同種移植の成績が優れていた。

(文献26より)

生存に対する予後不良因子としては、非血縁ドナーからの移植と予後不良の染色体異常が同定された。ある程度の長期無病生存が期待できる群は限られており、移植に伴う精神的・肉体的苦痛やドナーの負担も考慮して適応を考える必要がある。

6 . APL の薬物療法

APL の初期治療は、全トランスレチノイン酸 (all trans retinoic acid : ATRA) による分化誘導療法が中心となるが、腫瘍量の多い症例では発熱、呼吸不全などの症状を呈するレチノイン酸症候群を合併することがあるため、初発時の腫瘍細胞数や ATRA 投与中の白血球の増加に応じて積極的に化学療法を併用することが必要である。

また、ATRA 単独で完全寛解を長期維持することはできないので、化学療法による寛解後療法が必要である。さらに ATRA 単独、あるいは ATRA と化学療法を併用した維持療法を行うことによって再発率を低下させることができるという報告が散見されるが、維持療法の意義は明らかにはなっていない。地固め療法後の RT-PCR による微小残存病変 (MRD) が再発の予測に重要であることが示されている。

MRD 陽性が検出された場合は、2 週間後に再検を行う。再度陽性なら無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜砒酸などによる治療を行う。

7 . APL における薬物療法と造血幹細胞移植の比較

ATRA と化学療法を併用した治療で寛解に到達した症例については 60%以上の長期無病生存が得られるため、第一寛解期の造血幹細胞移植は行われない³⁰⁾。しかし、15～20%に再発が認められ、特に早期の再発の場合は ATRA の効果は期待できない³¹⁾。一方、亜砒酸は初回あるいは 2 回目の再発 APL に対して 85%の寛解導入率が報告されており、再発 APL に対する第一選択薬となっている³²⁾。第二寛解期 APL は造血幹細胞移植の適応となる。自家移植と同種移植の選択が問題となるが、イタリアのグループは 15 人の第二寛解期 APL に対して、前処置開始直前に採取した自家骨髄を用いて、自家骨髄移植を行った。RT-PCR 陽性の骨髄を移植した 7 人は自家移植後中央値 5 カ月で全員が再発したのに対し、RT-PCR 陰性の骨髄を移植した 8 人は、1 人が再発、1 人が二次性白血病で死亡したが 6 人は観察期間の中央値 28 カ月の時点で分子生物学的寛解を維持していた³³⁾。

また、European Acute Promyelocytic Leukemia Group は 2 つの臨床試験に登録された初回再発の APL 症例のうち、第二寛解が得られた 122 例について解析した³⁴⁾。同種移植が 23 例に、自家移植が 50 例に行われていた。7 年 EFS は 52.2%対 60.6%、7 年 OS が 51.8%対 59.8%と、いずれも自家移植群が優れていた (図)。自家移植群のうち移植前に

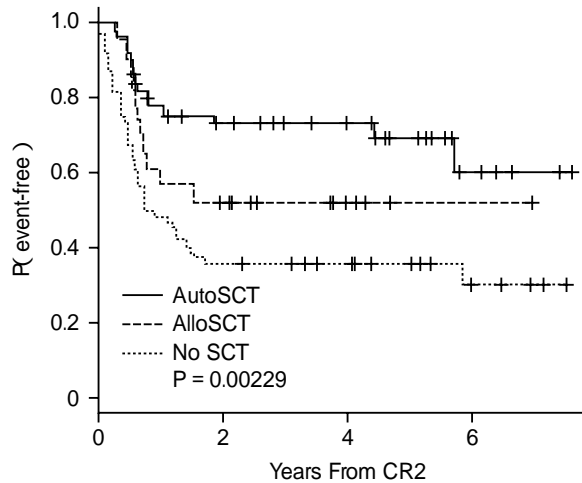


図 第二寛解期急性前骨髄球性白血病に対する化学療法,自家移植,同種移植後の無イベント生存曲線
7年EFSは52.2%対60.6%,7年OSが51.8%対59.8%とい
ずれも自家移植群が優れていた
(文献34より)

RT-PCRによるMRDの評価が行われていた30例のうち28例が陰性であった。このうち再発はわずか3例,EFSは76.5%であったが,MRDの評価が行われていなかった20例では再発が6例,EFSは49.2%であった。前処置の影響についてはCY-TBI後に25%,BU-CY後に17%の再発率で,有意差は認められなかった。

一方,同種移植群については,MRDの評価が行われていた9例中6例で陽性であり,より予後の悪い症例において,同種移植が選択されたというバイアスが考えられる。MRD陽性の6例中,再発は1例のみであり,同種移植の再発抑制効果が自家移植よりも強いということは確実である。また,再発時の再寛解導入療法として強力な化学療法を行った症例で,同種移植時の移植関連死亡が多発したことが示されており,再寛解導入が亜硫酸で行われるようになれば同種移植の成績は向上する可能性がある。

しかし,現時点では,RT-PCRでMRD陰性の第二寛解が得られたら,自家移植を選択するのが妥当である。すなわち,初回再発のAPLの理想的な治療の流れは,亜硫酸を数コース行って分子生物学的寛解を得て,大量シタラビンで自家末梢血幹細胞を採取し,自家PBSCTを行うということになる。実際にJALSGが行った臨床試験でも優れた成績が報告されている³⁵⁾。

(神田 善伸)

文 献

- 1) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al : Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia : a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* **96** : 4075-4083, 2000.
- 2) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al : The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* **92** : 2322-2333, 1998.
- 3) Kuriyama K, Yoshida S, Imanishi D, et al : [Scoring systems for predicting prognoses of the patients with AML treated according to the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) protocols] . *Rinsho Ketsueki* **39** : 98-102, 1998.
- 4) Champlin R, Gale RP : Acute myelogenous leukemia : recent advances in therapy. *Blood* **69** : 1551-1562, 1987.
- 5) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al : Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* **331** : 896-903, 1994.
- 6) Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al : Patients with t (8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* **17** : 3767-3775, 1999.
- 7) Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al : A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults : the JALSG AML201 Study. *Blood* **117** : 2366-2372, 2011.
- 8) Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, et al : Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) : A Randomized Comparison of Intensified Consolidation Therapy without Maintenance Therapy Against Conventional Consolidation with Maintenance Therapy-JALSG AML-97 Trial-. *Blood* **104** : Abstract 868, 2004.
- 9) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al : Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* **332** : 217-223, 1995.
- 10) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al : Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* **339** : 1649-1656, 1998.
- 11) Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, et al : Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission : the BGMT 87 study. *Leukemia* **10** : 1874-1882, 1996.
- 12) Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al : Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* **90** : 2978-2986, 1997.
- 13) Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al : The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* **118** : 385-400, 2002.
- 14) Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al : Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1) : an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* **102** : 1232-1240, 2003.
- 15) Archimbaud E, Thomas X, Michallet M, et al : Prospective genetically randomized comparison be-

- tween intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **12** : 262-267, 1994.
- 16) Yanada M, Matsuo K, Emi N, et al: Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* **103** : 1652-1658, 2005.
 - 17) Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* **301** : 2349-2361, 2009.
 - 18) Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al: Postremission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML)-JALSG AML-97 Trial-. *Blood* **104** : Abstract 2298, 2004.
 - 19) Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade(1991-2000). *Blood* **102**: 1541-1547, 2003.
 - 20) Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood* **119** : 2409-2416, 2012.
 - 21) Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **358** : 1909-1918, 2008.
 - 22) Breems DA, Lowenberg B: Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* **130** : 825-833, 2005.
 - 23) Yoshimoto G, Nagafuji K, Miyamoto T, et al: FLT3 mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia in first complete remission treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **36** : 977-983, 2005.
 - 24) Nakasone H, Izutsu K, Wakita S, et al: Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 1262-1269, 2008.
 - 25) Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, et al: The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* **19** : 916-920, 2005.
 - 26) Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al: Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* **23** : 1969-1978, 2005.
 - 27) Linker CA: Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* **31** : 731-738, 2003.
 - 28) Cornelissen JJ, Lowenberg B: Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* : 151-155, 2005.
 - 29) Fung HC, Stein A, Slovak M, et al: A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 766-771, 2003.
 - 30) Nabhan C, Mehta J, Tallman MS: The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* **28** : 219-226, 2001.
 - 31) Douer D, Tallman MS: Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* **23** : 2396-2410, 2005.
 - 32) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* **63** : 89-799, 1984.
 - 33) Meloni G, Diverio D, Vignetti M, et al: Autologous bone marrow transplantation for acute pro-

- myelocytic leukemia in second remission : prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* **90** : 1321-1325, 1997.
- 34) 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.
- 35) 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.

各部会メンバー

急性骨髄性白血病(成人)第2版部会

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

急性骨髄性白血病(小児)第2版部会

足立 壯一* 京都大学医学研究科人間健康科学

富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

長谷川大一郎 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

高橋 浩之 済生会横浜市南部病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学小児科

湯坐 有希 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

急性リンパ性白血病(成人)第2版部会

宮村 耕一* 名古屋第一赤十字病院血液内科

上田 恭典 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・
血液治療センター外来化学療法センター

急性リンパ性白血病(小児)第2版部会

康 勝好* 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

骨髄異形成症候群(成人)第2版部会

森下 剛久* 愛知県厚生連江南病院血液腫瘍内科

金丸 昭久 近畿大学血液・腎臓・膠原病内科

東條 有伸 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

中尾 眞二 金沢大学大学院医学研究科細胞移植学

骨髄異形成症候群(小児)第2版部会

真部 淳* 聖路加国際病院小児科

悪性リンパ腫(成人)第2版部会

小椋美知則* 国立病院機構鈴鹿病院臨床検査科

悪性リンパ腫(小児)部会

森 鉄也* 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

多発性骨髄腫第2版部会

角南 一貴* 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター血液内科固形腫瘍部会

固形腫瘍(小児)部会

原 純一* 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

*部会長