

## [3] 急性リンパ性白血病（成人） 第2版

### 3 急性リンパ性白血病（成人） 第2版

（宮村 耕一，上田 恭典） 43

- I . 対象患者 43
- II . 病型分類 44
- III . 移植の適応とエビデンスレベル 45
- IV . 予後予測因子 46
- V . 臨床成績 47
  - 1. 第一寛解期，standard risk 群  
(JALSG 分類で low risk) (Ph 陰性 ALL) 47
  - 2. 第一寛解期，high risk 群 (Ph 陰性 ALL) 47
  - 3. 第二寛解期以降の寛解期 (Ph 陰性 ALL) 48
  - 4. 進行期 (Ph 陰性 ALL) 48
  - 5. Ph 陽性 ALL 48
  - 6. 思春期 ALL (adolescent ALL) および若年成人への  
小児プロトコルの試み 49
  - 7. 前処置減量移植  
(reduced-intensity stem cell transplantation : RIST) 50
  - 8. 同種末梢血幹細胞移植 50
  - 9. 非血縁者間造血幹細胞移植の成績 50
  - 10. 造血細胞移植学会のデータ 51
  - 11. わが国におけるその他の報告 52

## 急性リンパ性白血病(成人) 第2版

(2014年6月改訂)

### はじめに

急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia もしくは acute lymphocytic leukemia : ALL) 患者の発症時の年齢中央値は13歳であり、小児青年期に多い病気である。小児のALLの70～80%が長期生存を得るようになったが、成人ALLの治療成績は過去20年間大きく変わらず、化学療法によって8割以上の患者が寛解に入るものの、約6割が再発する。5年生存率15～60歳で30～40%、60歳以上で10%と低い<sup>1～6)</sup>。寛解になっても半数以上が再発するため、さまざまな予後因子が同定されており、これを利用して移植療法を適切に組み合わせることにより成績の向上が試みられている。また思春期の患者には小児プロトコルを用いることにより<sup>7, 8)</sup>、Ph陽性ALLはイマチニブの登場により<sup>9, 10)</sup>、それぞれ成績の改善がみられることがわかってきた。移植以外の治療法の進歩により、移植の適応は変わることを念頭におく時代になっていると言える。

移植の適応は、病期、年齢、病型、予後因子によって決定されている。第二寛解期以降の患者は、移植以外では長期生存は望めないため、寛解期症例は移植の適応となる。また最近のエビデンスにより、第一寛解期におけるヒト白血球型抗原(human leukocyte antigen : HLA) 適合同胞からの移植も広く行われるようになり、非血縁者間造血幹細胞移植においてもその評価がされつつある<sup>11, 12)</sup>。わが国における造血幹細胞移植は、欧米と比較して移植片対宿主病(graft versus host disease : GVHD)の重症度が低く、わが国のデータに基づいた位置づけが必要であると考えられる<sup>13)</sup>。臍帯血移植においては、わが国の臨床データが示す限り、骨髓移植や末梢血幹細胞移植と差がなく、今後のエビデンスの蓄積が望まれる<sup>14)</sup>。

### I . 対象患者

16歳以上の急性リンパ性白血病を対象とする。小児ALLの治療により、成績向上が期待される思春期(16～19歳)は移植の適応が限られ、若年成人(20～30歳)においても小

児用レジメンによる治療成績の向上が報告されており、移植の適応については、臨床研究でその有用性が今後明らかになるものと考えられる。年齢とともに増える移植関連死亡を克服するために、高齢者においては減量前処置による移植 (reduced-intensity stem cell transplantation:RIST) が試みられている。RIST の対象年齢は、臓器障害がなければ45歳以上から始まり、55～60歳以上の患者は全例 RIST の対象となり得る。

## II . 病型分類

WHO 分類<sup>15)</sup>では、ALL として独立した項目はなく、precursor B/T lymphoblastic leukemia/lymphoma (pre B/T 細胞性 ALL) として未熟なリンパ球の腫瘍化として位置づけられ、骨髄の芽球の占める割合が一定(多くは25%)以上の場合を ALL としている。形態に重点がおかれた FAB 分類で L3 としてあげられていたバーキット型 ALL もまた Burkitt lymphoma/leukemia (成熟 B 細胞性 ALL) として扱われ、従来の B-ALL という用語は用

**表 1** B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

染色体異常	融合遺伝子	頻度	予後
〔 9 ; 22 〕〔 q34 ; q11.2 〕	BCR-ABL1	adult > child	poor
〔 v ; 11q23 〕	MLL rearrangement	adult < child	poor
〔 12 ; 21 〕〔 p13 ; q22 〕	TEL-AML1		
hyperdiploidy		adult < child	good
hypodiploidy			poor
〔 5 ; 14 〕〔 q31 ; q32 〕	IL3-IGH	< 1 %adult = child	
〔 1 ; 19 〕〔 q23 ; p13.3 〕	E2A-PBX1	adult < child	poor

特定の遺伝子異常や均衡型転座を呈する7つの病態が独立した疾患群となっている。  
(WHO 分類 2008 年版より)

**表 2** リンパ芽球性白血病の表面マーカー

	CD19	CD10	CD20	Cy $\mu$
pro-B-ALL	+	-	-	-
common ALL	+	+	-/+	-
pre-B-ALL	+	+	+	+

Pro-B が最も幼若であり、分化段階により表面マーカーの発現が異なる。

Cy : cytoplasmic

(文献 16 より改変)

いてはならないことが明記されている。また、臨床病理学的な特徴を持つような染色体異常を WHO 分類では recurrent genetic abnormalities として別に分類されている (表 1)。

またフローサイトメトリーを用いた発現マーカー解析は診断に不可欠であり、正常のリンパ球分化に対応させ、B細胞系では early-precursor B-ALL (pro-B-ALL), common ALL, pre-B ALL に分けられており、それぞれ臨床的な特徴を持つ (表 2)<sup>16)</sup>。

### Ⅲ . 移植の適応とエビデンスレベル

成人 ALL の造血幹細胞移植の病期、幹細胞源別エビデンスレベルについて、Ph 陰性 ALL, Ph 陽性 ALL に区別して記載した (表 3)。その根拠については、Ⅳ. 予後予測因子、Ⅴ. 臨床成績を参考にされたい。

**表 3** 成人 ALL に対する造血幹細胞移植の適応

Ph 陰性 ALL (15 歳以上 25 歳未満 <sup>a)</sup> )				
病期	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 <sup>b)</sup>	自家移植 <sup>c)</sup>
第一寛解期 standard risk *	S/CO	S/CO	CO	GNR
high risk *	S/CO	S/CO	CO	GNR
第二以降の寛解期	S	S	S	Dev
再発進行期 / 寛解導入不応	CO	CO	Dev	GNR
Ph 陽性 ALL (15 歳以上 55 歳未満 <sup>d)</sup> )				
病期	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 <sup>b)</sup>	自家移植 <sup>c)</sup>
第一寛解期	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	CO	CO	Dev	GNR

<sup>a)</sup> 15 歳以上 25 歳未満は小児プロトコルによる化学療法で行う場合が多く、V-6 (49 頁) を参照。

<sup>b)</sup> 臍帯血移植のデータは少なく、参考にとどめる。

<sup>c)</sup> 自家移植は寛解期における臨床研究に限られる。

<sup>d)</sup> 思春期、若年成人においても移植を行うのが一般的である。

\* 海外で用いられているリスク分類による。JALSG のリスク分類の low risk は standard risk, intermediate risk, high risk は high risk に対応する。

S : standard of care 移植が標準治療である

CO : clinical option 移植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 recommended 一般的には勧められない

(筆者作成)

## IV . 予後予測因子

リスクを分けるために、さまざまな予後因子が提案されているが、年齢(30または35歳以上)、白血球数( $\geq 30,000/\mu\text{L}$ , T-ALLでは $\geq 100,000/\mu\text{L}$ )は多くの研究グループでのリスク分類に用いられている。わが国ではJALSG ALL-93で示された予後因子を用いることが多く表4に示す<sup>17)</sup>。

染色体異常との関連では多くの研究で、t(9;22), t(4;11), hypodiploidy, 複雑核型が予後不良因子としてあげられている<sup>18~20)</sup>。しかし、MRC/ECOG研究では従来予後不良因子としてあげられていたt(1;19), +8, -7では有意差を認めていない。

これ以外に全身状態(performance status), 寛解までに要した期間(4~6週以上), 縦隔腫瘍の有無(認めない), 表面形質(T細胞性以外), 芽球の比率(治療後15日目 $> 10\%$ )なども用いられている。成熟B細胞性ALL(FAB-L3, Burkitt型), T細胞性ALL, 骨髄系抗原を有するALLは、以前は予後不良とされていたが、現在は予後不良とは考えられていない。新たな再発危険因子として、寛解導入療法や地固め療法(強化療法)後のminimal residual disease(MRD)の臨床的意義が小児で注目されている。MRDが検出された例では再発の危険性が高く、第一寛解期での同種移植が考慮されている<sup>21)</sup>。また最近は、分子生物学的な研究も進みTLX1(Hox11), Notch1/FBXWなどの予後への影響が報告されている<sup>22, 23)</sup>。

**表4** Risk model based on prognostic factors( JALSG )

Low-risk	Age < 30 and WBC < 30,000/ $\mu\text{L}$
Intermediate-risk	Age 30 or WBC 30,000/ $\mu\text{L}$
High-risk	Ph chromosome positive or Age 30 and WBC 30,000/ $\mu\text{L}$

B lineage , T lineage の区別はされていない。

(文献17より引用)

**参考** 欧米で広く用いられている Ph 陰性 ALL のリスク分類

Low-risk	Age < 30/35 and B Lineage < 30,000/ $\mu\text{L}$ , T lineage < 100,000/ $\mu\text{L}$
High-risk	Age 30/35 or B Lineage 30,000/ $\mu\text{L}$ , T lineage 100,000/ $\mu\text{L}$

(文献4より引用)

## V . 臨床成績

### 1 . 第一寛解期 , standard risk 群 ( JALSG 分類で low risk ) ( Ph 陰性 ALL )

第一寛解期における HLA 適合同胞からの移植と化学療法の genetic randomization による複数の比較試験では、結果がわかれ同種移植の有用性は明らかとなっていなかった<sup>17, 24, 25)</sup>。しかし、最近のイギリスの MRC と米国の ECOG の大規模な国際共同研究では移植群の成績が有意に優れており、現在では HLA 一致血縁ドナーからの移植を行うことは適当であると考えられている<sup>26)</sup>。しかし、別のコホートでの確認が行われていないこと、この群は若年成人 (20 ~ 30 歳) を多く含み、今後小児プロトコルによる成績向上が期待されること<sup>27, 28)</sup>、JALSG ALL93 研究において low risk の 6 年生存率は 53% と比較的良好であることなどを考えると<sup>17)</sup>、これらのグループへの移植の適応には慎重を要すと考えられる (S/CO)。また、この研究では HLA 適合同胞がいない患者に対し化学療法と自家移植のランダム化試験を行っているが、すべてのグループにおいて有意差はなく、自家移植の意義を否定している<sup>26)</sup>。ALL に対する非血縁者骨髄移植の成績は再発率が低いものの非再発死亡 (non-relapse mortality : NRM) が多いことが問題である<sup>29)</sup>。しかし、わが国では西脇らが、第一寛解期における血縁者間移植での OS, relapse, NRM はそれぞれ 65%, 32%, 14%, 非血縁者間移植では 62%, 22%, 27% で有意差を認めなかった報告している<sup>12, 30)</sup>。

海外からの報告でも、HLA 適合非血縁者間移植は血縁者間移植と OS において同等の成績が得られていることから<sup>26, 29, 31 ~ 34)</sup>、治療選択肢の一つとして提示することが妥当である。ただし、これらは conventional な前処置を受けた若年者を中心とした患者の検討であること、time censoring effect を含む bias があることを考慮する必要がある<sup>35)</sup>。また、NRM が多い 45 歳以上の比較的高齢者についての有用性は明らかになっておらず、RIST の有用性を含む研究が必要である<sup>36)</sup> (CO/Dev)。臍帯血においては、後方視的解析では HLA 一致同胞と同等以上の生存率を示しており、多施設での前向き臨床研究による確認が望まれるが現実的でない<sup>14, 37, 38)</sup> (CO/Dev)。

### 2 . 第一寛解期 , high risk 群 ( Ph 陰性 ALL )

LALA87 試験では、一度でも CR に達した成人 ALL に HLA 一致同胞がいれば移植を行うという研究の最終報告を行っている。high risk 群, standard risk 群, 非移植群での 10 年全生存率は 44%, 49%, 11% であり、high risk 群と対照群で  $p = 0.009$  と有意差を認めた<sup>39)</sup>。この研究より ALL high risk には HLA 一致血縁者移植は標準と考えられてきた。

### 3 . 急性リンパ性白血病(成人) 第2版

わが国での30歳以上かつ、初診時白血球数3万以上のhigh risk群の6年生存率は15%であり<sup>17)</sup>、海外からも同様の報告がなされ同種移植の積極的な適応と考えられている<sup>25,40)</sup>。

しかし、MRC/ECOG試験での前向き研究では、high risk群での同種移植のメリットはないとの報告もある<sup>26)</sup>。予後予測因子にあげるリスクファクターを有する症例では化学療法や自家移植による治療成績が不良であるが、同種移植による成績の改善が証明されているものは少ない(S/CO)。

### 3 . 第二寛解期以降の寛解期(Ph陰性ALL)

LALA-94研究において再発した421人の予後について報告しているが、44%が第二寛解に導入されている。これらの患者において現状の化学療法での治癒は難しく、同種移植が治療オプションであるが、寛解期に移植を行える患者は一部にとどまることを述べている<sup>41)</sup>。平成24年の全国集計<sup>42)</sup>によると、Ph陰性ALLも含めて第二寛解期(第三寛解期)における移植後の5年生存率は、血縁骨髄移植で40.3%(22.3%)、非血縁骨髄移植で35.0%(25.7%)、血縁末梢血幹細胞移植で34.9%(33.3%)、臍帯血移植で39.9%(61.4%)であった。後方視的解析ではあるが、化学療法のみでの治癒の可能性が少ないこのグループは、HLA一致同胞間移植以外の同種移植も積極的に考慮する(S/CO)。NMDP/CIBMTRにおける第二寛解期の成人ALLに対する自家移植の治療成績は、5年生存率14%と報告されている<sup>31)</sup>。しかし、自家移植は治療上の位置づけが明確ではないため、その有効性を明らかにする臨床研究の中で実施することが望ましい(Dev)。

### 4 . 進行期(Ph陰性ALL)

非寛解期における成人移植後の治療成績は、海外の報告を含め、10～20%と低率であるが、長期生存者も得られており<sup>43,44)</sup>、年齢、病勢や全身状態などを考慮して、慎重に同種移植を検討する。臍帯血移植、ハプロ適合(haplo identical)ドナーよりの移植は臨床研究で行われることが望ましい(CO/Dev)。

### 5 . Ph陽性ALL

Ph染色体(t(9;22))は、最も重要な予後不良因子であり、成人ALLの20～25%を占める<sup>45)</sup>。寛解導入率は、ほかのALLとほぼ同率であるが、イマチニブ導入前の再発率が高く、中央生存期間は1年以下で、長期生存者は10%以下であった<sup>46)</sup>。一方、同種移植では30～60%の無病生存率が得られており、寛解後早期に血縁者間同種移植を実施することが望ましいとされていた<sup>47～50)</sup>。JALSG93の成績は、第一寛解期に同種移植を受けた22例の6年全生存は44%であるのに対し、化学療法群では7%(再発後に移植を受けた1例

が生存)であった<sup>17)</sup>。

近年、イマチニブ導入により寛解率および生存率の改善が認められている。JALSG ALL202 研究によると 96.2%に寛解が得られ、1年での全生存率および無病生存率は 76.1%、60.0%であった<sup>9, 10)</sup>。これは JALSG ALL93 の成績と比較して非常に良好であるだけでなく、より多くの患者に寛解時での移植を受けることを可能にした。

また ALL202 において移植を受けた群と移植を受けなかった群の間に有意差は認められなかった。しかし、その後の観察では非移植群においては、1年後以降再発による生存の低下が認められており、現時点では同種移植の適応は変わらない<sup>51)</sup>。第一寛解期で移植を受けた JALSG 登録患者の解析では、移植ソースの違いによる差は認められなかった<sup>52)</sup> (S/CO)。

現在まで、Ph 陽性 ALL に対する同種移植後の維持療法に Tyrosine kinase inhibitor を用いて OS が改善したというまとまった報告は見られていない。

## 6 . 思春期 ALL ( adolescent ALL ) および 若年成人への小児プロトコルの試み

思春期 ALL ( 15 ~ 19 歳 ) の治療では、受診した診療科や各施設の判断に基づいて、小児 ALL あるいは成人 ALL の治療プロトコルが用いられ、その治療成績は 15 歳未満の小児 ALL または 20 歳以上の成人 ALL のどちらかと一緒にまとめて報告されることが多い。しかし、CCG (小児) と CALGB (成人) では、患者背景が類似した 16 ~ 21 歳の治療成績が 6 年の無病生存率で 65% vs 38% と大きな差を認めたという 2000 年アメリカ血液学会での報告により、思春期 ALL に対して小児用のプロトコルが使われるようになった<sup>7, 8)</sup>。最近、Dana-Farber から 15 歳から 18 歳の ALL において 78% という驚異的な成績を報告している。また、30 歳までの若年成人を対象とした研究でも小児プロトコルは耐用性、治療効果において思春期患者と同等であったと報告されている<sup>27)</sup>。

わが国では、JALSG ALL202-U において 15 歳以上 25 歳未満の患者については移植を行わず、小児用のプロトコルで治療を行っているが、その成績は JALSG ALL97 と比較して明らかに良好である<sup>53)</sup>。さらに、フランスのグループから 45 歳以下の成人においても、小児プロトコルは有用であるという報告もあり<sup>28)</sup>、今後化学療法の成績向上が期待される中で、どの年齢以上が移植で恩恵を得るか明らかにすることが今後の課題である。もっとも小児 ALL の high risk であり、第一寛解期同種移植の適応である、Ph 染色体体陽性 ALL、11q23 転座あるいは MLL 遺伝子再構成 ALL、ステロイド反応性不良例、寛解到達遅延例、微小残存病変陽性例については思春期においても同種移植の適応となる<sup>54)</sup>。

## 7 . 前処置減量移植

( reduced-intensity stem cell transplantation : RIST )

成人 ALL の年齢中央値は 60 歳であり、40 歳以上に対する conventional な前処置での従来の移植成績は満足できるものではない。MRC/ECOG の高齢者を含む high risk 患者の NRM は 36% におよび、OS は 40 歳以上で 5 年生存率が 23%、50 歳以上で 15% と不良であったため移植のベネフィットは低いとされた。NRM を減らすために、近年 RIST を用いた少数での臨床研究の報告がなされている<sup>36,55)</sup>。Valcarcel らの単施設での後方視的解析では RIST と従来の移植で NRM が 22% vs 30%、OS で 59% vs 52% と RIST の有用性を報告している。一方、Marks らは年齢補正生存率、NRM、再発率において両者に有意差を認めなかったことを報告している。NRM が問題となる非血縁者間移植、HLA 不適合移植などにおける RIST の有用性の研究も報告されているが、背景、前処置が異なるため、正確な比較はできない。NRM の高リスクの患者(高齢、非血縁者間造血幹細胞移植)には多施設臨床研究として RIST を行っていくことが必要である。

## 8 . 同種末梢血幹細胞移植

欧米では血縁者間末梢血幹細胞移植は、骨髄移植より多く行われている。その理由は無作為割り付け研究において、進行期における全生存率が前者で有意により成績であり、寛解期においては両者に差がなかったことによる<sup>56)</sup>。しかし、慢性 GVHD は有意に末梢血幹細胞移植で多く、生存者の生活の質(QOL)が不良である可能性がある。わが国の後方視的解析では、末梢血幹細胞移植のメリットは確認されていない<sup>57)</sup>。末梢血幹細胞移植では自己血貯血は必要なく、生着が早く、ドナーの負担は少ない。臨床の現場でその有用性により選択されている。

## 9 . 非血縁者間造血幹細胞移植の成績

ALL に対する非血縁者骨髄移植の成績は、再発率が低いものの NRM が多いことが問題であり、第一寛解期の移植は欧米では慎重であった<sup>32)</sup>。近年、HLA が適合した非血縁者間造血幹細胞移植での成績が許容できることが、各国より報告されている。NMDP の報告では HLA 適合ドナーの存在と NRM を減らすことが重要であると結論されている<sup>29)</sup>。スウェーデン、ドイツの多施設共同研究で非血縁者間造血幹細胞移植は、無病生存率において血縁者間移植に劣ることはないと報告された<sup>33)</sup>。また、MRC/ECOG 研究で 67 人が HLA 一致非血縁(MUD)から移植を受けているが、そのサブ解析から、特に 35 歳以下には移植を行うことで 2 年以上にわたる化学療法を短縮できるメリットは大きいと述べている<sup>11)</sup>。

フランスの多施設における HLA10 座一致非血縁ドナーからの移植は、血縁ドナーの成績と変わらなかったことを報告している<sup>34)</sup>。Bishop は HLA 適合血縁ドナーが得られない患者に対し、自家造血幹細胞移植と HLA 適合非血縁者移植を後方視的に比較しているが、第一寛解期においては両者で差を認めず、第二寛解期では非血縁者間移植で優れていた<sup>31)</sup>。

## 10. 造血細胞移植学会のデータ<sup>42)</sup>

学会ホームページに公開されている平成 24 年度全国調査報告のデータをまとめたものを表 5 に示す<sup>42)</sup>。これらのデータは後方視的解析であり、ここに示すデータの解釈には注意を要す。どの病期においても血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植の間に成績の差は認められていない。血縁末梢血幹細胞移植は、これらと比較して成績が悪い傾向があった。高齢になるに従い、移植成績が下がる傾向にあった。JMDF2007 年度集計によると非血縁者間移植における HLA DNA 適合度別の第一寛解期の移植成績は、適合 (n = 139) 移植後の 5 年生存率が 64%であったのに対し、A 座の不適合 (n = 65) が 56% (p = 0.08)、B 座の不適合 (n = 28) が 49% (p = 0.36)、DRB1 不適合 (n = 143) が 53% (p = 0.0037) と報告されている<sup>58)</sup>。

**表 5** 成人 ALL に対する各種造血幹細胞移植の病期別 5 年生存率

16 歳以上 40 歳未満 (5 年生存率 /95%信頼区間)											
	自家移植		血縁者骨髄移植		非血縁者骨髄移植		臍帯血移植		血縁末梢血幹細胞移植		
1CR	46.0	36.6 ~ 55.0	63.2	58.8 ~ 67.3	62.7	58.5 ~ 66.6	64.0	55.2 ~ 71.6	55.2	47.4 ~ 62.3	
2CR	25.0	13.9 ~ 37.8	41.6	31.6 ~ 51.2	42.5	35.1 ~ 49.7	48.8	34.5 ~ 61.7	43.6	29.2 ~ 57.2	
NCR	4.2	0.3 ~ 17.6	16.8	11.8 ~ 22.5	20.5	15.8 ~ 25.7	13.8	6.2 ~ 24.6	16.8	10.9 ~ 23.9	
40 歳以上 (5 年生存率 /95%信頼区間)											
	自家移植		血縁者骨髄移植		非血縁者骨髄移植		臍帯血移植		血縁末梢血幹細胞移植		
1CR	30.2	19.1 ~ 42.2	51.4	44.9 ~ 57.5	52.5	47.3 ~ 57.4	47.3	38.3 ~ 55.7	43.9	36.1 ~ 51.5	
2CR			36.0	18.7 ~ 53.7	28.9	17.8 ~ 41.0	27.1	14.5 ~ 41.5	20.7	8.5 ~ 36.5	
NCR	7.9	0.7 ~ 27.7	12.7	6.2 ~ 21.6	8.6	4.4 ~ 14.5	9.4	4.6 ~ 16.2	8.8	3.9 ~ 16.3	

16 歳以上の報告症例数は、自家 300 例、血縁骨髄 1,303 例、血縁末梢血 782 例、非血縁骨髄 1,942 例、臍帯血 732 例であった。

(日本造血細胞移植学会 平成 24 年度全国調査報告より)

## 11 . わが国におけるその他の報告

重松らはCY + TBIに加え medium dose の VP-16 を加えることにより, 再発率 8.1%, NRM5.4%で全生存率は 89.2%と良好な成績を報告している<sup>59)</sup>。現在, 厚生労働省の班研究としてその追試が行われ, 以前の報告より劣るものの, 高リスクの患者において適している可能性があるというものであった<sup>60)</sup>。非血縁者間移植においては慢性GVHDによる長期のQOLが問題となるが, Kakoらは慢性GVHDの有無を期待効用に反映させた臨床決断分析によってQOLを含めた解析を行っている<sup>61)</sup>。

ここでもQOL補正10年生存率が非血縁者間骨髄移植において40.6%, 化学療法群で31.0%であり, 適当な同胞ドナーがいない患者には, どの年代においても非血縁者間骨髄移植が適応であると述べている。

(宮村 耕一, 上田 恭典)

### 文 献

- 1) Annino L, Vegna ML, Camera A, et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* **99**: 863-871, 2002.
- 2) Gokbuget N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 133-141, 2006.
- 3) Linker C, Damon L, Ries C, et al: Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **20**: 2464-2471, 2002.
- 4) Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* **106**: 3760-3767, 2005.
- 5) Taylor PR, Reid MM, Bown N, et al: Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood* **80**: 1813-1817, 1992.
- 6) Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **354**: 166-178, 2006.
- 7) Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al: Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* **25**: 813-819, 2007.
- 8) Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* **112**: 1646-1654, 2008.
- 9) Towatari M, Yanada M, Usui N, et al: Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **104**: 3507-3512, 2004.
- 10) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* **24**: 460-466, 2006.
- 11) Goldstone AH: Transplantation in adult ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 593-

- 601, 2009.
- 12) Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, et al : Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia : comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood* **116** : 4368-4375, 2010.
  - 13) Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al : Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings ; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* **74** : 2252-2256, 1989.
  - 14) Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al : Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* **113** : 1631-1638, 2009.
  - 15) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 4th ed. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2008.
  - 16) 直江知樹, 朝長万左男, 飯田真介ら編 : WHO 血液腫瘍分類～ WHO 分類 2008 をうまく活用するために～. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2010, 232-235.
  - 17) Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al : Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia : the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* **16** : 1259- 1266, 2002.
  - 18) Charrin C, Thomas X, Ffrench M, et al : A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy : 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* **104** : 2444-2451, 2004.
  - 19) Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, et al : Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **91** : 3995-4019, 1998.
  - 20) Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al : Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) : analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII /Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* **109** : 3189-3197, 2007.
  - 21) Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al : Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment : data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* **109** : 910-915, 2007.
  - 22) Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, et al : NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) : a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* **113** : 3918-3924, 2009.
  - 23) Ferrando AA, Neuberg DS, Dodge RK, et al : Prognostic importance of TLX1 (HOX11) oncogene expression in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **363** : 535-536, 2004.
  - 24) Sebban C, Lepage E, Vernant JP, et al : Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission : a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **12** : 2580-2587, 1994.
  - 25) Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al : Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* **22** : 4075-4086, 2004.
  - 26) Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al : In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients : final results of the International ALL

### 3 . 急性リンパ性白血病(成人) 第2版

- Trial (MRC UKALL III /ECOG E2993). *Blood* **111** : 1827-1833, 2008.
- 27) Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al : Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* **26**:1843-1849, 2008.
  - 28) Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al : Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia : the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* **27** : 911-918, 2009.
  - 29) Marks DI, Perez WS, He W, et al : Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* **112** : 426-434, 2008.
  - 30) Nishiwaki S, Terakura S, Yasuda T, et al : Outcome of allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia in first complete-remission. *Int J Hematol* **91** : 419-425, 2010.
  - 31) Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al : Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation : a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* **41** : 635-642, 2008.
  - 32) Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al : Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia : strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* **97** : 1572-1577, 2001.
  - 33) Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al : Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia : no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* **22** : 2816-2825, 2004.
  - 34) Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, et al : Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy : a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* **24** : 5695-5702, 2006.
  - 35) Mehta J : Hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors for acute leukemia. *Blood* **112** : 447-448 ; author reply 448-449, 2008.
  - 36) Marks DI, Wang T, Perez WS, et al : The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* **116**:366-374, 2010.
  - 37) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al : Unrelated cord blood transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **18** : 1905-1907, 2004.
  - 38) Kumar P, Defor TE, Brunstein C, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphocytic leukemia : impact of donor source on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 1394-1400, 2008.
  - 39) Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al : Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* **14** : 1353-1366, 2000.
  - 40) Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia : a metaanalysis. *Cancer* **106** : 2657-2663, 2006.
  - 41) Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al : Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* **21**:1907-1914, 2007.

- 42) 日本造血細胞移植学会：平成 24 年度全国調査報告書。 JSHCT Annual Report of Nationwide Survey 2012, 2013.
- 43) Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, et al: Allogeneic hemopoietic stem cell transplants for patients with relapsed acute leukemia : long-term outcome. *Bone Marrow Transplant* **39** : 341-346, 2007.
- 44) Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, et al: Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* **9**:1570-1574, 1991.
- 45) Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al : Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **25** : 41-47, 2011.
- 46) Yanada M, Ohno R, Naoe T : Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* **89** : 3-13, 2009.
- 47) Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al : Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **79** : 3067-3070, 1992.
- 48) Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al : Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALL XII /ECOG2993. *Blood* **113** : 4489-4496, 2009.
- 49) Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, et al : Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors : a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* **112** : 903-909, 2008.
- 50) Miyamura K, Tanimoto M, Morishima Y, et al : Detection of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia by polymerase chain reaction: possible eradication of minimal residual disease by marrow transplantation. *Blood* **79** : 1366-1370, 1992.
- 51) Hatta Y, Mizuta S, Ohtake S, et al : Promising outcome of Imatinib-combined chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph + ALL202 regimen. *ASH Annual Meeting Abstracts* **114** : 3090, 2009.
- 52) Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, et al: Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL *Blood Cancer J* **2** (5) : e72, 2012.
- 53) Sakura T, Hayakawa F, Yujiri T, et al : Outcome of pediatric-type therapy for Philadelphia chromosome-Negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adolescents and young adults (AYA): A study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). *ASH Annual Meeting Abstracts* **120** : 1464, 2012.
- 54) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン小児急性リンパ性白血病。 JSHCH monograph vol. 25, 2010.
- 55) Valcarcel D, Martino R, Sureda A, et al: Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* **74** : 144-151, 2005.
- 56) Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al: A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* **100** : 1525-1531, 2002.
- 57) Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, et al: Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based com-

### 3 . 急性リンパ性白血病(成人) 第2版

- parison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol* **91** : 855-864, 2010.
- 58) 骨髄移植推進財団データ・試料管理委員会:日本骨髄バンクを介した非血縁骨髄移植の成績報告書(2007年度集計), 2008.
- 59) 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.
- 60) Goto T, Shigematsu A, Onizuka M, et al : Phase II Trial Of medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* **122** : 544, 2013 (abstract).
- 61) Kako S, Morita S, Sakamaki H, et al : A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* **25** : 259-265, 2011.

## 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