

目 次

	(頁)
はじめに	3
慢性骨髄性白血病	4
成人急性骨髄性白血病	13
成人急性リンパ性白血病	20
小児急性白血病	27
成人骨髄異形成症候群	34
小児骨髄異形成症候群	45
悪性リンパ腫	48
成人再生不良性貧血	58
小児再生不良性貧血	62

はじめに

近年、造血細胞移植療法は一部の造血器疾患に治癒をもたらす治療法として確立されてきたが、その治療法の選択は疾患や病期、患者の年齢・全身状態により異なる。また、自家移植を行うのか、HLA適合血縁者間移植にするのか、さらには骨髄バンクに登録し、非血縁者間骨髄移植を予定するのか、移植以外の治療法を実施するのかなどその選択肢が多様になってきた。このような状況の中で、移植の適応を正しく見極め、その情報・判断を患者さんに説明し同意を得ることが、患者さんに最善の治療を提供する上で重要になってきた。

このために、日本造血細胞移植学会ではガイドライン委員会を中心に検討を重ね、主な血液疾患につき造血細胞移植の適応の一般的な考え方をガイドラインとしてここに示した。できる限り、国内外の臨床データに基づく客観的な基準作りに心がけ、その基になった主な成績もガイドライン中に記載した。

移植の適応を Europe BMT Group の適応基準¹⁾に準じて以下の4段階に分け表中に示した。わが国では、未だ approved clinical research protocol (CRP) の概念の浸透が乏しい現状で「promisingであるが十分な evidenceはない」あるいは「場合によっては適応だが一般化できない」ものもCRPに含まれているが、これらは今後CRPとして検証することが求められている（¹⁾ Schmitz N, et al. *Bone Marrow Transplant* **17**: 471–477, 1996）。

- | | |
|--------------------------------|--|
| (1) 積極的に移植を勧める場合 | (Definite: D) |
| (2) 移植を考慮するのが一般的な場合 | (in routine use for selected patients: R) |
| (3) 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合 | (to be undertaken in approved clinical research protocols: CRP) |
| (4) 一般的には勧められない場合 | (not generally recommended: NR) |

臍帯血移植、同種末梢血幹細胞移植、骨髄非破壊的（ミニ）移植はその成績が期待されるが、日本においては臨床成績を集計中のため、あるいは臨床試験でその安全性・有効性が検討されている段階であるために、今回のガイドラインでは取り扱っていない。

このガイドラインは、あくまでも現時点での主として生存を指標にした包括的な目安であり、年齢や治療後の患者のQOLをも考慮した上での個々の患者さん毎の検討が重要であることは言うまでもなく、その目的が明確で倫理的にも問題がなければ、個々の臨床研究を制限するものでもない。また、本ガイドラインに示した適応の指針は、現在の薬物療法と造血幹細胞移植療法の治療成績の比較に基づいて判定されたものであり、今後の双方の治療法の進歩によって変化することが予想され、最新の臨床成績にもとづくその時々判断が必要であろう。

このような点を考慮して、日々の診療の参考資料として役立てていただきたい。

慢性骨髄性白血病

I. はじめに

以前は、同種造血幹細胞移植は慢性期慢性骨髄性白血病の根治療法として絶対適応と考えられてきた。しかし、慢性期の治療としてIFN α が登場して、major PCR以上の反応がみられる症例の5年生存率が75 \pm 5%と、QOLを考えた生存率からみると移植療法に匹敵する成績が得られることが明らかとなった^{1,2)}。現時点ではよくデザインされた前方向的比較試験によって造血幹細胞移植の優位性が証明されていないため、造血幹細胞移植は必ずしも絶対適応とはいえなくなっている^{1,2)}。しかし一方で、初診時のデータによるIFN α 療法による疾患の生存予測、IFN α 療法における細胞遺伝学的反応性と予後との関連が明らかにされ、さらに非血縁者間移植の成績に影響を与える因子（年齢やIFN α 療法期間（診断から移植までの期間）、HLA class I allele 適合度）も明らかにされてきており、これらの因子を十分斟酌した上で、望める手段を逃すことなく、個々の症例で治療の可能性を最大限に広げる努力が求められている。

最近、ABL特異的チロシンキナーゼ阻害剤imatinib（商品名：グリベック）が慢性骨髄性白血病に特異的な治療薬としてその安全性ときわめて高い有効性が報告されている³⁾。日本においても2001年12月に健康保険薬として承認され、imatinibがCMLの第1選択の治療薬として用いられる可能性が高く、今後、造血幹細胞移植の適応やその時期はimatinibの使用を考慮した上で決定されなければならない。imatinibの臨床試験は実施中か集計されつつある段階のものも多く、imatinibをどのような時期に単独あるいは併用で使用するのか、imatinib長期投与による治療率や安全性など、現時点ではevidenceとして明らかでない点も多い。

このような状況下で、imatinib（単独あるいは併用）の反応性に基づいて造血幹細胞移植の適応を考えることになるが、今後明らかになるであろう最新の臨床成績を考慮し、造血幹細胞移植の適応を判断する必要がある⁴⁾。ここで示した適応基準（2002年3月現在）も変わる可能性があることに留意されたい。

II. 対象患者

移植施行可能な年齢の上限は明らかにされていないが、50才以上の患者では、そのeligibilityは個々の症例で全身状態、臓器の予備能、感染症の有無などより総合的に判定することが望ましい。

III. 移植の適応

病 期	治療反応性*	HLA 適合同胞	非血縁	
			DNA型適合	不適合
第1慢性期	NCR	R	R	R/CRP
	mPCR	R	R/CRP	NR
	MPCR/CCR	R/CRP	NR	NR
移行期／第2慢性期		D	D	D
急性転化期		R	R/CRP	CRP

* 本文 2) 2項参照

NCR: no cytogenetic response, mPCR: minor partial cytogenetic response, MPCR: major partial cytogenetic response, CCR: complete cytogenetic response

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols): 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1) 第1慢性期の薬物治療

1. imatinibに関しこれまでに発表された臨床データはIFN α 無効あるいは使用不能症例を対象にしたものであり、imatinibを初回治療とした臨床成績の論文はない。したがって、現時点ではIFN α 無効な（細胞遺伝学的寛解が得られない）場合にimatinibを使用することがevidenceに基づいた治療選択といえるが、今後imatinibを初回治療とした臨床成績が明らかになった場合には再検討を要する。
2. 薬物療法としてimatinib単独あるいはimatinibを含む多剤併用療法が慢性期の第1選択の治療法となる可能性は高いが、現時点ではimatinib投与による治癒率や長期の副作用が未知であることを患者に知らせた上でのimatinibの慎重な投与が必要である。
3. imatinibを含む多剤併用療法は現時点では臨床データがなく、臨床試験として実施すべきであろう。

2) 第1慢性期の造血幹細胞移植

1. 同種造血幹細胞移植の適格性があると判断される場合HLA適合同胞の有無を確認する。HLA適合ドナーが得られ、移植のリスクが高くないと判断される場合には、同種造血幹細胞移植を他の治療に優先して行うことは現時点では妥当な選択である。
2. 薬物治療抵抗性の場合、あるいは抵抗性が予測される場合には、日本骨髄バンク (JMDP) に登録を行い積極的にHLA適合非血縁者検索を行う。HLA-A、B DNA型適合非血縁ドナーが得られれば、そのドナーを用いて移植を行うことは妥当な選択である。INF α 反応性は少なくとも12ヶ月の観察期間が必要である。imatinib使用の場合、より短期間で判定できる可能性があるが、現時点では明らかではない。

3) 移行期、第2慢性期

1. 同種造血幹細胞移植の適格性があると判断される場合、HLA A、B DNA型適合非血縁者ドナーからの移植を勧める。HLA不適合血縁者ドナーやHLA DNA型不適合非血縁ドナーからの移植もこの場合は妥当な選択である。
2. imatinib未投与例ではドナーが得られない場合や移植までの期間がある場合にimatinibを投与し、血液学的改善を図ることは妥当な選択である。

4) 急性転化期

1. imatinib未投与例ではimatinibを投与し、血液学的改善を図ることは妥当な選択である。
2. imatinib投与によりたとえ寛解が得られても高率に再発することから、同種造血幹細胞移植の適格性があると判断される場合には、移行期と同様に同種造血幹細胞移植を勧める。ただし急性期症例は同種移植以外に治癒を望めないが、移植成績も不良であり、特に非血者間骨髄移植者の適応は慎重に考慮する必要がある。

IV. 予後因子

1. IFN α 療法の成績に影響を及ぼす因子

①初発 CML の早期臨床所見に基づいた予後予測

大規模・多数例の移植以外の治療成績をretrospectiveに解析して、risk分類 (prognostic score) をしようとする試みがなされている。予後予測 (AP、BCへ移行する時期を特定する) が可能となれば各患者の治療選択に根拠を与えることができる。以下に代表的な予後予測スコアを記す。ただし、imatinib導入前のデータである。また、日本において検証はなされていない。

1) Sokal score⁵⁾

主としてブスルファンで治療された678例の生存期間を解析し、low risk (<0.8)、intermediate risk (0.8 - 1.2)、high risk (>1.2) 症例を分類できることを示し、後にhydroxy ureaで治療された症例にも適合したが、IFN α 療法を受けた患者群のrisk group化はmeta-analysisでは困難であった⁶⁾。しかしIFN α にmajor responseを示す可能性についてはLeeらによれば、Sokal scoreのlow、intermediate、highそれぞれ50%、30%、15%と良い相関が認められている⁷⁾。Sokal scoreは年齢(才)、脾腫(季肋下cm)、末梢血芽球(%)、血小板数($\times 10^9$ /cmm)の4因子を用いて下記の計算式で計算する。

$$\text{score (hazard ratio)} = \text{EXP} \{ 0.0116(\text{age} - 43.4) + 0.0345(\text{spleen} - 7.51) + 0.118[(\text{platelet}/700)^2 - 0.563 + 0.0887(\text{blasts} - 2.10)] \}$$

2) Collaborative Prognostic Factors Project Groupによるscore⁸⁾ (Hasford score)

IFN α の治療を受けた1573人をmeta-analysisにて解析した結果、年齢(50才未満は0、50才以上は1)、脾腫(季肋下cm)、末梢血芽球(%)、末梢血好酸球数(%)、末梢血好塩基球(3%未満は0、3%以上は1)、血小板数(150万/ml未満は0、150万/ml以上は1)の6因子を用いて以下の計算式に従ってprognostic scoreを求め、予後とよく相関することを示した。

$$\text{score} = (0.6666 \times \text{age} + 0.0420 \times \text{spleen} + 0.0584 \times \text{blast} + 0.0413 \times \text{eosinophils} + 0.2039 \times \text{basophils} + 1.0956 \times \text{platelet}) \times 1000$$

IFN α の治療を受けた早期慢性期の908例についての生存期間中央値は、low-risk (score \leq 780, n=369)、intermediate-risk (score >780, \leq 1480, n=406)、high-risk (score >1480, n=133)、それぞれ98、65、42ヶ月であった。最近のupdateによると、10年生存率はそれぞれ42%、18%、5%であり、これにIFN α 療法による反応性を加味すると、low-risk groupで9ヶ月以内に血液学的寛解に到達した場合54%、21ヶ月以内にCCRまたはmajor PCRに到達した場合74%の10年生存率となる。これに対し、high-risk groupではIFN α への反応性は予後に影響を与えなかった⁹⁾。

②IFN α 治療による細胞遺伝学的反応性に基づく予後予測

IFN α 治療により、細胞遺伝学的寛解例が多数認められ、major PCR/CCRの反応がみられる症例の予後が従来の化学療法とは質的にも異なることが明らかにされ、これらの症例においては、少なくとも5~6年生存率に関して、同種移植と同等の成績が得られている。逆にNR例の予後は不良と予想される。しかし、IFN α の効果が完成するのに1年以上(9~18ヶ月、最長4年)要する^{10,11)}ため、IFN α の効果を十分見極めた後で移植を考慮すると、移植までに2年以上要することになり、移植成績が悪くなる可能性がある。このためIFN α 治療が効果的かどうかを早期に予測することは重要なことである。この予測に関しても上記のSokal scoreは有用である^{7,12)}。

また、Sacchi Sらは、1982~1990年にIFN α で治療された274例を対象にretrospectiveに検討して、細胞遺伝学的major PCRの得られる確率が10%以下である症例を見いだしている¹³⁾。すなわち、治療開始後3ヶ月時点では、脾腫、血小板増多を治療開始時認めた症例のうち、血液学的完全寛解が得られない場合であり、6ヶ月時点では、血液学的完全寛解が得られない場合、あるいは治療開始時季肋下5cm以上の脾腫、70万以上の血小板増多を認めた場合である。一方、脾腫・血小板増多をみなかった症例においては、12ヶ月時点で血液学的完全寛解が得られれば、ま

だ15～20%の確率でmajor PCRが期待できる。

③ imatinib 治療による予後因子

IFN α 治療が無効であった慢性期症例において imatinib により major cytogenetic response に導入できる予測因子として、末梢血に芽球が無い、ヘモグロビン値(12g/dl以上)、骨髄の芽球5%以下、診断から治療開始までの期間が1年以内、IFN 治療により cytogenetic response が得られたこと、があげられている¹⁴⁾。生存に関する予後因子は現時点では明らかでない。

2. 同種骨髄移植成績に影響を及ぼす移植前の因子

① 報告のある危険因子

- 1) **移植時病期**：第一慢性期、第二慢性期、移行期、急転期と病期が進むにつれ成績も悪化する。日本造血細胞移植学会平成12年度全国調査¹⁵⁾によると、第一慢性期の5年生存率は約65%、移行期は約42% (HLA 適合同胞間36%、非血縁者間50%) であるのに対し、急転期の成績はHLA 適合同胞間26% (n=48)、非血縁者間0% (n=31) と特に非血縁者間骨髄移植が不良であった。以下の危険因子は第一慢性期移植成績に影響を及ぼすものである。
- 2) **年齢**：20歳以上においては年齢とともに成績は不良となるが、多数例を経験した移植施設では差が少ない。
- 3) **HLA適合度**：適合同胞間移植成績は多くの報告で優れている(5年生存率;72%)。非血縁者間移植成績は、日本ではHLA DNA型適合例では64%であるが、不適合例は45%と不良である。DRB1 適合度は生存率に影響しない可能性がある。
- 4) **移植前IFN α** ：Morton らの報告¹⁶⁾によると、少なくとも非血縁者間移植においてはIFN α を6ヶ月以上使用した群での移植後生存率は有意に低く、重症かつ治療抵抗性の急性GVHD発症頻度も高い。このことはHLA 適合同胞間移植においては否定的な論文^{17,18)}が多く、単一施設の比較的均一集団での比較試験においてもGVHD発症、生存期間ともに有意差は出ていない¹⁹⁾。日本のJMDPのデータではIFN α 治療期間と移植後成績との相関はない²⁰⁾。一方、移植直前のIFN α 中止時期に関して、移植前90日以前に中止した群と90日以内にも使用を継続していた群における移植後5年生存率は、早期中止群 (n=36) 71%に対し、継続群 (n=50) 46%と前者の方が有意に成績が良い²¹⁾。
- 5) **診断から移植までの期間**：多くの施設において診断から移植までの期間が2年以上の症例と1～2年以内の症例では、後者の方が有意に成績がよいとされている^{22,23)}。

② EBMT によるスコアリングシステム

EBMTでは移行期や急性転化期を含むCML症例 (n=3,142) を対象に同種移植成績に及ぼす、移植直前の危険因子を解析した結果から、スコアリングシステムを提唱している²⁴⁾。

V. 臨床成績

1. imatinibの治験成績

1) 慢性期第1相試験

imatinib の前臨床試験によりその有効性が示唆され、1998年初めからDrukerらによりIFN α 抵抗性の慢性期患者を対象にしてimatinib単剤投与第1相試験が1日25mgから1000mg/bodyまでの14段階の用量で連日1日1回経口投与された²⁵⁾。その結果、300mg以上の用量で55例中48例、87.3%ときわめて高い血液学的完全寛解率が得られ、29例に細胞遺伝学的効果 (内major responseは17例、complete responseは7例) が認められた。Major cytogenetic response が得られた17人の患者のresponseは2ヶ月以内に起こり、血液学的寛解は観察期間中央値265日で53例中51例で持続していた。有害事象は一般的に軽微であり、43%に吐き気、41%に筋肉痛、39%

に浮腫、25%に下痢、19%に皮疹が認められた。1000mg/日までの投与で最大耐用量に達していないが、600～1000mg/日ではgrade 3,4の有害事象の頻度が増している。血液学的にはgrade 3,4の好中球減少が34例、血小板減少が30例に生じている。他に、imatinibの薬理作用の可能性のある重篤な全身性の皮疹症例が報告されている。以上の結果から、慢性期における第2相試験の推奨用法・用量は400mg/body/日、連日投与とされた。

2) 急性転化期第1相試験

Drukerらはimatinib単剤投与の第1相試験を1日300mgから1000mgまでの6段階の投与量で実施した²⁶⁾。その結果、骨髄性急性転化を示した患者38人中21人に反応（骨髄中の芽球が5%以下）が認められ、4人に血液学的完全寛解が得られた。治療開始後109日から349日の経過観察期間で7人が寛解を維持していた。

リンパ性急性転化を来たした慢性骨髄性白血病あるいはPh 1染色体陽性急性リンパ性白血病患者20人では、7人に反応が認められ、4人が血液学的完全寛解に達したが、1例を除いて全例再発している。リンパ球性急性転化時にimatinibを投与し反応のあった14例では12例が治療開始後53日（42～123日）と早期に再発した。

急性転化期の有害事象の中で多いのは好中球減少と血小板減少である。Drukerらの第1相試験でも重篤な好中球減少がgrade 3（500～1000/ μ l）で26%、grade 4（500未満/ μ l）で40%、血小板減少がgrade 3（1万～5万/ μ l）で36%、grade 4（1万未満/ μ l）で33%に認められた。慢性骨髄性白血病、とくに急性転化期や長期間の治療歴を有する患者においては正常造血のプールが減少あるいは枯渇しており、imatinib投与後に正常造血の回復が得られないか遅延する可能性があり、注意が必要である。

3) 第2、3相臨床試験

imatinib単独の第2相試験はそれぞれIFN抵抗性慢性期患者532例、移行期235例、骨髄性急性転化260例を対象にして1999年後半から2000年初めにかけて実施された。観察期間は短いですが、これら治験の2001年6月現在の結果が発表されている^{14,27)}。腫瘍効果はCMLの病期が早いほど寛解率は高くなり、IFN抵抗性の慢性期CMLでの細胞遺伝学的寛解率（major CR + partial CR）は49%で、移行期と急性転化期でもそれぞれ21%と13.5%に見られている。治療開始3ヶ月以内に慢性期症例の50%にmajor CRが得られ（中央値2.9ヶ月）、最長は8.8ヶ月であった。加速期患者では血液学的寛解が1ヶ月（中央値）で得られている。さらに、加速期と急性転化期において治療開始後3ヶ月の血液学的寛解の有無がその後の生存に大きく関連している。

非血液学的有害事象は大部分がgrade 2以下であり、このためのimatinibの中断はそれぞれ1%、2%、5%に見られた。血液学的毒性を表3に示したが、第1相試験と同様に加速期と急性転化期にgrade 4の血小板減少や好中球減少が高頻度に見られた。

imatinib単独とIFN + Ara-C併用療法を比較する第3相試験が新たに診断された慢性期患者1106例を対象に2000年後半から開始され2001年1月に登録が終了した。各群で治療抵抗性になった場合に他群の治療に変更するcrossover試験としてデザインされている。

4) 日本における臨床試験

日本においてはIFN抵抗性慢性期患者を対象にして2000年にimatinib単独投与第1相試験が200mg、400mg、600mgの3段階で12例に実施され、第2相試験が400mgで39例に実施され、中間成績ではあるが米国での臨床試験と同様な成績が得られている。また、加速期・急転期患者20例を対象にしてimatinib単独で400mg、600mg、800mgの3段階での第1相試験が2001年に実施されている。

2. imatinibにつき今後明らかにすべき事項

上記した臨床試験などにより以下の事項を明らかにすることにより今後の治療選択が明確なものになる。

- ①慢性期初回治療例での有効性

- ②有効な状態、特に cytogenetic response の持続期間
- ③ imatinib を中長期的に使用した場合の安全性
- ④慢性期、あるいは急性転化期、急性リンパ性白血病において他剤との併用療法の安全性と有効性
- ⑤併用療法あるいは単独療法で治癒が得られる率とそれを予測できる時期と因子

3. IFN療法と造血幹細胞移植の成績

造血細胞移植と非移植治療とを比較した prospective randomized study は存在しないため、同種移植がIFN療法より優れているとのconcrete evidenceはない。しかし、これまでの多数例のuncontrolled, observational studyにより、条件付ではあるが、同種移植群にsurvival benefitがあるとのevidenceは存在する。ただし、多くの比較試験において一般的に次の点が指摘されている¹⁾。(1)BMT群の方が約6才若年層である、(2)BMT群の方が観察期間が短い、(3)BMT群の方が治療開始時点での腫瘍量が少ない、(4)BMT群の方が診断から治療開始まで時間が経過している、(5)BMT群にはIFN抵抗例など、予後不良群が含まれる。従って成績の解釈は慎重であらねばならないが、次の2つの研究は、比較的評価に値すると考えられる。それらの結果から、診断からの期間の短い若年者で、Sokal scoreが高い場合には同種移植の方が、非移植治療より優れていると考えられる。しかしIFN- α とlow-dose ara-C療法²⁸⁾、imatinibとの併用療法や同種移植後の再発例に対するドナーリンパ球輸注による移植後生存率の改善²⁹⁾など、最近の治療成績を反映するものではない。

1) Italian Cooperative Groupのobservation study

1984～1986年に診断された、258例の患者を対象とした解析結果が報告されている³⁰⁾。20%の患者が主としてHLA適合同胞間の同種移植を受け、生存率(生存中央値)は、移植群43%(68ヶ月)、非移植群25%(53ヶ月)と移植群の方が優れていた。その後、1984～1991年の840例(HLA適合同胞間の同種移植例は120例)についての解析結果³⁰⁾によると、Sokal scoreがlow-risk群では10年生存率が、IFN群49%、同種移植群57%で有意差なく、Sokal scoreがintermediate, high risk群では、IFN群17%、同種移植群54%($p = 0.01$)、32才以下ではIFN群35%、同種移植群65%($p = 0.05$)、33歳以上では、IFN群16%、同種移植群31%と、移植群の優位性が示されたのは32才以下の症例、あるいは、Sokal scoreのintermediate, high-risk例のみであった。また、IFN治療反応性による解析によると、major PCR以上が35%の症例に認められ、それらの10年生存率は68%と非常に良好である。ただし、問題点として1984～1991年の症例の解析なので、現在と移植の支持療法が異なり、TRMが現在より高い可能性があり、この結果を現時点でのpracticeにそのままあてはめられるかは問題がある。FHCRCにおいても1984～1993年の間で同胞間骨髄移植の成績は着実に向上している。

2) IBMTRによるQOLを加味した生存(discounted, quality-adjusted life expectancy)分析

2,836例の移植例を対象とした解析結果⁶⁾によると、HLA適合血縁者間移植はSokal score、low-risk群の45才年齢層においても非移植群と同等か優れており、riskに無関係に生存率は高い。しかし、非血縁者間移植ではたとえ1年以内に移植したとしても、low-risk群の45才年齢層においては非移植例と差はなく、それより若年層かあるいはhigh-, intermediate-risk群において生存率が非移植群を上回る。

3) 日本の成績

日本でもrandomized studyはないし、大規模なcase match analysisも存在しない。現在のところ、多施設のregistry dataによる解析結果と少数例の前方向的試験の成績のみ存在する。それらによると、同胞間移植の成績は欧米と同等であるが、HLADNA型適合非血縁者間移植は欧米より良好で、同胞間移植に近い成績が得られている。さらに、HLA-class I DNA型適合の有無が重要である。

① Registry data.

日本造血細胞移植学会報告書：平成12年度全国調査報告書¹⁵⁾によると、成人第一慢性期974例に対する血縁・非血縁者間造血幹細胞移植の5年生存率は64.8%、HLA 適合同胞間移植 (n=506)に限ると、71.8%である。

骨髓移植推進財団 (JMDP) による報告²⁰⁾：非血縁者間移植全体 (n=452) では53%であるが、HLAのDNA型適合度が生存率に及ぼす影響は大きく、HLA 適合 (n=266) 64%に対し、A 不適合 (n=42) 33%、B 不適合 (n=156) は46%、HLA-DRB1 不適合 (n=56) 58%である。class IのDNA型適合性の方がDRB1適合度より生存率に与える影響が大きいことが明らかになった。非血縁者間移植の成績は日本のJMDPのドナーを用いた場合であり、海外バンクのドナーを用いた場合に同様のことがいえるか否かは明らかではない。

日本造血細胞移植学会のregistry dataを用いた解析結果²²⁾：成人第一慢性期723例 (血縁377例、非血縁205例) を対象にした解析によると、年齢による生存率の差はなく、診断から移植までの期間については、血縁者間移植においてのみ、期間が2年以上の場合有意に生存率が低下した。非血縁者間移植における移植前IFN投与期間の移植後生存率に与える影響は多変量解析により、有意差はなかった。

② 研究班による臨床研究

症例数は少ないが、日本における多施設共同の前方向的臨床研究として唯一結果の得られたものである。三次研究として、HLA 適合同胞がえられれば1年以内に同種骨髓移植 (RBMT) を、さもなくばIFN α 療法を続け、3ヶ月以内に血液学的寛解に至らなければJMDPに登録し、血液学的寛解例では6～12ヶ月時点でminor PCRあるいはNRならばJMDPに登録し、HLA allele 適合ドナーがえられれば同種骨髓移植 (UBMT) を施行するというデザインである。観察期間中央値36ヶ月での中間報告では、IFN α 療法 (n=174) によるmajor PCR以上のresponseが39%にみられ、その5年生存率はCCR (n=26) 100%、major PCR (n=38) 93%、minor PCR (n=39) 84%、NR (n=41) 50%であった。上記IFN抵抗性症例におけるRBMT (n=52)、UBMT (n=31)の5年生存率もそれぞれ72%、67%と良好な成績である³²⁾。

文 献

- 1) Silver RT, Steven H. Woolf SH, Hehlmann R, et al: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* **94**: 1517–1536, 1999.
- 2) Kantarjian HM, Giles FJ, O'Brien S et al: Therapeutic choices in younger patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* **89**: 1647–1658, 2000.
- 3) Savage DG, Antman KH.: Imatinib mesylate—A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* **356**: 683–693, 2002.
- 4) Goldman JM and Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* **98**: 2039–2042, 2001.
- 5) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al: Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* **63**: 789–799, 1984.
- 6) Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group: Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* **89**: 1616–1620, 1997.
- 7) Lee SJ, Anasetti C, Horowitz MM, et al: Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. *J Clin Oncol* **16**: 2897–2903, 1998.
- 8) Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Can Inst* **90**: 850–858, 1998.

- 9) Hasford J, The CML Collaborative Prognostic Factors Project Group: Prognosis of patients with CML: updated results of the Collaborative CML Prognostic Factors Project. *Blood* (Suppl 1) #2344 :546a, 2000.
- 10) Ozer H, George SL, Schiffer CA, et al: Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: Effect on remission duration and survival. Cancer and Leukemia Group B Study 8583. *Blood* **82**: 2975, 1993.
- 11) Wetzler M, Kantarjian H, Kurzrock R, et al: Interferon alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Med* **99**: 402, 1995.
- 12) Kantarjian HM, O'Brien S, Anderlini P, et al: Treatment of chronic myelogenous leukemia: Current status and investigational options. *Blood* **87**: 3069–3081, 1996.
- 13) Sacchi S, Kantarjian HM, Smith TL, et al: Early treatment decisions with interferon-alpha therapy in early chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* **16**: 882–889, 1998.
- 14) Kantarjian H, Sawyer C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* **346**: 645–652, 2002.
- 15) 日本造血細胞移植学会. 平成 12 年度全国調査報告書. JSHCH monograph vol. **5**, p72–85, 2000.
- 16) Morton A, Gooley T, Hansen JA et al: Association between pretransplant interferon- α and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* **92**: 394–401, 1998.
- 17) van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, et al and Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: A report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **20**: 553, 1997.
- 18) Giralt S, Szydlo R, Goldman JM, et al: Effect of short-term interferon therapy on the outcome of subsequent HLA-identical sibling bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* **95**: 410–415, 2000.
- 19) Tomas JF, Lopez-Lorenzo JL, Requena MJ, et al: Absence of influence of prior treatment with interferon on the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* **22**: 47–51, 1998.
- 20) 骨髄移植推進財団. 日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書. 1998年度集計:p. 8–11, 1999年6月.
- 21) Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb H-J, et al: Interferon- α before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood* **94**: 3668–3677, 1999.
- 22) 高山信之, 岡本真一郎: CML の造血幹細胞移植. *臨床血液* **41**: 283–287, 2000.
- 23) Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM et al: Choice of pretreatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* **82**: 2235–2238, 1993.
- 24) Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al for the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* **352**: 1087–1092, 1998.
- 25) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **344**: 1031–1037, 2001.
- 26) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: Activity of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *New Engl. J. Med* **344**: 1038–1042, 2001.
- 27) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induced durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* **99**: 1928–1937, 2002.
- 28) Giles FJ, Shan J, Chen S, et al: A prospective randomized study of alpha-2b interferon plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: the International Oncology Study Group CML1 study. *Leuk Lymphoma* **37**: 367–377, 2000.
- 29) Klein JP, Keiding N, Shu Y et al: Summary curves for patients transplanted for chronic myeloid leukemia salvaged by a donor lymphocyte infusion: the current leukemia-free survival curve. *Br J Haematol* **109**: 148–152, 2000.

- 30) Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Evaluating survival after allogeneic bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia in chronic phase: A comparison of transplant versus no-transplant in a cohort of 258 patients first seen in Italy between 1984 and 1986. *Br J Haematol* **85**: 292–299, 1993.
- 31) The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation: Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **17**: 1858–1868, 1999.
- 32) Ohnishi K, Ino T, Kishimoto Y, et al: Multicenter prospective study of interferon- α versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia: a preliminary analysis. *Cancer Chemother Pharmacol. Nagoya Symposium 2000*—suppl to vol **48**.

急性骨髄性白血病（成人）

I. はじめに

成人急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia; AML）に対する造血幹細胞移植は、化学療法と比較して、移植療法によりより高い生存の可能性と良好な治療後のQOL（Quality of life）が得られると考えられる病態に実施すべきである。1998年、EBMT（European Group for Blood and Marrow Transplantation）よりAMLに対する造血幹細胞移植の実施状況が発表された¹⁾が、どのような症例に、いつ、どの幹細胞移植を選択すべきかは各施設の判断にゆだねられている。これはひとえに化学療法と移植療法との優劣を比較した十分なエビデンスが存在しないことに起因している。

このような現状において、各患者の治療法を選択するには、寛解に到達した患者の予後を予測するリスクファクターに基づき症例を層別化して考えることが妥当と考えられる²⁾。そこで、本ガイドラインは海外の前向き無作為比較試験の結果や本邦における同種骨髄移植の現状、Ara-C大量療法の保険適応も踏まえ、本邦の実情に即したものを作成した。

II. 対象患者

重篤な臓器障害や感染症のない患者が対象となる。

年齢は16歳以上とし、上限は同種移植は50歳まで、自家移植は60歳までを原則とするが個々の症例の全身状態、病状を慎重に検討し、同種移植、自家移植それぞれ55歳まで、65歳まで考慮してもよい。

III. 病期別による移植の適応

病 期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
第1寛解期	t(15;17)	CRP	NR	R/CRP
	低リスク	CRP	CRP	R/CRP
	標準リスク	D	R	R
	高リスク	D	R	CRP
第2寛解期		D	R	CRP
第3寛解期以降		R	R	CRP
第1再発早期		R	R/CRP	NR
再発進行期 / 寛解導入不応期		R/CRP	R/CRP	NR

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1. 第一寛解期

1) t(15;17) 型白血病

t(15;17) を示す急性前骨髄球性白血病 (FAB分類M3) は、ATRAの導入以来完全寛解 (CR) 率が90%を越え、4年無病生存率 (DFS) は60%以上となっている^{3,4,5)}。本病型ではPCR法によりPML/RARAを検出し、微少残存病変 (MRD) をモニタリングすることが可能であり、地固め療法終了時点では98%の症例ではMRDを認めないと報告されている⁵⁾。したがって、CR1では同種移植の適応はない。しかし、MRDを認める症例や初診時白血球数1万以上の症例は予後不良であり⁴⁾、このような症例においてはHLA一致同胞間骨髄移植も考慮される。自家末梢血幹細胞移植は自家骨髄移植に比べて治療関連死が極めて低く⁶⁾、CR1における成績が良好であるが⁷⁾、その適応は慎重に考慮する。

2) 低リスク群

t(8;21)、inv(16) を有する症例、Auer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化で低リスクに相当する症例⁸⁾ (資料参考) が該当する。t(8;21)、inv(16) に付加的染色体異常を伴う症例もこれに含まれる⁹⁾。t(8;21)、inv(16) を有する症例は化学療法の成績が良好で、特にAra-C大量が有効である¹⁰⁾ことから同種移植の適応は慎重に考慮する必要がある。自家末梢血幹細胞移植は治療関連死が低いが、その適応は慎重に考慮する。

3) 標準リスク群

染色体異常としてt(15;17)、t(8;21)、inv(16) ではなく、また、予後不良の染色体異常とされる3q、5番、7番の異常、hypodiploid、複雑な異常がなく、Auer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化で標準リスクに相当する症例⁸⁾ (資料参考) が該当する。JALSG-AML95 trialにおけるmatched-pair解析では、この群でHLA一致同胞間骨髄移植が化学療法より優れており¹¹⁾、移植の適応と考えられるが、患者本人や家族の意向も重要である。非血縁者間骨髄移植は本邦ではHLA一致同胞間骨髄移植とほぼ同等の成績が得られている¹²⁾ので実施を考慮しても良い。自家末梢血幹細胞移植は治療関連死が低く、適応を考慮してもよい。

資料 JALSG-AML 95 における層別化

Auer小体 (-)、LDH $\geq 500/\mu\text{l}$ 、寛解導入回数2 各項目を1点とし、合計する

グループ	スコア	無再発生存率
低リスク	1 or 0	37.4%
標準リスク	2	30.6%
高リスク	3	22.1%

4) 高リスク群

染色体異常として、3q、11q、5番、7番の異常、hypodiploid、t(9;22)、複雑な異常を認める症例、およびAuer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化で高リスクに相当する症例⁸⁾ (資料参考) が該当する。FAB分類M0、M6、M7もこれに該当する¹³⁾。これらの症例における化学療法の成績は不良であり²⁾、HLA一致同胞間骨髄移植は第一選択と考えられる。HLA一致同胞がない場合は非血縁者間骨髄移植も適応となる。ドナーが得られない場合は自家移植を考慮してもよい。

2. 第二寛解期

第二寛解期におけるHLA一致同胞間骨髄移植の成績は、第一寛解期と大きな差はみられない¹⁴⁾。したがって、非血縁者間骨髄移植も含め、同種移植は良い適応である。一方、自家移植の成績は第二寛解

期では第一寛解期より劣る¹⁵⁾ので、骨髄提供者がいれば同種移植を選択するのがよい。

3. 第三寛解期以降の寛解期

いずれの病型においても化学療法の成績は不良であり、骨髄提供者がいれば同種移植を選択する。

4. 第一再発早期

第一再発早期であれば、第二寛解期と生存に差はないとの報告¹⁶⁾もあり、骨髄提供者がいれば同種移植を選択する。

5. 再発期

再発期の移植の成績は不良であるが、化学療法による成績は更に不良である。本邦におけるHLA一致同胞間骨髄移植では再発期症例の18%前後に長期生存が得られ、考慮されても良い¹⁴⁾。また、非血縁者間骨髄移植の成績も不良であるが同様に考えてよい。しかし、自家移植の適応はない。

IV. 予後因子

標準的化学療法における予後因子として、年齢、染色体異常、FAB分類による病型、初診時白血球数、peroxidase 反応陽性率、Auer小体の有無などが報告されている¹⁷⁾。

移植療法ではこれらの因子の多くは影響が少なく、もっとも影響力のあるものは染色体異常である^{9,18-20)}。

EBMTによる第一寛解期(CR1)における同種および自家骨髄移植999例での多変量解析では、染色体異常は同種移植における再発、無白血病生存(LFS)および全生存率(OS)に影響し、t(8;21)、inv(16)はfavorable prognosis factors、5番、7番の異常およびhypodiploidはpoor prognosis factorsであった²⁰⁾。

自家骨髄移植では、染色体異常は再発、LFSに対するもっとも強い予後因子であり、t(15;17)、t(8;21)、inv(16)はstandard prognosis factors、5番、7番の異常およびhypodiploidはpoor prognosis factorsであった²⁰⁾。

1612名のAMLを対象としたMRC AML10 Trialにおける解析でも、染色体は自家および同種骨髄移植における再発およびOSの予後因子であり、t(15;17)、t(8;21)、inv(16)をgood risk、5番、7番、3qの異常、および複雑な異常をpoor risk、その他をintermediate riskとしている⁹⁾。

同種骨髄移植後の予後因子として染色体以外では、年齢30～33歳以下、診断から移植までの期間180日以内、FAB分類M1-M3、cyclosporine少量投与が再発、生存に対する予後良好因子であり、grade II以下の急性GVHDの発症は生存に対する予後良好因子である²¹⁻²⁴⁾。

自家骨髄移植後の予後因子として、年齢、移植時期、CR1の期間が報告されている¹⁵⁾。

化学療法における予後因子は、治療内容によっても影響を受けると考えられる。これまでの予後因子の解析はdaunorubicin (DNR) + cytarabine (Ara-C)による寛解導入療法による臨床試験で行われてきたが、現在、多くのAMLでidarubicin (IDR) + Ara-Cによる寛解導入療法が行われている。そこで、本邦におけるエビデンスの一つとして、IDR + Ara-Cによる寛解導入療法が行われた多施設共同研究であるJALSG-AML95 trialにおいて、その予後因子を解析した。CR1症例における予後を、Auer小体の有無、LDH値、寛解導入回数の3因子により3群に層別化して解析すると無再発生存率は低リスク群(3点)37.4%、標準リスク群(2点)30.6%、高リスク群(1, 0点)22.1%であった⁸⁾。なお、本試験では、2000年度の解析であらたに予後不良染色体異常とFAB分類M0、M6、M7が予後不良因子であることが報告されている¹³⁾。

V. 臨床成績

1. 第一寛解期

1) 各移植法による成績

本邦におけるHLA適合同胞間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植の5年生存率はそれぞれ67%、66%、64%である¹⁴⁾。

EBMTによる1987年～1992年の集計では、同種骨髄移植、自家骨髄移植のDFSはそれぞれ55%、42%である²³⁾。

その他の海外における報告でも同種骨髄移植、自家骨髄移植のDFSはそれぞれ50～60%前後²⁵⁾、40～50%¹⁵⁾である。

海外における非血縁者間骨髄移植の成績として、Seattleグループからの報告ではDFSは55%である²⁶⁾。

2) リスク別の成績

染色体分析に基づく層別化により解析された成績が報告されている。

①t(15;17)型白血病

EBMTの報告では、HLA一致同胞間骨髄移植のLFSは51%、生存率は53%であるのに対し、自家骨髄移植ではLFS70%、生存率は83%と良好である²⁰⁾。

自家末梢血幹細胞移植では5年DFSは71%である⁷⁾。

2) 低リスク群

t(15;17)も含めた解析結果が報告されている。

HLA一致同胞間骨髄移植のLFSは56～74%、生存率は62～74%、自家骨髄移植ではLFSは46～100%、生存率は58～78%である^{2,9,18,19,20,27,28)}。

自家末梢血幹細胞移植では5年DFSは73%である⁷⁾。

3) 標準リスク群

HLA一致同胞間骨髄移植のLFSは32～60%、生存率は62～66%、自家骨髄移植ではLFSは33～49%、生存率は36～57%である^{2,9,18,19,20,27,28)}。

自家末梢血幹細胞移植では5年DFSは51%である⁷⁾。

JALSG-AML95 trialにおける層別化では、非血縁者間を含む同種骨髄移植（14例）でDFSは79%、生存率86%である⁸⁾。

4) 高リスク群

HLA一致同胞間骨髄移植のLFSは9～24%、生存率は22～46%、自家骨髄移植ではLFSは21～44%、生存率は13～49%である^{2,9,18,19,20,27,28)}。

自家末梢血幹細胞移植では5年DFSは0%である⁷⁾。

JALSG-AML95 trialにおける層別化では、非血縁者間を含む同種骨髄移植（10例）でDFSは50%、生存率60%である⁸⁾。

3) 骨髄移植と化学療法との比較試験（海外における成績）

CR1に地固め療法を行わずに同種骨髄移植を行った場合は、DFS、OSはAra-C大量を一回以上行う地固め療法と有意差はない^{29,30)}。

Zittounら³¹⁾は、CR導入後、中等量Ara-C（0.5～1 g/m² × 2/d × 6）を含む地固め療法を一回施行し、HLA適合同胞がいれば同種骨髄移植を、いなければAra-C大量（2 g/m² × 2/d × 4）を含む地固め療法か自家骨髄移植にrandomizeする比較試験を実施した。4年DFSは同種骨髄移植で55%、自家骨髄移植で48%、化学療法で30%と同種および自家骨髄移植は化学療法より優れていた。再発率は同種骨髄移植、自家骨髄移植、化学療法それぞれ24%、41%、57%と同種骨髄移植で有意に

低かったが、治療関連死亡はそれぞれ20%、10%、6%と同種骨髄移植で高かった。また、化学療法群でも、再発後に救援療法として自家移植を行うことにより、生存率では3群間で有意差がみられなかった。

Harousseauら³²⁾は、CR導入後、HLA適合同胞がいれば同種骨髄移植を、いなければAra-C大量(3 g/m² × 2/d × 4)を含む地固め療法後、自家骨髄移植あるいはamsacrineとetoposideによる地固め療法とにrandomizeする比較試験を実施した。4年DFSは同種骨髄移植で44%、自家骨髄移植で44%、化学療法で40%とまったく差を認めなかった。本研究では化学療法の成績が良好であり、その理由として、1回目の地固め療法でAra-C大量療法が行われていること、寛解導入にIDRが使用されたこと、2回目の地固め療法にamsacrineとetoposideが使用されたことが考えられる。

Burnettら²⁷⁾はAML 10 trialにおいて2コースの化学療法によるCR導入後、HLA適合ドナーがいなければさらに一回の地固め療法後に中等量Ara-C(1 g/m² × 2/d × 3)を含む化学療法を実施する群とさらに自家骨髄移植を追加する群とにrandomizeしている。その結果、自家骨髄移植群の方が、化学療法のみ患者に比べ生存率に差はないが、7年DFSは有意に優れていた(53% vs 40%)。

米国のIntergroup (ECOG, SWOG, CALGB)では15～55才のAMLを対象としてCR導入後に1コースの化学療法を実施し、さらにHLA適合同胞がいれば同種骨髄移植を、いなければpurging併用自家骨髄移植行うかAra-C大量療法にrandomizeしている³³⁾。同種骨髄移植、自家骨髄移植、Ara-C大量療法群の4年DFSはそれぞれ43%、35%、35%と有意差はなく、OSは46%、43%、52%とAra-C大量が自家骨髄移植より優れていた。

これらの報告をまとめると、自家骨髄移植と化学療法とではほぼ差が認められないが、同種移植により白血病の再発は減少する。自家移植も、同種移植も前処置としては大差がないので、再発率の差は化学療法の強さよりもgraft-versus leukemia効果によるものと考えられる。これにより同種骨髄移植の成績が上がる可能性はあるが、今のところ移植の治療関連毒性や移植片対宿主病のために死亡率が高くなり、結局生存率に差がみられていないことになる。

2. 第二寛解期

本邦におけるHLA適合同胞間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植の5年生存率はそれぞれ56%、52%、48%である¹⁴⁾。

EBMTによる報告では、同種骨髄移植、自家骨髄移植のLFSはそれぞれ39%、30%である²³⁾。

海外におけるHLA適合同胞間骨髄移植、非血縁者間同種骨髄移植、自家骨髄移植のDFSはそれぞれ30%前後³⁴⁾、31%²⁶⁾、30-52%¹⁵⁾である。

3. 第三寛解期

本邦におけるHLA適合同胞間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植の3年生存率はそれぞれ42%、49%、25%である¹⁴⁾。

4. 再発期

本邦におけるHLA適合同胞間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植の3年生存率はそれぞれ22%、12%、12%と報告されている¹⁴⁾。

文 献

- 1) Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, et al: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: Current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant.* **21**: 1-7, 1998.

- 2) Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al: A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-oriented therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* **107**: 69–79, 1999.
- 3) Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al.: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* **85**: 1202–1206, 1995.
- 4) Asou N, et al.: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol.* **16**: 78–85, 1998.
- 5) Mandelli G, Diverio D, Avvisati G, et al.: Molecular remission in PML/RAR alpha positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood.* **90**: 1014–1021, 1997.
- 6) Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, et al.: Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant.* **19**: 671–678, 1997.
- 7) Linker CA, Ries CA, Damon LE, et al.: Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* **6**: 50–57, 2000.
- 8) 大竹茂樹：私信。
- 9) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* **92**: 2322–2333, 1998.
- 10) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* **331**: 896–903, 1994.
- 11) 佐倉 徹, 宮脇修一：成人急性骨髄性白血病に対する骨髄移植療法の適応とその限界. *臨床血液.* **42**: 380–384, 2001.
- 12) 濱口元洋, 小寺良尚：公的骨髄バンクの成績と血縁者間骨髄移植の比較. *臨床血液.* **39**: 339–341, 1998
- 13) 大竹茂樹：急性骨髄性白血病. *白血病・悪性リンパ腫プロトコール集*. 大野竜三編. 医薬ジャーナル社. 大阪. P10–25, 2001年.
- 14) 日本造血細胞移植学会. *平成13年度全国調査報告書*. JSHCH monograph vol. **5**, 2001.
- 15) Gorin NC: Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood.* **92**: 1073–1090, 1998.
- 16) Biggs JC, et al.: Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood.* **80**: 1090–1093, 1992.
- 17) 栗山一孝, 吉田真一郎, 今西大介ほか：JALSGにおけるAMLの化学療法—スコアリングシステムを用いた予後判定—. *臨床血液.* **39**: 98–102, 1998.
- 18) Ferrant A, Doyen C, Delannoy A, et al.: Karyotype in acute myeloblastic leukemia: Prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant.* **15**: 685–690, 1995.
- 19) Gale RP, Horowitz MM, Weiner RS, et al.: Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow transplants in acute myelogenous leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* **16**: 203–208, 1995.
- 20) Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, et al.: Karyotype in acute myeloblastic leukemia: Prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Study. *Blood.* **90**: 2931–2938, 1997.
- 21) Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission: A randomized trial of a busulfan-cytosan versus cytosan-total body irradiation as preparative regimen: A report from the groupe d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood.* **79**: 2578–2585, 1992.
- 22) Mehta J, Powles R, Treleaven J, et al.: Long-term follow-up of patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission after cyclophosphamide-total body irradiation and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant.* **18**: 741–746, 1996.
- 23) Gorin NC, Labopin M, Fouillard L, et al.: Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation vs allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical related donor in acute myelocytic leukemia. A study of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* **18**: 111–117, 1996.
- 24) Jourdan E, Maraninchi D, Reiffers J, et al.: Early allogeneic transplantation favorably influences the outcome of adult patients suffering from acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* **19**: 875–881, 1997.

- 25) Ringden O, Horowitz MM, Sondel P, et al.: Methotrexate, cyclosporine or both to prevent graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplants for early leukemia? *Blood*. **81**: 1094–1101, 1993.
- 26) Appelbaum FR: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Semin Oncol*. **24**: 114–123, 1997.
- 27) Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, et al.: Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: Results of MRC AML 10 trial. *Lancet*. **351**: 700–708, 1998.
- 28) 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.
- 29) Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, et al.: Varying intensity of postremission therapy in acute leukemia. *Blood*. **79**: 1924–1930, 1992.
- 30) Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, et al.: Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol*. **10**: 41–46, 1996.
- 31) Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. **332**: 217–223, 1995.
- 32) 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. *Blood*. **90**: 2978–2986, 1997.
- 33) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al.: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. **339**: 1649–1656, 1998.
- 34) Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, et al.: Are patients with acute leukaemia, alive and well 2 years post bone marrow transplantation cured? A European survey. *Leukemia*. **6**: 924–928, 1996.

急性リンパ性白血病（成人）

I. はじめに

成人 ALL（20 歳以上）に対する移植適応は、病型や予後因子の有無によって決定されている¹⁾。そのため診断時には、白血病細胞の形態や細胞化学的検査のみならず、細胞表面形質、染色体異常の有無、融合遺伝子の有無などの検査が重要である。

成人 ALL では、pre B 細胞性 ALL が 70～75%、T 細胞性 ALL が 20～25%、成熟 B 細胞性 ALL が 5% を占める。また、成人 ALL では、小児 ALL と比較して、Philadelphia (Ph) 染色体を有する例が多く、TEL 遺伝子や TAL1 遺伝子の異常、また hyperdiploidy を示す症例が少ない^{2,3)}。

II. 対象患者

重篤な臓器障害や活動的な感染症のない患者が対象となる。年齢は 20 歳以上とし、上限は同種移植が 50 歳まで、自家移植は 65 歳までを原則とする。しかし、個々の症例の全身状態や病状を慎重に検討し、同種移植は 55 歳まで考慮してもよい。

III. 移植の適応

病 期	同種移植		自家移植
	HLA 適合同胞	非血縁	
第一寛解期（標準リスク群）	CRP	CRP	CRP
（高リスク群）*	D/R	D/R	CRP
第二以降の寛解期	D	D	CRP
再発早期	R	R	NR
再発進行期 / 寛解導入不応	R/CRP	R/CRP	NR

* 高リスク群は予後不良因子を有する症例。予後不良因子として、例えば、予後不良の染色体異常（t(9;22)、t(4;11)、t(1;19)、+8 など）、年齢（30 歳以上）、寛解までに 4～6 週以上、診断時白血球数 >30000/ μ L などが挙げられている（次章参照）。

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

IV. 予後因子

予後不良因子としては、年齢（30歳以上や60歳以上）、全身状態（performance status）、染色体異常（t(9;22)、t(4;11)、+8、など）、白血球数（ $>30,000/\mu\text{L}$ や $>100,000/\mu\text{L}$ ）、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 $>10\%$ ）などが指摘されている^{4,5,6,7}。なかでも最も重要な予後因子は染色体異常で、予後不良因子としてt(9;22)、t(4;11)、+8、-7、t(1;19)、hypodiploidyなどが、また予後良好因子としてt(8;14)、t(10;14)、del(12)などが報告されている^{2,3,8,9}。

なお、現在、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は予後不良と考えられていない^{10,11,12}。

また、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）が注目されている^{13,14,15}。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。

V. 臨床成績と移植の適応

1) 化学療法の成績

Vincristine、prednisolone、l-asparaginase、daunorubicin、adriamycin、cyclophosphamide、cytosine arabinosideなどの薬剤を含んだ寛解導入療法で74～91%の完全寛解率が得られている。しかし、化学療法による長期寛解率は約30%であり、治療成績の向上には寛解後療法が重要である^{5,7,16}。

2) 第一寛解期、標準リスク群

再発危険因子を有しない症例では、同種移植と化学療法による治療成績がほぼ同等で、同種移植の有用性は明らかではない¹⁷。そのため各施設の基準によって、同種移植または化学療法が実施されている。また、自家移植と化学療法の治療成績に有意な差は認められていない^{5,18,20}。

3) 第一寛解期、高リスク群

上記のいずれかの再発危険因子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なため、同種移植の積極的な適応と考えられている^{5,19,20}。

成人ALLに対する同種移植と自家移植/化学療法の治療成績（5年無病生存率）の比較では、同種移植で45%、自家移植/化学療法で31%と差は認められなかった（ $p=0.1$ ）。しかし、再発危険因子を有する高リスク群のみでの検討では、同種移植で39%、自家移植/化学療法で14%と有意な差（ $p=0.01$ ）が認められている²⁰。

自家移植と同種移植を比較した場合、同種移植の有用性を示す報告が多い^{20,21}。一方、自家移植と化学療法を比較した場合には、治療成績に差は認められていない²⁰。予後不良なPh染色体陽性ALLなどに対する自家移植で長期生存例も報告されているが²²、自家移植の治療上の位置づけが明確ではないため、自家移植は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。

4) 日本の第一寛解期における治療成績

寛解後の成人ALLに対する同種移植、自家移植、化学療法による前方視的無作為比較試験は実施されていない。IBMTRの海外の同種移植成績とJALSGの日本の化学療法を比較した検討では、30歳以下で化学療法より同種移植の成績が良く、30歳以上では同等の治療成績が示されている²³。しかし、日本の化学療法と外国の移植成績を比較するのは、比較対象の選択として議論のあるところである。現在、JALSGのプロトコール登録症例において化学療法と骨髄移植との日本人での成績が比較検討されている。

ALLに対する年齢別移植成績（HLA 適合同種骨髄移植、初回寛解、5年生存率）は、5～9歳が78.8%、10～14歳が65.8%、15～19歳が62.8%、20～29歳が61.0%、30～39歳が56.4%、40～49歳が45.3%と報告されている²⁴⁾。成人ALLに対しては、HLA一致同胞間移植、HLA一致非血縁者間移植、HLA不一致移植で、いずれも40～60%の5年生存率が得られており、HLA一致同胞間移植以外の同種移植も積極的に考慮する²⁴⁾。

全国集計によると、移植後の5年生存率は、適合同胞（n=371）で56.0%、不適合同胞（n=15）では40.4%、適合非血縁（n=113）で61.0%、不適合非血縁（n=53）では39.7%であった²⁴⁾。不適合同胞移植と適合非血縁移植の間には、不適合同胞からの移植症例数が少なく統計学的に有意差は認められていない。

また、非血縁者間移植におけるHLA DNA 適合度別の移植成績は、適合（n=139）移植後の3年生存率が70%であったのに対し、A座の不適合（n=15）が31%（適合 vs. 不適合、 $p<0.0001$ ）、B座の不適合（n=8）が55%（適合 vs. 不適合、 $p=0.5765$ ）、DR座の不適合（n=45）が56%（適合 vs. 不適合、 $p=0.1673$ ）と報告されている²⁵⁾。

成人ALLに対する自家移植の治療成績（5年生存率、第一寛解期）は、末梢血幹細胞移植で41.8%、骨髄移植で35.8%である²⁴⁾。

多施設研究による化学療法の治療成績は、6年生存率が23.4%（n=116、年齢中央値38歳）¹⁶⁾、あるいは15%（n=180、年齢中央値43歳）⁷⁾と報告されている。

5) 第二寛解期以降の寛解期および再発後早期

再発後、化学療法による治療効果は不十分で長期生存が稀であるのに対し、同種移植では20～40%の無病生存率が得られている（第二寛解期移植、10～65%；第三寛解期、再発時移植、10～33%）^{26,27)}。そのため第二寛解期あるいは再発時は、同種移植の積極的な適応と考えられている。

再発後の移植時期については、再寛解導入療法を行い、第二寛解期到達後に同種移植を実施する施設が多い。とくに、長期寛解後の再発では再寛解導入率も高く、化学療法の効果が期待できる。しかし、寛解導入療法が強化され、以前のように再寛解導入率が高くないこと、また再寛解導入後も寛解持続期間が短いことなどから、寛解期間が短い再発後には、再寛解導入療法を行うことなく同種移植の早期実施を考慮する¹⁹⁾。また、第二、第三寛解期の成人ALLに対する非血縁者間骨髄移植の治療成績は20～46%（4年生存率）であり、HLA一致同胞間移植以外の同種移植も積極的に考慮する^{24,28)}。

第二寛解期の成人ALLに対する本邦の自己末梢血幹細胞移植の治療成績は5年生存率が29.2%と報告されている²⁴⁾。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。

6) 進行期

同種移植の治療成績は長期生存率が10～20%と低率であるが、長期生存者も得られており、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^{24,27,29)}。なお、自家移植ならびに化学療法では長期生存は期待できない。

7) 特殊なALL

① 成熟B細胞性ALL（FAB-L3、Burkitt型）

これまで成熟B細胞性ALLの完全寛解率は30～40%で長期生存者も稀であったため、成熟B細胞性ALLは予後不良と考えられていた。しかし、大量のcyclophosphamide、methotrexate、cytosine arabinosideなどを含んだ短期間の強力な化学療法により、寛解率70～80%、無病生存率50%以上という良好な成績が得られている^{10,30)}。そのため第一寛解期では同種移植を適応としない施設が多い⁵⁾。

② Philadelphia (Ph) 染色体陽性 ALL

Ph 染色体 (t(9;22)) は、最も重要な予後不良因子である。寛解導入率は他の ALL とほぼ同率であるが、再発率が高く、中央生存期間は1年以下で長期生存者は稀である^{2,3,8)}。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^{31,32,33)}。第二寛解期あるいは再発後の同種移植でも長期生存が得られている³²⁾。

Ph染色体陽性ALLに対する非血縁者間移植では49%の2年無病生存率が報告されている³⁴⁾。そのため血縁者に幹細胞提供者を見出せない場合には、非血縁者間移植を積極的に考慮する。

Ph 染色体陽性 ALL に対する自家移植では、約70%の再発率が報告されている。しかし、長期生存も得られている^{22,35,36)}。

③ t(4;11) を有する ALL

t(4;11) を有する ALL は MLL 遺伝子の再構成を認め、予後不良な ALL である^{2,3,8,9,37)}。第一寛解期に同種移植を実施することにより50%以上の無病生存率が得られており、寛解後早期の同種移植を積極的に考慮する^{38,39,40)}。

④ t(10;14)、del(12)、t(1;14) などの予後良好染色体を有する ALL

化学療法によって70%以上の無病生存率が得られており、第一寛解期における同種移植の実施は慎重に検討すべきである。

VI. 思春期 ALL (adolescent ALL)

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 と一緒にまとめて報告されることが多い。

思春期 ALL は、10歳未満の小児 ALL と比較して、診断時白血球数の増多例 (>50,000/ μ L) や T 細胞性、また Philadelphia (Ph) 染色体を有する例が多く^{4,41)}、予後良好因子の TEL/AML1 融合遺伝子や hyperdiploidy を示す症例が少ない^{2,42,43)}。また、思春期や成人 ALL の白血病細胞は、10歳未満の小児 ALL の白血病細胞と比較して steroid、asparaginase、6-mercaptopurine、idarubicin などの薬剤に、より抵抗性であると報告されている^{44,45,46)}。

年齢は ALL の治療成績に影響を及ぼす重要な予後因子であり^{4,41)}、思春期 ALL では、小児 ALL (10歳未満、5年生存率>70%) と成人 ALL (20歳あるいは30歳以上、5年生存率<50%) の中間の治療成績が得られている^{4,41,47)}。思春期 ALL に対する化学療法の治療成績として、本邦からは1歳～9歳80.9%、10～14歳61.0%、15～19歳41.5%、20～29歳36.8%の5年生存率が、また英国の MRC からは1歳～9歳81%、10～14歳72%、15～19歳60%、20～29歳43%の5年生存率が報告されている^{4,48)}。

思春期 ALL に対する同種移植の適応に関しては、診療科や施設によって異なり、成人 ALL の基準に基づいて同種移植が考慮される場合と小児 ALL の基準に基づいて同種移植が考慮される場合がある。しかし、t(9;22)、t(4;11) などの予後不良な染色体異常を有する ALL は、化学療法による治療成績が極めて不良なため、第一寛解期で同種移植が実施されている。なお、小児 ALL に対する第一寛解期同種移植の適応として、Ph 染色体陽性 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、寛解到達遅延例があげられている (小児急性白血病の項を参照)。

日本の ALL に対する年齢別移植成績 (HLA 適合同種骨髄移植、初回寛解、5年生存率) は、5～9歳が78.8%、10～14歳が65.8%、15～19歳が62.8%、20～29歳が61.0%、30～39歳が56.4%、40～49歳が45.3%と報告されている²⁴⁾。

文 献

- 1) Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant* **21**: 1–7, 1998.
- 2) The Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique: Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* **87**: 3135–3142, 1996.
- 3) Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, et al.: Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **91**: 3995–4019, 1998.
- 4) Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al.: The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Pediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* **12**: 463–473, 1998.
- 5) Stock W: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: risk-adapted strategies. In Hematology 1999 The American Society of Hematology Education Program Book, *Washington*, p.87–96, 1999
- 6) Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al.: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* **85**: 2025–2037, 1995.
- 7) Ueda T, Miyawaki S, Asou N, et al.: Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: The ALL 90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* **68**: 279–289, 1998.
- 8) Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al.: Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* **93**: 3983–3993, 1999.
- 9) Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al.: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. *Br J Haematol* **96**: 601–610, 1997.
- 10) Hoelzer D, Ludwig W-D, Thiel E, et al.: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **87**: 495–508, 1996.
- 11) Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, et al.: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8364. *Blood* **93**: 3931–3939, 1999.
- 12) Pui C-H, Raimondi SC, Head DR, et al.: Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* **78**: 1327–1337, 1991.
- 13) Wasserman R, Galili N, Ito Y, et al.: Residual disease at the end of induction therapy as a predictor of relapse during therapy in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **10**: 1879–1888, 1992.
- 14) Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S, et al.: clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **339**: 591–598, 1998.
- 15) Brisco ML, Hughes E, Neoh SH, et al.: Relationship between minimal residual disease and outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **87**: 5251–5256, 1996.
- 16) Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, et al.: Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol* **68**: 421–429, 1998.
- 17) Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al.: Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* **123**: 428–431, 1995.
- 18) Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al.: Adult acute lymphoblastic leukemia: A multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* **11**: 1990–2001, 1993.
- 19) Forman SJ: Transplant approaches to high-risk ALL. In Hematology 1999 The American Society of Hematology Education Program Book, *Washington*, p.96–101, 1999.
- 20) 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.

- 21) Attal M, Blaise D, Marit G, et al.: Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Blood* **86**: 1619–1628, 1995.
- 22) 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.
- 23) Oh H, Gale RP, Zhang MJ, et al.: Chemotherapy vs HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* **22**: 253–257, 1998.
- 24) 日本造血細胞移植学会. 平成13年度全国調査報告書. JSHCT monograph vol. **5**, p.55–71, 2001.
- 25) 骨髄移植推進財団. 日本骨髄バンクを介した非血縁骨髄移植の成績報告書(2000年度集計). p.25–40, 2001.
- 26) Forman SJ: Allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. in Hematopoietic Cell Transplantation (edited by Thomas ED, Blume KG, and Forman SJ), Blackwell, Malden, p.849–858, 1999.
- 27) Appelbaum FR: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Semin Oncol* **24**: 114–123, 1997.
- 28) Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, et al.: Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **90**: 2962–2968, 1997.
- 29) Forman SJ, Schmidt GM, Nademane 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.
- 30) Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al.: Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* **85**: 664–674, 1995.
- 31) Forman SJ, O'Donnell MR, Nademane AP, et al.: Bone marrow transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **70**: 587–588, 1987.
- 32) Barrett AL, Horowitz MM, Ash RC, et al.: Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **79**: 3067–3070, 1992.
- 33) Snyder DS, Nademane AP, O'Donnell MR, et al.: Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission. *Leukemia* **13**: 2053–2058, 1999.
- 34) Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al.: Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **90**: 1410–1414, 1997.
- 35) Stockschrader M, Hegewisch-Becker S, Kruger W, et al.: Bone marrow transplantation for Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* **16**: 663–667, 1995.
- 36) Powles R, Mehta J, Singhal S, et al.: Autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia in first remission: 50 cases from a single center. *Bone Marrow Transplant* **16**: 241–247, 1995.
- 37) Bloomfield CD, Secker-Walker LM, Goldman AI, et al.: Six-year follow-up of the clinical significance of karyotype in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* **40**: 171–185, 1989.
- 38) Ludwig W-D, Rieder H, Bartram CR, et al.: Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: Results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* **92**: 1898–1909, 1998.
- 39) Janssen JW, Ludwig WD, Borkhardt A, et al.: Pre-pre-B acute lymphoblastic leukemia: high frequency of alternatively spliced ALL1-AF4 transcripts and absence of minimal residual disease during complete remission. *Blood* **84**: 3835–3842, 1994.
- 40) Pui CH, Carroll LAJ, Raimondi SC, et al.: Childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4; 11) (q21; q23): an update. *Blood* **83**: 2384–2385, 1994.
- 41) Nachman J: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia — a pediatric oncology perspective. In Hematology 1999 The American Society of Hematology Education Program Book, Washington, p.82–87, 1999.
- 42) Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al.: Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood* **90**: 571–577, 1997.
- 43) Chessells JM, Swansbury GJ, Reeves B, et al.: Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. *Br J Haematol* **99**: 93–100, 1997.

- 44) Pieters R, den Boer ML, Durian M, et al.: Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia-implications for treatment of infants. *Leukemia* **12**: 1344–1348, 1998.
- 45) Kaspers GJ, Smets LA, Pieters R, et al.: Favorable prognosis of hyperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensitivity to antimetabolites and other drugs: results of an in vitro study. *Blood* **85**: 751–756, 1995.
- 46) Maung ZT, Reid MM, Matheson E, et al.: Corticosteroid resistance is increased in lymphoblasts from adults compared with children: preliminary results of in vitro drug sensitivity study in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **91**: 93–100, 1995.
- 47) Nachman J, Sather HN, Buckley JD, et al.: Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. *Cancer* **71**: 3377–3385, 1993.
- 48) 堀部敬三：思春期白血病の臨床病態と治療戦略. *日小血会誌*. **15**: 8–20, 2001.

小児急性白血病

I. 目的

このガイドラインは小児急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia; ALL）および小児急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia; AML）の治療における造血幹細胞移植の位置づけを、化学療法との対比の中で明確にし、それぞれの病型、病期に対してどの細胞源による造血幹細胞移植が適応となるのかについて一定の指針となる考え方を示すものである。

II. 年齢

小児においては成人と異なり、0歳より18歳までのすべての年齢において移植適応の制限はない。しかしながら小児は成長過程にある個体であることから、移植年齢によって低身長や性腺障害などの晩期障害の程度に大きな差が生じるために、個々の症例によって適応を慎重に考慮すべきである。

III. 移植の適応

1. ALL

病期	リスク*	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
初回寛解期	低リスク・標準リスク	NR	NR	NR
	高リスク	D	R	CRP
第二寛解期	早期再発	D	R	CRP
	晩期再発	R	R	CRP
第三寛解期以降		D	R	CRP

* 高リスク群は以下の予後不良因子を有する症例。予後不良因子として、t(9;22)あるいはbcr-abl陽性、11q23あるいはMLL陽性、ステロイド反応性不良例、寛解遅延例（治療開始6週以降）が挙げられる（次章参照）。

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

- 1) ALLに対する化学療法は、発症年齢、初診時白血球数、表面マーカー、染色体所見などでリスク分類が行われ¹⁾、それぞれのリスクに応じて治療法が選択されている。いわゆる低リスク群においては化学療法による長期生存率は80%を超えており、この群では初回寛解期での造血幹細胞移植の適応はない。高リスク群においては化学療法を強化して治療が行われるが、さらにリスク分類を細分化し、特に予後不良な一群に対しては初回寛解期から造血幹細胞移植の適応としている。この際、初回寛解期での造血幹細胞移植の適応とする基準として、化学療法での長期生存率が40%以

下である群とするのが一般的である。

- 2) 造血幹細胞移植の成績は病期と移植幹細胞ソースによって異なるため、化学療法との成績の比較をもとに移植適応を決定する場合には、これらの因子を考慮に入れた上での成績の比較を行う必要がある。日本小児血液学会造血細胞移植委員会による全国調査の結果を見ると、HLA一致同胞間移植の成績は初回寛解期で60～70%、第二～三寛解期でも40～50%の無病生存率が得られているが、非寛解期では10～20%に過ぎない²⁾。これらの数字をもとに、それぞれの病期における化学療法での長期生存率と比較し、移植幹細胞ソースを考慮したうえで造血幹細胞移植の適応を検討する。

2. AML

病 期	リスク**	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
初回寛解期	低リスク	NR	NR	NR
	標準リスク	CRP	NR	CRP
	高リスク**	D	R	CRP
第二寛解期以降		D	R	CRP

- ** 低リスク群は以下の予後良好因子をもつ症例。予後良好因子として、t(8;21) かつ診断時白血球数5万/ μ l未満、inv(16)、後述する high risk 因子を持たない2歳未満の症例が挙げられる。高リスク群は以下の予後不良因子を有する症例。予後不良因子として、monosomy 7、5q-、t(16;21)、t(9;22)、寛解遅延例（治療開始2コース以降）、二次性白血病が挙げられる（次章参照）。

intermediate risk 群は low risk 群と high risk 群以外の症例。

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols): 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

- 1) 従来はすべて造血幹細胞移植の適応とされてきたAMLにおいても化学療法の進歩はめざましく、化学療法での治療成績は著しく向上した。特に1991年より開始された全国共通プロトコルANLL91においては寛解導入率89.8%、7年間の無病生存率55.2%というすぐれた成績が得られるようになり、その後の厚生省「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」に登録された354例の解析で特に予後良好な一群では無病生存率が70%を超えることが示された。一方、このような強力な化学療法をもってしても、長期生存率が40%に満たない高リスク群が存在することや、その両者の中間的なリスクを有する群も明らかになった³⁾。
- 2) 以上のような状況からALLと同様に初回寛解期での移植適応を再検討する必要性が生じてきた。ここでは厚生省「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」のデータ、日本小児血液学会造血細胞移植委員会の登録データを中心に、化学療法による長期生存率、造血幹細胞移植による長期生存率を比較し、移植適応に関する指針を作成した。

IV. 予後因子

1. ALL

化学療法における予後因子は治療の強度によりその意義が変動し、必ずしも造血幹細胞移植の適応

としての意義を有するとは言えない。現在、化学療法において一般的に用いられている予後因子は年齢、初診時白血球数、染色体所見であり、年齢が10歳以上かつ初診時白血球数10万/ μ l以上、染色体でt(9;22)、11q23を持つ症例、あるいは年齢が1歳未満でかつMLL遺伝子陽性などが予後不良因子とされている^{1,4,5,6,7,8)}。その他には治療反応性として、ステロイドの初期投与に対する芽球の減少率、寛解導入に要した期間が6週以上であることや、初回寛解期とは言えないが寛解導入不能例も当然極めて強い予後不良因子となる^{9,10,11,12)}。しかし年齢が10歳以上かつ初診時白血球数10万/ μ l以上の症例については化学療法の強化によって治療成績の向上が得られており、今日では造血幹細胞移植の適応とするには異論もある。

2. AML

ALLと同様にAMLの予後因子も化学療法の治療成績により変化しており、厚生省「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」での354例の解析によって以下の予後因子の臨床的意義が明確になった³⁾。化学療法による長期生存率が40%未満の高リスク群として、monosomy 7、5q-、t(9;22)、t(16;21)などの染色体所見を有する例が示され、また治療反応性の点で寛解導入抵抗例（寛解導入に2コース以上要した例）も予後不良群として明らかになった。化学療法による長期生存率が70%を超える低リスク群は、染色体所見でt(8;21)かつ初診時白血球数5万/ μ l未満、inv(16)、ハイリスク因子を持たない2歳未満の症例であった。以上の結果、これら以外の群が化学療法での長期生存率が40～70%の中間リスク群として示された。このようなAMLの生物学的特性の予後因子としての意義は国外からも報告されており¹³⁾、造血幹細胞移植の適応の決定に極めて有用である。

V. 病型・病期別の成績

1. ALL

1) 初回寛解期

① Ph1 ALL

t(9;22)を有するALLに対する化学療法の成績は極めて不良であり、現在までの報告ではいずれも造血幹細胞移植の成績が化学療法に勝っているため、初回寛解期から適応とされる¹⁴⁾。Aricoら⁸⁾はヨーロッパおよび北米で治療された326例の小児Ph1 ALLについて検討を行った。326例のうち267例に完全寛解が得られ、うち147例は化学療法を続行し、120例については造血幹細胞移植が選択された。HLA一致同胞間移植(38例)と化学療法群とを比較すると、5年無病生存率は65±8%対25±4%と移植群の成績が統計学的にも有意に優れていた。しかし造血幹細胞移植のなかでも無病生存者の割合はHLA一致同胞間移植が38例中26例が無病生存中であるのに対し、非血縁者間移植では21例中8例、HLA不一致血縁者間移植では16例中7例、自家移植では25例中6例と低下している。一方、Seattleからの報告¹⁵⁾では非血縁ドナーから移植された初回寛解期の7例中6例が無病生存中である。

② 11q23転座あるいはMLL再構成

11q23転座あるいはMLL再構成を有するALLは予後不良で、化学療法による無病生存率は20%未満という成績が報告されている^{7,16)}。MLL遺伝子再構成はt(4;11)を始め、t(9;11)、t(11;19)などで認められるが、いずれも予後は不良であり、これらの群は初回寛解期における造血幹細胞移植の適応とされる。

③ ステロイド反応性不良群

初期治療のステロイドに対する反応性が予後因子として非常に有用であることが多くの文献で示されており、Ph1陽性ALL、MLL再構成を伴うALLあるいはT細胞性ALLなど、多くのALLにおいて独立した予後因子であることが明らかとなった^{9,10,15,17,18,19)}。ステロイドを1週間投与

した後の8日目の末梢血芽球数が1000/ μ lを超える症例の化学療法による無病生存率は20%未満にとどまっております、初回寛解期において造血幹細胞移植の適応とされる。

④ 寛解遅延例（治療開始後6週以降）

ステロイド反応性が不良であると同様に、初回寛解導入療法への反応性が不良である群も化学療法単独での治療成績は不良で、病型にかかわらず初回寛解期において造血幹細胞移植の適応である^{15,20}。

2) 第二寛解期

第二寛解期のALLに対する化学療法の成績は5年の無病生存率で概ね10～25%という成績が得られており、厚生省「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」の集計でも同様の結果であった。造血幹細胞移植の成績は日本小児血液学会造血細胞移植委員会の集計²⁾ではHLA一致同胞間移植で52.4 \pm 9.7%、HLA不一致血縁者間移植で31.1 \pm 18.7%、自家骨髄移植で44.2 \pm 14.4%、HLA一致非血縁者間移植で58.4 \pm 15.2%であり、いずれも化学療法の成績を上回っている。しかし化学療法、造血幹細胞移植の双方とも診断から再発までの期間でその成績が異なることから、特に晩期再発例では症例によっては慎重な判断を要する場合もありうる。

① 早期再発例

早期再発の定義は論文により異なっており、診断後30ヶ月以内、初回寛解期間が2年以内、治療終了後6ヶ月以内あるいは12ヶ月以内などの基準が用いられている。早期再発例における化学療法の成績は不良であり、5年間の無病生存率で10%前後と報告され、造血幹細胞移植の成績は30～50%が得られていることから、この群においては非血縁者間骨髄移植を含めて、すべて造血幹細胞移植の適応である²¹⁻²⁶。

② 晩期再発例

晩期再発例に対する化学療法の成績は5年間の無病生存率で20～30%と報告されているが、初回の寛解導入療法に5剤以上の強力な化学療法を行った例では生存率が低下する傾向がある。これに対し、造血幹細胞移植の成績は50%を上回っており、無病生存率のうえでは造血幹細胞移植が優れているという報告が多い^{22,24,26}。国外では晩期再発例に対する化学療法と造血幹細胞移植の無病生存率に有意差を認めなかったという報告もあるが^{22,23,25}、GVHDをはじめとして移植関連合併症の少ないわが国においては、個々の症例における移植後のQOLを考慮したうえで、辜丸再発などの予後良好群を除き一般に造血幹細胞移植の適応とされる。

3) 第三寛解期以降

第三寛解期以降の症例は強力な化学療法を持ってしても治癒は極めて困難である。国内での造血幹細胞移植の成績はHLA一致同胞間移植の5年無病生存率が37.1 \pm 13.8%、HLA不一致血縁者間移植が33.7 \pm 23.2%、自家骨髄移植で26.4 \pm 19.5%の成績が得られており²⁾、国外での報告でも6年間で48%という無病生存率が報告されていることから²⁷、全例が造血幹細胞移植の適応である。しかし第三寛解期以降の寛解期では残存白血病細胞が多く再発率が高いことから、自家骨髄移植については否定的な意見もある²⁸。

再発あるいは治療抵抗性であっても造血幹細胞移植によって10～20%の症例に長期生存が得られており^{2,12}、同種造血幹細胞移植が適応となる。

2. AML

1) 初回寛解期

従来の形態学に基づくFAB分類は、造血幹細胞移植の適応決定における意義は薄れており、染色体所見などの生物学的特性と予後との関係を明らかにしたうえで以下の適応基準が決定された。ATRAの導入によって治療成績が飛躍的に向上したt(15;17)と、Down症候群への合併例は化学療法でも長期生存が望めるため、初回寛解期における造血細胞移植の適応はない。以下の適応基準は

前述したように国内の多数例の解析から高リスク群とされたものであり、日本のAMLに対する化学療法の現状から初回寛解期での造血幹細胞移植の適応としてコンセンサスが得られている（*は寛解期ではないが）。

- ① monosomy 7
- ② 5q-
- ③ t(9;22)
- ④ t(16;21)
- ⑤ 寛解導入不能例*

AMLの染色体所見と予後との関係については国外からも同様な報告があり、Raimondiら¹³⁾の報告では4年間生存率はinv(16)が $75.0 \pm 8.6\%$ 、正常核型が $53.8 \pm 4.9\%$ 、t(8;21)が $51.6 \pm 7.3\%$ と比較的良好であるが、11q23は $32.9 \pm 5.1\%$ と不良であった。彼らの報告ではt(15;17)の生存率は $39.8 \pm 6.9\%$ と不良であるが、これはATRA導入前の化学療法の成績であり、厚生省「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」の集計では10例中9例が生存し、無病生存も7例と良好であることから、初回寛解期からの造血幹細胞移植の適応はないと考えられる。その他、少数例ではあるがt(6;9)、t(1;22)などの症例も予後不良であることが知られている。

2) 第二寛解期以降

ANLL91共通プロトコールによる治療後の再発例の予後は極めて不良であり、再寛解導入は困難で生存率は約10%にとどまっている。しかし造血幹細胞移植まで持ち込めた症例ではHLA一致同胞間移植の7年無病生存率が $57.2 \pm 17.4\%$ 、HLA不一致血縁者間移植で $69.1 \pm 26.9\%$ 、自家骨髄移植でも $46.0 \pm 17.1\%$ の成績が得られており造血幹細胞移植の適応となる。寛解導入不能例においても20%前後の長期生存が得られていることから^{2,12)}、同種造血幹細胞移植の適応である。

VI. 移植幹細胞ソース

現在、造血幹細胞移植のソースとして主に用いられているのは、HLA一致同胞骨髄、HLA一致血縁骨髄、HLA 1抗原不一致血縁骨髄、HLA一致非血縁骨髄、自家骨髄、自家末梢血幹細胞などであり、HLA一致同胞からは末梢血幹細胞移植も試みられている。しかし、現時点において、同種末梢血幹細胞移植の施行例は小児においてははまだ少数であり、その治療成績を評価するには時期が早いと考えられる。

① HLA 一致同胞骨髄

HLA 一致同胞骨髄は以上に述べたすべての病型、病期に対して適応となる。

② 同胞以外の HLA 一致血縁骨髄

諸外国からの報告では、HLA一致同胞以外の血縁ドナーからの移植はGVHDをはじめとして移植関連合併症の頻度が高いとされているが、わが国の集計ではALL、AMLを問わず、HLA一致同胞間移植と遜色ない成績が得られている²⁾。症例数はHLA一致同胞間移植に比べて少数であり、移植関連合併症について厳密な比較は行われていないため、個々の症例で慎重に適応を検討する必要がある。

③ HLA 一致非血縁骨髄

HLA一致非血縁骨髄移植についてもわが国ではHLA一致同胞間移植と遜色ない成績が得られている。HLA一致同胞間移植とHLA一致非血縁者間移植の5年生存率を比較すると、AMLの初回寛解期ではそれぞれ75.6%、75.8%、第二寛解期では69.2%、57.5%と有意差なく、非寛解期のみ53.1%、28.1% ($p < 0.05$; 3年生存率)と、非血縁者間移植の成績が劣っていた²⁹⁾。ALLにおいてはHLA一致同胞間骨髄移植、HLA一致非血縁骨髄移植の5年生存率は初回寛解期でそれぞれ73.2%、63.7%、第二寛解期で71.9%、73.4%、非寛解期では13.3%、32.3%と、いずれも有意差を認

めていない²⁹⁾。

④ 自家骨髄あるいは自家末梢血幹細胞

ALLの初回寛解期における自家骨髄移植および自家末梢血幹細胞移植後の5年無病生存率はそれぞれ57%、58%であるが、第二寛解期においてもそれぞれ45%、60%と比較的良好な成績が得られている²⁾。その成績は、晩期再発例の第二寛解期においては、HLA一致同胞間あるいは非血縁者間骨髄移植と比較しても遜色なく、適応としてもよい。しかしALLにおける初回寛解期移植の適応であるPh1陽性例や11q23陽性例においては、化学療法と比較して統計学的に有意に優れた治療成績は報告されていない。それゆえ、治療後の晩期障害を考慮して、その適応を決定しなければならない。

AMLにおいては初回寛解期の自家骨髄移植の成績は71%と、HLA一致同胞間移植の66%を上回っているが²⁾、両群間において予後因子に偏りがあった可能性もあり、厳密な前方視的比較研究によって自家骨髄移植の意義を明らかにすることが望まれる。

⑤ その他の造血幹細胞（血縁あるいは非血縁臍帯血、HLA 2 から 3 抗原不一致 CD34 陽性細胞）

血縁および非血縁臍帯血移植は移植細胞が速やかに得られることや、GVHDの合併が少ないなどの利点から急速に症例数が蓄積されているが、一部に重症のウイルス感染症の合併を認めるなど、現時点では他の移植幹細胞ソースと比較できるだけのデータの集積に乏しい。

HLA 2 ないし 3 抗原不一致血縁者からのCD34陽性細胞移植は、重症感染症の合併や生着不全が多く、その適応については慎重な判断を要する。

文 献

- 1) Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* **332**: 1618–1630, 1995.
- 2) 日本小児血液学会骨髄移植委員会. 小児期骨髄移植全国統計 (1997). *日本小児血液学会雑誌* **12**: 93–105, 1998.
- 3) 小児 AML 共同治療研究会. 小児 AML 共通プロトコル—AML99.
- 4) Crist W, Carroll A, Shuster J, et al. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: Clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* **76**: 489–494, 1990.
- 5) Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, et al. Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **77**: 435–439, 1991.
- 6) Pui CH, Frankel LS, Carroll Aj, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) (q21;q23): A collaborative study of 40 cases. *Blood* **77**: 440–447, 1991.
- 7) Nishimura S, Kobayashi M, Ueda K, et al. Treatment of infant acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Int J Hematol* **69**: 244–252, 1999.
- 8) Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **342**: 998–1006, 2000.
- 9) Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* **199**: 151–60, 1987.
- 10) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* **84**: 3122–3133, 1994.
- 11) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* **338**: 1663–1671, 1998.
- 12) Biggs JC, Horowitz M, Gale RP, et al. Bone marrow transplantation may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* **80**: 1090–1093, 1992.

- 13) Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: Clinical characteristics and treatment outcome in a Cooperative Pediatric Oncology Group Study-POG 8821. *Blood* **94**: 3707–3716, 1999.
- 14) Dini G, Cornish JM, Gadner H, et al. Bone marrow transplant indications for childhood leukemias: achieving a consensus. The EBMT Pediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* **18** Suppl: 4–7, 1996.
- 15) Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplantation from unrelated donors for treatment of philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **90**: 1410–1414, 1997.
- 16) Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* **87**: 2870–2877, 1996.
- 17) Schrappe M, Arico M, Harbott J, et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* **92**: 2730–2741, 1998.
- 18) Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **94**: 1209–1217, 1999.
- 19) Arico M, Basso G, Mandelli F, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. The Associazione Italiana Ematologia Oncologia. *Cancer* **75**: 1684–1693, 1995.
- 20) Wingard JR, Piantadosi S, Santos GW et al. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* **8**: 820–830, 1990.
- 21) Dopfer R, Henze G, Bender GC, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* **78**: 2780–2784, 1991.
- 22) Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock-BH, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* **331**: 1253–1258, 1994
- 23) Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* **13**: 352–358, 1995.
- 24) Feig SA, Harris RE, Sather HN. Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study of the Children's Cancer Group (CCG-1884). *Med Pediatr Oncol* **29**: 534–540, 1997.
- 25) Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen PUM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* **23**: 555–560, 1999.
- 26) Boulad F, Steinherz P, Reyes B, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: a single-institution study. *J Clin Oncol* **17**: 197–207, 1999.
- 27) Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant* **20**: 939–944, 1997.
- 28) Emminger W, Hinterberger W, Emminger SW, et al. Autologous bone marrow transplantation in children with acute leukemia or non-Hodgkin's lymphoma. *Wien Med Wochenschr* **141**: 225–228, 1991.
- 29) 日本造血細胞移植学会. 平成13年度全国調査報告書. JSHCT monograph vol. **5**, p.40–69, 2001.

骨髓異形成症候群（成人）

I. はじめに

myelodysplastic syndrome (MDS) は多能性造血幹細胞のクローン性疾患で、無効造血による血球減少と AML への進展を特徴とする疾患群で保存的療法や非移植治療による生存中央値は診断後 2～3 年である。1980 年代以降世界で 700 例を越える MDS に対する HLA 適合血縁者間造血細胞移植の成績が報告され、全体で 37% の症例において治療が期待されている。しかし、MDS 患者の発症年齢中央値は 65 歳で、多くは同種移植の適応年齢上限を超えており、たとえ移植可能年齢内であっても比較的高齢者が対象となり、移植合併症が多く、特に進行期 MDS 症例の非血縁者間移植成績は満足できるものではない。進行期の MDS の大部分は通常の化学療法のみでは疾患の治療を期待しがたいため、造血細胞移植の適応疾患として広く認知されている¹⁾が、de novo AML と同等の化学療法感受性と生存を示す一群が存在する。一方、less advanced MDS の症例では、不可逆的に進行する血球減少による合併症ないし白血化をきたすことなく慢性的な経過をたどることも多く、支持療法のみで長期の生存が期待できるが、同種移植の成績も良好で RA の症例に限ると 70% 以上もの高い長期生存が得られている²⁾。

現在のところ移植適応を明確に示しうる前方向的無作為試験の報告はない。従ってどの時期にいかなる治療法を選択するかは、個々の患者の予後を推定したうえで、shared decision making の考え方に従い患者自らの同意に基づいて治療を行うことが重要である。

II. 対象患者

移植施行可能な年齢の上限は明らかにされていないが、50 才以上の患者では、その eligibility は個々の症例で全身状態、臓器の予備能、感染症の有無などより総合的に判定することが望ましい。

III. 移植の適応

IPSS (risk)	病 型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
Low	RA/RARS *	R	CRP
intermediate-I	RA/RARS *	R	CRP
	RAEB-I *	R	CRP
intermediate-II	RA/RARS/RAEB-I	D	R
	RAEB-II/RAEB-T **	D	R
High	RAEB/RAEB-T **	D	R
proliferative CMML ***		D	R
therapy-related MDS		D	R
AML transformed from primary MDS **		D	R

* 血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で、他の保存的治療法無効の場合。

** 染色体異常が good prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。

*** dysplastic CMML は他の MDS に準じ、IPSS による適応基準に従う。

- D** (definite) 積極的に移植を勧める場合
R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合
CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合
NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1. IPSS low-risk 症例は形態学的に RA/RARS であり、一系統のみの血球減少を呈する群で、保存的治療法による生存中央値は10年以上のため、一般的には intermediate-1 以上のリスクの進行まで移植を待つのが妥当である。移植適応となるのは血球減少が高度で頻回の補充療法が必要となる症例あるいは重篤な感染症・出血の既往もしくはこれらの合併症を併発する危険の高い症例のみである。その場合 HLA 適合同胞ドナーが得られればできる限り早期に移植することが望ましい。非血縁者間移植成績は特に40歳以上では不良であるためプロトコルに基づく他の実験的治療と比較検討する。
2. IPSS intermediate-1 症例の生存中央値は5年程度である。RA/RARS の場合、IPSS low-risk 症例と同様の移植適応がある。RAEB-I の場合は good prognosis 染色体異常 (正常核形、Y-、5q-、20q-) をもつ二系統以上の血球減少を呈する群または intermediate prognosis 染色体異常をもつ、一系統のみの血球減少を呈する群であり、IPSS low-risk と同様に血球減少の程度およびそれともなう合併症の危険度に依存する。保存的療法で治癒が望めないため、疾患の治癒と長期生存をめざす場合には血縁者ドナーがえられれば同種移植を選択する。
3. IPSS intermediate-2 症例の生存中央値は約2年であるため多くの症例が移植適応である。このリスク群に入る RA/RARS 症例は染色体異常が poor risk であるが、移植成績が良好であり非血縁者間移植を含めて早期移植が薦められる。RAEB/RAEB-T は通常量化学療法によって期待される生存率は低く、移植適応があると考えてよいが、染色体異常が good prognosis を示すような一部の症例では AML に準じた治療で比較的良好な予後を期待できる場合があるので、慎重に移植適応を考慮する。
4. IPSS high-risk 症例は形態学的に RAEB/RAEB-T であり、その生存中央値は半年未満である。通常量化学療法による治療成績は染色体異常が good prognosis の症例を除き、極めて不良で治癒が望めないため、非血縁者間移植を含む同種移植の適応がある。しかし芽球の増加が高度の場合には移植成績も不良のため、染色体異常が good prognosis の症例は非血縁者間移植の場合、慎重に適応を考慮する。
5. AML transformed from de novo MDS 症例は非血縁者間移植を含む同種移植の適応がある。t(8;21) と inv(16) 症例に関しては de novo AML に準じた化学療法により比較的良好な予後を期待しうる場合があるので、慎重に適応を考慮する。
6. therapy-related MDS 症例は積極的な移植適応である。
7. CMML の proliferative type は、他の有効な治療法に乏しく、移植のよい適応である。Dysplastic type は他の MDS 症例と同様、IPSS risk による適応に従う。
8. 自家移植や骨髄非破壊的同種移植は、その目的を明確にした臨床研究 protocol に従って施行されるべきである。

IV. 予後因子

1. 造血細胞移植以外の治療法による予後因子

1) 形態学的分類

骨髄および末梢血中の芽球比率、環状鉄芽球比率、単球数により、FAB分類では五つの重型に分類され、ある程度予後と相関する³⁾。新たに提唱された WHO 分類⁴⁾では RAEB が - I (骨髄中芽球; 5

～10%) と - II (骨髓中芽球; 10～20%) に細分類され、CMMLの一部がMDSから独立し、急性白血病の定義が白血球芽球30%以上から20%以上に変更されたのを受けて、RAEB in T (RAEB-T) が省かれた。RAEB-TはAML with multilineage dysplasiaと分類不能のAMLなどとなる。RAEB-IIはRAEB-Iに比して有意に生存率が低くAMLへの移行率は高いと報告されている⁵⁾。また従来のRAは、赤芽球系の異型性のみがみられる pure RA と refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RC + Dys) に細分類されたが、後者の方が染色体異常の頻度が高く予後不良である⁵⁾。pseudo Pelger anomaly を指標とする dysplasia の程度と予後が相関するといわれている。多くの論文において advanced MDSはRAEB- I、RAEB- II、RAEB-Tを意味し、less advanced MDSはRA、RARS、(RAEB- I) を含んでいる。

CMMLはFAB分類においてMDSに分類されていたがmyeloproliferative disorders (MPD) の性格を有しており、WHO分類ではその一部はMPDに分類され、固有の予後を呈する。WHO分類ではCMMLを、末梢血白血球数が13,000/cmm以上のproliferative CMML (MPD-CMML) と13,000/cmm未満のnon-proliferative or dysplastic CMML (MDS-CMML) 二つのサブグループに分けている。両者の臨床像は、225例(110 MPD-CMML、115 MDS-CMML)のretrospective analysis⁶⁾によれば、肝脾腫や高LDH血症がMPD-CMMLに多くみられる以外差に乏しいが、5年生存率、AMLへの移行がMPD-CMMLでは15%、29%、MDS-CMMLではそれぞれ24%、18%とMPD typeの方がAMLへの進展が多く予後不良である。一方、Onida Fらは単一施設213例のCMMLをレトロスペクティブに解析した結果、白血球数は予後に与える影響は強くなく、dysplastic/proliferativeの分類に疑問を發している⁷⁾。むしろ4つの因子(Hb<12g/dl、末梢血芽球の出現、リンパ球絶対数>2500/cmm、骨髓中芽球>10%)を用いたprognostic scoreにより4群に分類し、low、intermediate-1、intermediate-2、high riskの生存中央値はそれぞれ24、15、8、5ヶ月であったとしている。

WHO分類が従来のFAB分類より臨床的有用性が高いかどうかは明確にされておらず⁸⁾、またこれまで蓄積された知見の多くがFAB分類に基づくものであるため、現時点では原則的にFAB分類による形態学的分類に基づき記述する。

他の疾患に対する化学療法中あるいは治療後に発症した場合は治療関連(therapy-related) MDSと表現され、primary MDSと比較して予後不良である。治療関連MDSは悪性リンパ腫治療で用いられるアルキル化剤の投与後みられる場合が最も多く、平均4～5年の経過で発症する。最近では自家移植後の発症も多い。90%以上の症例で染色体異常が認められ、アルキル化剤では5番、7番の異常が多く、topoisomerase II 阻害剤では3q26、11q23、21q22を含むbalanced translocationが多くみられる⁹⁾。

Hypoplastic myelodysplasiaやMDS with bone marrow fibrosisは通常のMDSと予後に差異はないが、化学療法への反応性は一般的に不良である。Hypoplastic MDSと再生不良性貧血との異同はしばしば問題となる。巨核球減少の有無、異形成の有無が鑑別点であるが、形態学的に再生不良性貧血と診断された症例にMDSでみられるような染色体異常が認められることがある。これらの症例のATG/CSP等の免疫抑制療法への反応性は正常核形の再生不良性貧血症例と差がない¹⁰⁾。

MDSから移行したovert leukemia(AML transformed from primary MDS, AML with multilineage dysplasia with prior MDS)は本稿で扱うべきではないが、しばしばadvanced MDSを対象とした臨床研究に含まれるため言及する。AML transformed from MDSは総合的にはde novo AMLより化学療法後の予後は不良であり¹¹⁾、区別して扱う必要があるが、これはpoor prognosis染色体異常を示す症例が多いことによるもので、de novo AMLと同様の予後因子により左右されると考えられている。

2) 染色体異常

Primary MDS患者の約40%が染色体異常を示し、それが予後に大きく関与することが報告されている¹²⁾。advanced MDSにおいては化学療法による予後は形態学的分類より細胞遺伝学異常の方が推定には重要である。MDACC (MD Anderson Cancer Center) の報告¹³⁾によると、inv(16)、t(8;21)、正常核形はfavorable、-5/-7を含む複雑核形はunfavorableであり、病型は転帰に影響を与えてはいなかった。

Less advanced MDSにおいても高リスクの染色体異常を持つ群の保存的治療法に対する反応性は不良であり、急性白血病への移行など病期の進展がみられやすく予後は不良である。

5番染色体長腕の欠損のみを有する5q- syndromeは骨髄中芽球が5%未満の場合予後良好なMDSである¹⁴⁾が、その他の染色体異常を伴う場合は急速にAMLへ移行することもある。

3) International Prognostic Scoring System for MDS (IPSS)

International MDS Risk Analysis Workshopはそれまでに報告された七つのリスク分類システムの症例(primary MDS 816例)を持ち寄り、これらのデータからIPSSを発表した¹⁵⁾。これは骨髄での芽球比率(5%未満;0、5~10%;0.5、11~20%;1.5、21~30%;2.0)、染色体(正常核形、Y-、5q-、20q-;0、7番染色体異常、三つ以上の異常;1.0、それ以外の異常;0.5)、血球減少(血球減少がないか一系統の血球減少;0、二三系統の血球減少;0.5)を認めるスコア数により、四つのリスク群に分類しており、Low(0)、Intermediate-1(0.5、1.0)、Intermediate-2(1.5、2.0)、High(≥ 2.5)群での生存期間中央値は全症例でそれぞれ5.7、3.5、1.2、0.4年、60歳以下の症例ではそれぞれ11.8、5.2、1.8、0.3年で、予後との良い相関を認めた。advanced MDSを対象とした強力化学療法による治療効果にIPSSが有用かどうか、まだはっきりとしていない。IPSSに年齢要因が含まれない点が問題である可能性がある¹¹⁾。

4) 年齢

advanced MDSを対象とした強力化学療法による成績の解析から40~50歳が予後の分岐点と考えられている¹⁶⁾。特にIDR、HD-araCを含むレジメンでは早期死亡を含めたRRTの増加がみられる。

5) その他

PS(≥ 2)と診断から化学療法開始までの期間(≥ 20 ヶ月)もpoor prognosisとの関連性が示されている¹²⁾。

2. 造血細胞移植による予後因子

二つの重要な独立した因子が移植後の再発およびdisease free survival (DFS)に関連する。移植直前の疾患の形態学的分類(芽球の%)と細胞遺伝学的異常である。移植以外の治療による予後因子とoverlapするため、移植適応を考えるとときに問題となるが、芽球の増加や細胞遺伝学的異常の進展がみられる前に移植した方が予後が改善されるとも考えられる。

1) 骨髄中芽球比率

血縁者間、非血縁者間移植を問わず、RAEB/RAEB-TはRA/RARSと比較して移植後再発率の上昇とDFSの短縮が多く報告により示されている^{17,18)}。

移植直前に骨髄中芽球が多い症例は移植後再発リスクが高く、成績は不良であり、移植前に化学療法を施行してCRに到達後移植した症例の予後はそうでない場合と比して良好である。しかし病期の進んだ症例ほど移植前に化学療法を施行されており、化学療法後寛解に到達する症例はgood prognosis染色体異常を示すことが多いことなど、retrospectiveな比較は困難である¹⁹⁾。移植前の化学療法に関しては、それによる臓器障害や感染症合併の可能性があるので、寛解導入率が低いと考えられる症例には施行する場合留意する。

2) 染色体異常

移植後予後との相関に関しては症例数や分類の問題があり、一様な結果が得られていなかった。最近、二つのグループから細胞遺伝学的異常のpoor prognosis group(7番染色体異常、三つ以上の異常をもつ複雑核型)はgood prognosis group(正常核形、Y-、5q-、20q-)およびintermediate

prognosis group（それ以外の異常）と比して移植後DFSが短縮することが明らかにされた^{2,20)}。

一方、RA/RARSの患者の場合、染色体異常は移植後予後には影響を与えず、たとえ細胞遺伝学的異常が予後不良群を示そうともRA/RARS患者の再発は極めて少なく、HLA適合血縁者間移植の長期生存率は74%に達する^{2,20)}。

3) IPSS

IPSSと移植後予後との関連についてFHCRCから241例についての報告がある²¹⁾。Intermediate-1 (n=94)、intermediate-2 (n=68)、high (n=77)のnon-relapse mortality (NRM)はそれぞれ、42、51、37%と差がなかったが、再発率は2、17、38%、5年DFSは56、32、24%と有意差があった。low IPSS群に属したのは2例のみのためdataはない。Vancouver groupの報告²⁰⁾によるとIPSS別EFSはlow 51%、intermediate 40%、high 6%で、再発率はそれぞれ19%、12%、82%であった。

4) 診断から移植までの期間

MDSのNRMはCMLよりかなり高く、年齢要因以外に鉄沈着による臓器障害、HLA同種免疫反応、真菌のcolonization/infection、高いTNF活性等が指摘されている。従って移植までの期間が長くなると移植関連毒性(TRM)が高くなる可能性があり、また経過観察中に疾患が進展する可能性もあって、移植成績に悪影響を及ぼす^{17,18)}。

FHCRCの解析によると、RA患者においては移植までの期間が短いほどTRM、DFSともに改善されるが、advanced MDSにおいては差が認められない²²⁾。

5) 年齢

他の疾患と同様、移植後成績は年齢と共に悪化し、TRMおよび再発の増加が主たる原因である。多くの施設が55歳を同種移植の限界と考えているが、FHCRCは55～66歳のMDS患者50例(13 RA、19 RAEB、16 RAEB-T/AML、2 CMML)の成績を報告している²³⁾。DFSが42%で若年者と同様の予後因子を有していた。

日本におけるHLA適合同種移植の年齢別成績では50歳未満では3年生存率50%以上と差がみられないが、50～59歳30%と不良である²⁴⁾。非血縁者間移植(JMDP)の場合、3年生存率が30才未満43～53%、30才以上30～38%であり、後者は不良である²⁵⁾。

6) Therapy-related MDS

もっとも最近のEBMTからの報告では、DFS、再発率ともにprimary MDSと有意差がないとしている²⁶⁾が、ほかの多くの報告ではtherapy-related MDSの予後は不良であり²⁷⁾、非再発死亡の増加が指摘されている²⁸⁾。

V. 臨床成績

1. 造血幹細胞移植以外の治療法による成績

1) 保存的治療法

less advanced MDS (RA、RARS)あるいはIPSS low/intermediate-1 riskの多くの症例は、無治療や補充療法にて経過観察されるか、あるいは化学療法以外の保存的治療法(蛋白同化ホルモン剤、造血刺激因子(エリスロポエチン、G-CSF)、免疫抑制療法により治療されている。保存的治療法は、疾患の治療をもたらしものではないもののless advanced MDSの一部の症例において有効性が確認され、治療効果が予測可能な場合もあるため、移植適応を考慮する際重要である。

補充療法に関して、鉄過剰症のコントロール²⁹⁾はless advanced MDS患者では生存期間に直接関連

する、最も重要な課題である。エリスロポエチン (Epo) 単独療法は血清 Epo が 100～200mU/ml 以下の症例では治療の有効性が期待され³⁰⁾、Epo と G-CSF の併用療法は meta-analysis³¹⁾ により血清 Epo が低く (500mU/ml 未満) 輸血必要度が低い (月 2 単位未満) 症例、RARS 症例において高い有効性がある。

CYA、ATG、あるいは両者による免疫抑制療法は輸血量の短い、若年の less advanced MDS に効果が高いと考えられる³²⁾。骨髄密度、染色体異常、PNH 顆粒球の増加、HLA-DR15 などと免疫抑制療法の効果の関連につき研究が進められている。

2) 少量化学療法

advanced MDS 症例で芽球が増加傾向の場合何らかの化学療法が施行されることが多い。少量化学療法は骨髄芽球%の低下、汎血球減少の改善と時に完全寛解をもたらすが治癒が望めず、生存期間の延長に必ずしも結びついていない。しかし一部の症例においてはQOLの長期的改善がみられ、本療法が奏効することが期待される患者因子が明らかになりつつあるため、適応を限定すれば長期予後を改善しうると考えられる。

代表的な cytosine arabinoside 少量療法では 20% 前後の寛解率 (CR + PR : 約 30%)、治療関連死 7～19% と報告されているが、奏効期間が中央値 8 ヶ月と生存期間の延長に結びついてはいない。支持療法との randomized study でも生存期間に有意差は出ていない³³⁾。多変量解析による予後良好因子は、血小板数 (15 万以上)、骨髄細胞密度 (過形成ではない)、輪状鉄芽球 (存在)、染色体異常がないか単一の異常である³⁴⁾。これらの症例が low-dose araC 療法のよい適応と考えられる。

Advanced MDS 症例を対象にした low-dose melphalan 療法の成績は奏効率 35～40%、効果がみられた症例の生存期間中央値は 27 ヶ月であった³⁵⁾。IPSS \geq 2.0 の高齢者 RAEB 症例を対象とした臨床研究 (melphalan 2mg/day 経口、4 週間以上) において、骨髄細胞密度が正または低形成であること、複雑核形の染色体異常がないことが予後良好因子であった³⁶⁾。

日本では渋谷らが low-dose ACR により 33% の奏効率を得³⁷⁾、ついで low-dose AraC との randomized study を施行し、奏効率、生存中央値はそれぞれ AraC 群 32%、24 ヶ月、ACR 群 44%、12 ヶ月であった³⁸⁾。現在日本で最も多く施行されている CAG regimen による多施設共同研究の成績は、secondary AML と RAEB in T 症例 (n=18) を対象として 44% の完全寛解率が得られているが、DFS と生存中央値は 8 ヶ月と 17 ヶ月、5 年生存率は 15% 前後である³⁹⁾。

3) 通常量化学療法

advanced MDS に対する通常量化学療法の多くの報告は、de novo AML に比較して完全寛解率は低く (40～60%)、造血回復の遷延により化学療法死が多く、寛解持続期間も短く (10～15 ヶ月) 有用性は低いとされてきた⁴⁰⁾。しかし現在では同じリスクの染色体異常を有する場合、de novo AML と secondary AML では変わらぬ成績を示すこと、MDS では多くの症例が poor prognosis karyotype を示すことが明らかになっている¹¹⁾。従って稀ではあるが favorable karyotype (t(8;21)、inv(16)) の場合、これが真に MDS というべきかどうかは疑問であるが、長期寛解が期待できる。MDS 患者に対する化学療法の長期フォローアップ成績は報告が乏しいが、99 例において 80 ヶ月生存が 60 歳以上 19%、60 歳未満 28% との報告⁴¹⁾ と、MD Anderson Hp の 1985～1966 年 (n=470) の報告⁴²⁾ がある。後者によれば、53% に CR が得られたが、23% が寛解導入療法中に死亡、20% が治療抵抗性で、3 年間 CR を続けている例は 5.5% にすぎない。

日本のまとまった報告としては 49 例の advanced MDS 患者を対象に JALSG の de novo AML に対する化学療法に準じた治療法 (IDR 12mg/m² × 3 + araC 100mg/m² × 7) を施行し 60% の症例に完全寛解がえられ、その寛解持続期間中央値は 8 ヶ月であった⁴³⁾。年齢 (>60)、PS (\geq 2)、骨髄低形成の有無により投与量を 60～80% 減量することにより完全寛解率を下げることなく、regimen-related toxicity (RRT) を減弱できたと報告している。

少量化学療法との randomized study は存在しないため、両者の比較は困難である。強力化学療法は

advanced MDSに対して一定の効果を与えるが、現在でもMDS治療における位置づけは明確ではない。

4) CMMLに対する化学療法

ほかのMDSと比べて通常量化学療法⁴⁴⁾、low-dose araC⁴⁵⁾の成績は不良で、白血球数増多例、脾腫・臓器浸潤を有するMPD-CMMLはhydroxy-urea (HU) や6MP、経口VP16による白血球数のコントロール主体の対症療法に委ねられており、生存期間の延長にはつながらない。MPD-CMMLを対象としたHUとVP16とのprospective randomized studyにおいてHUの方が有効率(60% vs 36%)、生存期間中央値(20ヶ月 vs 9ヶ月)と有意に優れていた⁴⁶⁾。染色体異常monosomy 7やcomplex abnormalitiesが存在する症例、貧血の強い症例の予後は不良である。

2. 同種造血幹細胞移植による成績

1) 欧米の成績

EBMTの1378例の報告²⁶⁾は、885名がHLA適合同胞間移植、198例が非血縁者間移植、91例がHLA不適合血縁者、126例が自家移植である。3年DFSはそれぞれ36%、25%、28%、33%、TRMは43%、58%、66%、25%、再発率は36%、41%、18%、55%。HLA適合同胞間移植の成績は年齢が若いほど良好(20才以下45%、20～40才37%、40歳以上31%)である。

FHCRCからの報告²⁾は症例数250(142 HLA-identical、70非血縁者間、33 HLA不適合family donor)で、年齢別ではDFS、non-relapse mortalityがそれぞれ、21才未満60.3%、23.0%、21～39才40.6%、46.3%、40～55才23.8%、53.5%と年齢とともにTRMの増加に伴って生存率の低下がみられ、疾患がRA/RARSではDFS 52.7%、再発率4.9%であるのに対し、RAEB/RAEB-T/AMLではそれぞれ27.6%、27.6%と明らかな差がみられた。細胞遺伝学的にgood prognosis群44.7%、intermediate群39.5%、poor prognosis群27.6%で、therapy-related MDSは20.2%、primary MDS 41.2%であった。非血縁者間移植と適合同胞間移植の成績は、前者ではTRMが増加するも再発率が低くDFSに差がみられなかった。

非血縁者間移植に限った報告はEBMTGからの報告¹⁸⁾が最多で、比較的若年(年齢中央値は24歳)の118例(1986～1996)で、RA/RARS 50例、RAEB 26、RAEB-T 34、secondary AML 22、CMML 12例。再発、TRM、DFSはそれぞれ、35%、58%、28%で、T細胞除去のためか拒絶、生着不全例が18例含まれる。NMDPからの報告⁴⁷⁾はabstractのみであるが、320例のDFSは30%である。MDSに対する非血縁者間移植において最も良い成績が期待できるのはRAの患者で前治療としてBU + CY regimenを受け、ブスルファンの血中濃度が600～900mg/mlに保たれた場合で、3年生存率は61%に達すると報告されている⁴⁸⁾。

FHCRCからのtherapy-related MDS/leukemia(n=111)の報告⁴⁹⁾によると、5年生存率はRA(n=17、42%)、RAEB(n=23、17%)、RAEB-T(n=15、18%)、secondary leukemia(n=56、9%)で、再発は病期がRA/RAEBであるか染色体異常がlow-riskの場合低く、non-relapse mortalityは前治療の影響が大きいためにしている。Therapy-related MDSにおいては他の治療法による予後が極めて不良であることから造血細胞移植を選択することは妥当であるが、less advanced MDSの病期に施行することが望まれる。

2) 日本の成績

成人のHLA適合同胞間同種移植の病型別5年生存率は日本造血細胞移植学会のregistry dataによると、RA(n=71) 71.6%、RAEB(n=58) 41.0%、RAEB-T(n=58) 45.5%である。非血縁者間骨髄移植では、3年生存率RA(n=57) 61%、RAEB(n=46) 36%、RAEB-T(n=72) 32%と報告されている⁵⁰⁾。非血縁者間移植成績はHLA-DNA適合度により大きな影響を受ける²⁵⁾。HLA-DNA適合(n=109)症例53%に対し、HLA-A不適合(n=22) 31%、HLA-DR不適合(n=22) 44%と特にclass I不適合例の成績は不良である。他の治療法との比較試験の結果ではないため直接的な成績の比較は困難であるが、less advanced MDSにおいては移植成績が秀逸であり、advanced MDSにおいては治癒を望める他の有効な手段に乏しいため、いずれにおいても同胞間移植を選択することは妥当である。非血縁者間

移植に関しては成績が5～10%低下するため、HLA-DNA 適合度や患者年齢、および他の治療法の子後因子を慎重に検討しなければならない。

3) CMMLの移植成績

CMMLに対する同種骨髄移植の成績はまとまったものとしてシアトルからの報告⁵¹⁾がある。21例のCMML (12 proliferative、9 non-proliferative) において3年生存率39%、3年再発率25%で患者平均年齢が47才であることを考慮するとまずまずの成績である。移植までの期間が短く、骨髄中芽球比率が低い症例の予後が良好で、染色体異常の有無は無関係であった。日本での成績は、HLA適合同胞間移植 (n=24) の5年生存率は46.3%で⁵⁰⁾、非血縁者間移植成績²⁵⁾は3年生存率51% (n=16) である。WHO分類に基づく成績の報告がないものの、化学療法による生存期間中央値がせいぜい20ヶ月であり、治癒を望める治療法が他に存在しないことから造血細胞移植を施行することは妥当な選択である。

3. 自家移植

自家移植の報告は、EBMTのような大きなregistryでも症例数が少なく、観察期間も短く、生存期間に対する有用性について結論を出すことはできない⁵²⁾。現在、進行期MDSを対象にIDR、araC、VP16 (ICE) による寛解導入療法を施行し、寛解到達例では地固め療法 (IDR + HD-araC) 後、HLA 適合同胞が得られれば同種移植を、さもなくば2回目の地固め療法を施行するか、自家末梢血幹細胞移植かにrandomizeするデザインでprospective study⁵³⁾が進行中である。

4. 骨髄非破壊的同種造血細胞移植 (ミニ移植)

ミニ移植は前治療が弱くRRTが少ないことから高齢者の多いMDSへの適応が期待される⁵⁴⁾が、現在のところガイドラインに示すことができるほどのデータの蓄積はない。

文 献

- 1) Haeney M, Golde DW: Medical progress: Myelodysplasia. *N Engl J Med* **340**: 1649–1660, 1999.
- 2) Anderson JE: Bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Blood Rev* **14**: 63–77, 2000.
- 3) Beris P: Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin Haematol* **26**: 216–233, 1989.
- 4) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* **17**: 3835–3849, 1999; *Ann Oncol* **10**: 1419–1432, 1999; *Histopathology* **36**: 69–86, 2000; and *Bennett J: Int J Hematol* **72**: 131–133, 2000.
- 5) Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al: Validation of the WHO proposals for a new classification of myelodysplastic syndromes: analysis of 1640 patients. *Blood* **96** (Suppl 1) #2349: 547a, 2000.
- 6) Germing U, Strupp C, Meckenstock G, et al: Clinical course, morphology and prognosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Med Klin* **94**: 467–472, 1999. [in German]
- 7) Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al: Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* **99**: 840–849, 2002.
- 8) Nösslinger T, Reisner R, Koller E et al: Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: vomparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* **98**: 2935–2941, 2001.
- 9) Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, et al: Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* **86**: 3542–52, 1995.
- 10) Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, et al: Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* **104**: 271–274, 1999.

- 11) Beran M: Intensive chemotherapy for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* **70**: 139–150, 2000.
- 12) Morel P, Hebbar M, Lai J-L, et al: Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* **7**: 1315–1323, 1993.
- 13) Estey E, Thall P, Beran M, et al: Effect of diagnosis (refractory anemia with excess of blasts, refractory anemia with excess of blasts in transformation, or acute myeloid leukemia (AML)) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* **90**: 2969–2977, 1997.
- 14) Boultonwood J, Lewis S, Wainscoat JS: 5q- syndrome. *Blood* **84**: 3253–3260, 1994.
- 15) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al: International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **89**: 2079–2088, 1997. [Erratum, *Blood* **91**: 1100, 1998.
- 16) Bernstein, S. H. et al.: Acute myeloid leukemia-type chemotherapy for newly diagnosed patients without antecedent cytopenias having myelodysplastic syndrome as defined by French-American-British criteria: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* **14**: 2486–2494, 1996.
- 17) Runde V, de Witte T, Arnold R, et al: Bone marrow transplantation from HLA identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant* **21**: 255–261, 1998.
- 18) Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al: Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* **21**: 1213–1216, 1998.
- 19) Anderson JE, Gooley TA, Schoch G et al: Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* **89**: 2578–2585, 1997.
- 20) Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al: Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **92**: 1910–1917, 1998.
- 21) Appelbaum FR, Anderson JE: Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: Outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* **12**: S25–S29, 1998.
- 22) Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al: Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: A phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* **14**: 220–226, 1996.
- 23) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al: Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55-66 years of age. *Blood* **95**: 1188–1194, 2000.
- 24) 日本造血細胞移植学会. 平成 13 年度全国調査報告書. JSHCH monograph vol. **5**, p.86–91, 2001.
- 25) 骨髓移植推進財団. 日本骨髓バンクを介した非血縁者間移植の成績報告書 (2000 年度集計), 2001 年 6 月.
- 26) De Witte T, Hermans JO, Vossen J, et al: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **110**: 620–630, 2000.
- 27) Yakoub-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P et al: Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: A long-term study of 70 Patients—Report of the French Society of Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* **18**: 963–971, 2000.
- 28) Ballen KK, Gilliland DG, Guinan EC, et al: Bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplasia: comparison with primary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* **20**: 737–743, 1997.
- 29) Porter JB: Practical management of iron overload. *Br J Haematol* **115**: 239–252, 2001.
- 30) A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* **103**: 1070–1074, 1998.
- 31) Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* **99**: 344–351, 1997.
- 32) Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* **99**: 699–705. 1997.

- 33) Miller KB, Kyungman K, Morrison FS, et al: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase III intergroup study. *Ann Hematol* **65**: 162–168, 1992.
- 34) Hellstrom-Lindberg E, Robert KH, Gahrton G, et al: A predictive model for the clinical response to low dose ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukemia. *Br J Haematol* **81**: 503–511, 1992.
- 35) Omoto E, Deguehi S, Takaba S, et al: Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* **10**: 609–614, 1996.
- 36) C. Denzlinger, D. Bowen, D. Benz, et al: Low-dose melphalan induces favorable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, **108**: 93–95, 2000.
- 37) Shibuya T, Teshima T, Harada M, et al: Treatment of myelodysplastic syndrome and atypical leukemia with low-dose aclarubicin. *Leuk Res* **14**: 161–167, 1990.
- 38) Harada M, Shibuya T, Teshila T, et al: A randomized phase II trial of low-dose aclarubicin vs very low-dose cytosine arabinoside for treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* **17**: 629–32, 1993.
- 39) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al: Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. *Int J Haematol* **71**: 238–244, 2000.
- 40) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al: Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* **99**: 939–944, 1997.
- 41) Hofman WK, Ganser A, Ottman OG, et al. Six-year follow-up of patients with high-risk myelodysplastic syndromes treated with idarubicin, ara-C, VP-16 followed by G-CSF and maintenance immunotherapy with interleukin-2 [abstract]. *Leukemia* **23** (suppl 1) #195: S73, 1999.
- 42) Wattel E, DeBotton S, Lai JL, et al: Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *Br J Haematol* **98**: 983–991, 1997.
- 43) Okamoto T, Kanamaru A, Shimazaki C, et al: Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group (IALSG): Results of an interim analysis. *Int J Hematol* **72**: 200–205, 2000.
- 44) Fenaux, R. Morel. R. Rose, C., et al: Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br J Haematol* **77**: 497–501, 1991.
- 45) Cheson. B.D., Jasperse, D.M., Simon, R. et al: A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* **4**: 1857–1864, 1986.
- 46) Wattel, E., Guerci, A., Hecquet, B., et al, & Groupe Francais des Myelodysplasies & European CMML Group: A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **88**: 2480–2487, 1996.
- 47) Castro-Malaspina H, Collins JER, Gajewski J, et al: Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* **90** (Suppl 1) #465:106a, 1997.
- 48) Anderson JE, Anasetti C, Appelbaum FR, et al.: Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. **93**: 59–67, 1996.
- 49) Witherspoon RP, Deeg HJ, Storer B, et al: Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J Clin Oncol* **19**: 2134–2141, 2001.
- 50) 日本造血細胞移植学会. 平成 12 年度全国調査報告書. JSHCH monograph vol. **4**, p.86–93, 2000.
- 51) Zang DY, H. Deeg J, Gooley T, et al: Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia by allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol* **110**: 217–222, 2000.
- 52) De Witte T, Van Biezen AV, Hermans I: Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* **90**: 3853–3857, 1997.

- 53) T. de Witte, S. Suci, J. van Dijk, et al: The impact of cytogenetic features and clonality on the prognosis of patients with poor-risk MDS and secondary AML treated with intensive chemotherapy and stem cell transplantation: A joint study of the EORTC, EBMT, SAKK, HOVON and GIMEMA Leukemia Groups. *Blood* **96** (Suppl 1) #2346: 546a, 2000.
- 54) Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, et al: 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, 2000.

骨髓異形成症候群（小児）

I. はじめに

骨髓異形成症候群（MDS）は高齢者の病気で、小児では稀と考えられてきたが、最近では小児例の報告も増えており、注目されている¹⁻⁴⁾。しかし成人にみられるMDSと小児例を同列に扱ってよいかは不明である。わが国では、1998年に日本小児血液学会内にMDS委員会が発足し、症例の集積が図られている。全国集計結果によれば、1990年から1997年におけるわが国の小児MDS発症例は189例であり、年間約25例の新患が発症していると考えられる⁵⁾。

小児MDSのなかには先天性素因をもつものがあり、また治療関連二次性MDSの占める割合も高く、成人にはみられない若年型慢性骨髓性白血病（JMML）などの病型もあることから成人で適用されるFAB分類をそのまま用いるのは問題があると思われる。しかし、現時点においては小児MDSに対する統一された分類法は確立されていないので今回は、従来のFAB分類に基づいて一次性MDSの移植の適応を示す。

II. 対象患者

小児血液専門医にとっても、各個人のMDS経験例は少なく、MDSの診断や分類をおこなうにあたっては困難な場合が少なからず見られる。わが国では、小児MDSを対象に全国規模でのプロトコール研究が開始されており、症例の登録にあたっては、セントラルレビューによる診断の確認が必須とされている。ここでは、MDSと診断された16歳未満の小児を対象とする。

III. 移植の適応

病 型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
RA	R *	R *
RAEB	R	R
RAEBT	R	R
JMML	R	R

* 下記第2項参照

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1. MDSに対し免疫抑制療法など、新しい治療法も試みられているが、現在のところすべての病型において、幹細胞移植のみが治癒する可能性のある治療法と考えられている。
2. RAのなかには長期にわたって病型移行がみられない症例が存在する。輸血を必要としない症例については慎重に経過観察し、すぐには移植の適応とはしない。輸血依存例ではHLA一致血縁ド

ナーがあれば、早急に移植をおこなう。汎血球減少が進行したり、病型移行がみられる例では非血縁やHLA不一致血縁間移植を考慮する。

3. 小児RARSの大部分は、Pearson症候群などのミトコンドリア異常症であり、移植の適応とはならない。
4. RAEB、RAEBTは、他の治療法では治癒の可能性が低いことから、すべての症例が幹細胞移植の適応である。
5. JMMLもすべての症例が同種骨髄移植の適応である。2歳未満や血小板数が、3,300/uℓ以上の症例は病勢が急速に進行することは少ないことから⁷⁾、HLA一致血縁ドナー以外からの移植は慎重になされるべきであろう。

IV. 臨床成績

1. 小児MDSを前方視的に幹細胞移植とその他の治療法とで比較研究した成績は見られない。小児MDSのなかでは、JMMLの占める割合が最も高いので、JMMLについてはまとまった治療成績の報告もみられるが、他の病型についてはまとまった検討は少ない。
2. 日本小児血液学会、MDS委員会では各病型について後方視的に5年生存率を検討した。RA(26例)を治療法別に幹細胞移植(10例)、輸血のみ(13例)、化学療法(3例)の3群に分けて検討すると、それぞれの生存率は77%、100%、0%であった。
3. Niemeyerらはドイツやイタリアを中心としたEuropean Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MES)で集計したJMML110例を後方視的に検討した。骨髄移植を施行した38例の10年生存率は39±10%であったが、骨髄移植が施行されなかった72例の10年生存率は6±4%にすぎなかった⁷⁾。
4. 稲光らは、1986年から1995年にわが国で診断されたJMML49例について後方視的にアンケート調査をおこなった。同種骨髄移植が施行された14例と、非移植例35例の5年生存率はそれぞれ49%、14%であった⁸⁾。
5. 日本造血細胞移植学会の全国調査では、1991年から98年までの間に99例の小児MDSを対象に幹細胞移植がおこなわれている。FAB分類別にみた5年生存率は、RA(33例)が88%、RAEB(19例)が56%、RAEB-t(32例)が41%、JMML(15例)は53%であった。HLA一致血縁者間(46例)と非血縁者間移植(30例)の5年生存率は、それぞれ67%と61%で差はみられなかった⁹⁾。
6. EWOG-MDSにおいて、35例のJMMLに対し移植前治療法を統一化し前方視的に検討したところ、3年生存率はHLA一致血縁者間移植が82%、非血縁者間移植が44%であった¹¹⁾。
7. ヨーロッパでは成人を中心にMDSに対し自家骨髄や自家末梢血移植も試みられている。De Witteらの報告では、化学療法で寛解が得られたMDS126例を対象に自家移植をおこなったところ、3年生存率は33%であった。40歳以下の若年者のほうが40歳以上の症例と比較して治療成績は優れていた¹²⁾。
8. Hasleらは小児MDS20例に対し急性骨髄性白血病と同様の化学療法で寛解導入をおこなったが、完全寛解が得られたのは35%のみで、3年生存率は15%にすぎなかった。化学療法をうけることなく直ちに同種骨髄移植が施行された10例では、うち4例が生存中である¹³⁾。

文 献

- 1) Hasle H: Myelodysplastic syndromes in childhood, Classification, epidemiology and treatment. *Leuk Lymphoma* **13**: 11–26, 1994.
- 2) Passmore-SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: A study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* **85**: 1742–1750, 1995.
- 3) Haas OA, Gadner H. Pathogenesis, biology, and management of myelodysplastic syndromes in children. *Semin Hematol* **33**: 225–235, 1996.
- 4) 中畑龍俊, 小島勢二, 土田昌宏, 他. 小児骨髄異形成症候群 (MDS) 診断の手引き. *日本小児血液学会誌* **13**: 381–393, 1999.
- 5) Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood: A retrospective study of 189 patients in Japan. (submitted)
- 6) Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* **99**: 699–705, 1997.
- 7) Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: A retrospective analysis of 110 cases. *Blood* **89**: 3534–3543, 1997.
- 8) 稲光 毅, 大賀正一, 真部 淳, 他. 日本における若年型慢性骨髄性白血病, 小児CML研究会調査報告. *日本小児血液学会誌* **12**: 351–358, 1998.
- 9) 日本造血細胞移植学会. 平成 11 年度全国調査報告書. JSHCH monograph vol. **2**, p.88–91, 1999.
- 10) Locatelli F, Hoogerbrugge G, Peters C, et al: Allogeneic stem cell transplantation (SCT) in children with myelodysplastic syndrome: Results of myeloablative therapy with busulfan, cyclophosphamide and melphalan. *Leuk Res* **23**: S60 (Suppl 1), 1999.
- 11) De Witte T, Van Biezen A, Hermans J et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. Chronic and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **90**: 3853–3857, 1997.
- 12) De Witte T: Stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome and secondary leukemia. *Int J Hematol* **72**: 151–156, 2000.
- 13) Hasle H, Kerndrup G, Yssing M et al: Intensive chemotherapy in childhood myelodysplastic syndrome. A comparison with results in acute myeloidleukemia. *Leukemia* **10**: 1269–1273, 1996.

悪性リンパ腫

I. はじめに

悪性リンパ腫は、標準的治療により初発例のホジキン病では5年生存率は70%以上、また、diffuse large cell type を中心とする中高悪性度非ホジキンリンパ腫（aggressive NHL）のI期、non-bulky II期症例では4年生存率は87%に達し、bulky II期、III期、IV期のいわゆる進行期症例でもCHOP療法などの標準的化学療法での奏効率80%、完全寛解（CR）率44%、3年生存率54%の成績が得られている。しかし、ホジキン病での初回化学療法に抵抗性か1年以内の寛解後の再発例、あるいはaggressive NHLでの難治再発例、advanced stageのindolent lymphomaの難治再発例、そしてmantle cell lymphoma、進行期のNK/T細胞性リンパ腫、ATLLなど標準的治療法が未だ確立していない難治性のNHLなど、治癒率の向上を目指すための新しい治療戦略が求められている疾患群が未だ多く存在する。こうした難治性リンパ腫の治癒を目的とした治療法として自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法は補助療法の進歩により比較的 safely に実施可能となってきた。日本には大規模な第III相比較試験での移植の検証データはないが、欧米では大規模な prospective randomized study が実施・報告され、高度のevidenceにより、有効性・適応が確立しているものも多く、本ガイドラインはこうした臨床研究による、evidenceのレベルにより適応の確立の度合いを分けた¹⁾。

近年キメラ型抗CD20抗体（rituximab、リツキサン）が米国で開発され、B細胞腫瘍に対して著効を示している。我が国でも2001年9月には低悪性度非ホジキンリンパ腫に対して健康保険適応薬として使用可能になり、抗がん剤との併用療法の効果が期待されている。今後、造血幹細胞移植の適応はCD20抗体の臨床成績も考慮する必要があるだろう。

II. 対象患者

自家移植の適応年齢上限は65歳、通常と同種移植については55歳とする考えが概ねコンセンサスを得ているが主要臓器機能、performance status、疾患の状態などの他の適格条件を全て満足した上のことであることはいうまでもない。

III. 移植の適応

組織型	病 期/risk	同種移植		
		自家移植	HLA 適合同胞	非血縁
ろ胞性	初発進行期	NR	NR	NR
	再発進行期	CRP	CRP	NR
マントル細胞リンパ腫	初発 bulky II期以上	CRP	CRP	NR
	再発	CRP	CRP	NR
Aggressive NHL ^{a)}	初発早期（限局期）	NR	NR	NR
	初発 L, L-I risk ^{b)}	NR	NR	NR
	初発 H-I, H risk ^{b)}	CRP	NR	NR
	救済化療に感受性ある再発	R	NR	NR

組織型	病期/risk	同種移植		
		自家移植	HLA 適合同胞	非血縁
Aggressive NHL ^{a)}	救援化療に感受性ある初回治療不応例	R	NR	NR
Highly aggressive NHL ^{c)}				
T-リンパ芽球性リンパ腫	初発	CRP	CRP	CRP
	再発	R	R	R
進行性NK/T細胞性リンパ腫	初発	CRP	CRP	CRP
成人T細胞白血病/リンパ腫	初発	CRP	CRP	CRP
Burkittリンパ腫	初発	NR	NR	NR
	再発	R	R	R
ホジキン病	初発早期	NR	NR	NR
	初発 low risk ^{d)}	NR	NR	NR
	初発 high risk ^{d)}	CRP	NR	NR
	再発 ^{e)}	R	NR	NR

a) aggressive NHL：びまん性大細胞型リンパ腫を中心とする中悪性度非ホジキンリンパ腫

b) L：low risk group、L-I：low intermediate risk group、H-I：high intermediate risk group、H：high risk group（International Prognostic Index（IPI）による）

c) highly aggressive NHL：T-リンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma）、進行性NK/T細胞性リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）、Burkittリンパ腫などの高悪性度非ホジキンリンパ腫

d) 進行期ホジキン病（bulky II期、III期、IV期）をIPS（International prognostic score）で分類し、0-2をlow risk, 3以上をhigh risk groupとする。

e) 完全寛解後1年以内の再発、もしくは初回化療に抵抗性。

D（definite）積極的に移植を勧める場合

R（in routine use for selected patients）移植を考慮するのが一般的な場合

CRP（to be undertaken in approved clinical research protocols）：標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合

NR（not generally recommended）一般的には勧められない場合

IV. 予後因子

1. 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫

IPI 予後因子分類：第一世代以上の併用化学療法で治療された中・高悪性度非ホジキンリンパ腫（aggressive非ホジキンリンパ腫）を対象とした米国の大規模共同研究により、多変量解析で抽出された重要な予後不良因子は年齢61歳以上、PS（Performance Status）2-4、LDH高値（正常値を超えるもの）、節外病変数2カ所以上、病期III～IVの5つの因子とされInternational Prognostic Factor（IPI）として1993年に発表された²⁾。IPIは60歳以下ではPS（Performance Status）2-4、LDH高値（正常値を超えるもの）、病期III～IVの3つの因子が予後不良因子となり、Age-adjusted Indexが用いられている。保有するこの5つのIPIもしくはAge-adjusted Indexの数により症例をlow risk group、low intermediate risk group、high intermediate risk group、high risk groupの4群に層別化すると、完全寛解率は全年齢層ではそれぞれ87%、67%、55%、44%、60歳以下では92%、78%、57%、46%、さらに5年生存率は全年齢層では73%、51%、43%、26%、60歳以下では83%、69%、46%、32%となり、この予後予測モデルが、完全寛解率や生存率とよく相関することが示され、リスクゲ

ループ別に有効な治療法を設定することが可能となった。

2. ホジキン病

Cotswolds 分類：病期が重要な予後予測因子である³⁾。このほかに、巨大縦隔腫瘍、B症状、病型、赤沈などが重要な予後予測因子とされてきているが、進行期ホジキン病ではaggressive非ホジキンリンパ腫で認められるようなvery high risk groupを特定するような予後因子は大規模な解析でも認められていない。

しかし、1) 血清アルブミン値 4 g/dl 以下、2) ヘモグロビン値 10.5 g/dl 以下、3) 男性、4) 45歳以上、5) 臨床病期V期、6) 白血球数増多 (15,000/ μ l 以上)、7) リンパ球減少症 (600/ μ l 以下、白血球数の8%以下、またはその両方)の7つが予後因子となり、因子数により無進行率(the rate of freedom from progression of disease)は(1) 予後因子が0:84%、(2) 予後因子が1:77%、(3) 予後因子が2:67%、(4) 予後因子が3:60%、(5) 予後因子が4:51%、(6) 予後因子が5以上:42%となることが最近報告され、今後はこの予後因子も考慮してよりの確な治療方針が選択されるものと思われる⁴⁾。ホジキン病は非ホジキンリンパ腫と比してその治療率が高く、予後良好な症例には不妊、二次発ガンなどの治療に伴う毒性をさらに低減することが求められており、正確な予後予測はその意味でもきわめて重要である。

V. 臨床成績

1. ろ胞性リンパ腫

1) 化学療法の成績

濾胞性リンパ腫の約10~15%がI期およびnon-bulky II期の限局期症例であり、放射線照射による局所制御で10年のfailure-free survivalは50~60%、また全生存率は60~80%と長期間の疾患制御が可能であるが10%以上の症例は10年の寛解後も再発し、限局期といえども治癒は困難である⁵⁾。しかし、10年生存率が50%以上であることから、限局期(早期)症例に対する造血幹細胞移植の適応はない。一方、Bulky II期、III期、IV期の進行期症例では化学療法で腫瘍の縮小効果が得られるものの、化学療法は生存の延長には寄与せず、さらに、併用する薬剤をより強力なものにしても生存延長には寄与しないことが明らかとなっている⁶⁻⁸⁾。後記するように最近CD20抗体が開発され、とくに抗がん剤との併用によりminimal residual disease (MRD)が消失する症例も認められることから、今後CD20抗体を含めた化学療法の効果を見極めた上で移植の適応を決める必要がある。

2) 自家造血幹細胞移植の成績

この治療法により寛解期間の延長は認められるものの生存曲線はplateauにならず、1997年のBiermanらの100例の解析でも4年全生存率は65%であったが4年のfailure free survivalは44%で生存曲線も右肩下がりplateauにならず、同様な成績はFreedmanらによっても報告され、すなわち末梢血・骨髄浸潤がきわめて頻繁に認められるろ胞性リンパ腫に対するpurgingをしない通常の自家移植では治癒が期待できる治療法として確立していないことが示された^{9,10)}。

臨床研究の段階ではあるが、濾胞性リンパ腫に治癒が期待できる治療法としては自家造血幹細胞移植併用では、Dana Farber Cancer Instituteにおける抗B細胞抗体と補体を用いたex vivo purging処理をした自家骨髄移植を併用した大量化学放射線療法がある。1991年にGribbenらが報告した時点で未処理の(PCR方で微少残存腫瘍が陽性の)群に比してex vivo purging処理群(PCR方で陰性群)の生存率の優位性が認められたが¹¹⁾、1999年にFreedmanらにより報告されたupdateの報告ではex vivo purging処理群の8年生存率は83%でほぼplateauになっており、自家造血幹細胞移植片中のリンパ腫細胞をパーキングによりPCR方レベルで陰性化すれば自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法で治癒が期待できることを示している¹²⁾。初発進行期の50歳以下の若年症

例に対してHorningらはin vitroパージング処理をした自家骨髄移植で6.5年の追跡期間中央値で10年生存率が86%とhistorical controlと比較してきわめて良好な成績を報告している¹³⁾。しかし、この研究は次項で述べるrituximabが開発利用できる前のもので、rituximabとCHOP療法の併用による長期間のfollow up dataが確認できるまでは初発進行期の若年症例には研究的治療法としてのパージング (in vivoもしくはin vitro) を含む自家造血幹細胞移植の試みは、現時点では推奨できない。

一方、進行再発症例は、初発例に比べ予後が不良(数年以下)となるため、パージングによる自家造血幹細胞移植と同種移植は研究的治療法として妥当である。

3) キメラ型抗CD20抗体 (rituximab、リツキサン) の成績

米国において開発されたキメラ型抗CD20抗体 (Rituximab: リツキサン) の再発または治療抵抗性の主に低悪性度リンパ腫を対象とした臨床試験の結果、単独4回投与における抗腫瘍効果は151例中奏効例が76例 (CR 9例 + PR67例) と高率な奏効率が得られ、time to progressionの中央値は12.5ヶ月であった。薬物有害反応としては、ほとんどが軽度なもの (grade 2以下) で、何れも24時間以内に消失した。また、非血液毒性は第1回目の投与時に比べ、2～4回目の投与時には減少した。末梢血中の腫瘍細胞数が5万/μl以上などの腫瘍量が多い症例では初回投与時にTNF αやIL-6の放出に伴う悪寒発熱、悪心嘔吐、血圧低下、呼吸困難などのcytokine-release syndromeが起きることが報告されており、注意が必要である¹⁴⁾。

日本における第Ⅱ相試験の結果でも、indolentリンパ腫 (濾胞性など) 34例中21例が有効 (CR 4例、PR17例) で奏効率は60.0%と高率であり、有害事象も米国での試験同様に軽微なものであった。

未治療症例を対象にしてRituximab単剤の4回反復投与の臨床第Ⅱ相試験が米国とフランスで実施され、それぞれ64%、69%と高い奏効率が報告されている¹⁵⁾。

抗CD20抗体はその作用機序が抗がん剤とまったく異なるために、抗がん剤との併用で抗腫瘍効果が高まることが期待される。そこで、非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法であるCHOP療法6サイクルとrituximab 375mg/m²6回投与との併用が、低悪性度非ホジキンリンパ腫 (濾胞性B細胞リンパ腫を含む) 38例を対象に実施された¹⁶⁾。その結果、奏効率100% (intention to treat analysisでは97%) で、追跡期間29ヶ月 (中央値) で38例中28例が寛解を維持しているなどきわめて優れた抗腫瘍効果が認められ、また、併用により両薬剤の有害事象が増強する傾向はなかった。特筆すべきはこの併用療法によりPCR法による微小残存腫瘍細胞 (minimal residual disease: MRD) の消失した症例があり、従来の化学療法では治癒が望みにくいこの病型において治癒の可能性がでてきたことである。

低悪性度・濾胞性リンパ腫症例においてRituximab投与後の再発時に再投与しても奏効率40% (CR11%、PR30%) と有効性があり、重篤な有害事象の出現することは稀であると報告されている¹⁷⁾。

2. マントル細胞リンパ腫 (MCL)

MCLは1992年Banksらによりdistinct entityとしてproposedされCD5、19、20、22、24陽性、CD10、CD23陰性で、BCL-1遺伝子の再構成を生じるt(11;14) (q13;q32) 転座が通常認められ、cyclin D1の過剰発現を伴っているリンパ腫である¹⁸⁾。

1) 化学療法の成績

愛知県がんセンターによる全国集計の報告でも128例のMCLの予後解析では5年生存率が約30%、10年生存率が約10%であった¹⁹⁾。1997年にThe International Lymphoma Study Group Classificationが発表され、non-Hodgkin's lymphomaの中でも5年生存率が30%未満の最も予後不良の特徴ある疾患群として分類された²⁰⁾。すなわち、CHOP療法などの通常の化学療法では治癒することは殆ど期待できない。

2) 自家造血幹細胞移植の成績

本疾患も初発時に骨髄浸潤などⅣ期症例が75%以上を占め、予後不良疾患であるため、初発時に bulky Ⅱ期以上の進行期症例もしくは再発症例にはパージングによる自家移植か同種血縁移植が研究的に試みられてきている。Dana Farber Cancer Institute の group が未治療の MCL 症例に対し CHOP 療法で寛解導入を行った後に抗 B 細胞抗体で ex vivo purging 処理をした自家移植片を移植し、不良な治療成績であったのに対し²¹⁾、Khoury らは Hyper-CVAD reimen (正確には HCVAD と大量 methotrexate および Ara-C [MTX-ara-C] の 4 サイクルの交替療法) 治療後に CPA/TBI による大量化学放射線療法を自家の造血幹細胞移植を併用して実施する治療法で、8 例の purged 移植を含む 30 例の移植例で 4 年の全生存率が 88%、event-free survival が 73% (DFCI の報告では 4 年の無病生存率が 31% と promising な成績を報告している²²⁾。これは、CHOP 療法に比較して治療強度が高い HCVAD と大量の MTX-Ara-C 療法が導入療法として良好な効果を発揮したためによる可能性が高く、今後は mantle cell lymphoma に対する治療戦略として治療強度を高めた Hyper CVAD 療法のような導入療法 (初回治療) と後述の rituximab の組み合わせにより in vivo purging 効果を高めながら、自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学 (放射線) 療法が治癒を目指す治療として検証することが妥当である。

3) 同種造血幹細胞移植の成績

同種移植は graft versus lymphoma (GVL) 効果が期待されるため MCL に対して治癒をもたらす可能性のある治療戦略の一つであるが、MCL の発症年齢中央値が 63 歳であり多くの症例には通常と同種骨髄移植は適応がない。Khoury らは 16 例の MCL 症例に対する同種移植の成績を報告している²³⁾。11 例が TBI/CPA (cyclophosphamide)、3 例が BEAM 療法、2 例が fludarabine、シスプラチン (CDDP)、キロサイド (Ara-C) による non-myeloablative 療法を受け、bcl-1 かもしくは免疫グロブリン遺伝子の再構成により検出した微小残存腫瘍 (MRD) の検索では評価可能であった陽性例 7 例の全例が移植後 7 ヶ月までに MRD が消失したと報告され、MCL に治癒をもたらす治療戦略として、患者年齢などを考慮した同胞間の同種造血幹細胞移植を臨床研究として実施することは妥当である。

4) キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体の成績

我が国における単剤での臨床第Ⅱ相試験では再発例の MCL 13 例に対して rituximab が投与され部分寛解 6 例で奏効率 46% であった。Coiffier は、やはり MCL の再発症例に対して rituximab 単剤での奏効率 33% を 1998 年に報告している²⁴⁾。その後、欧州で実施された臨床第Ⅱ相試験で未治療の MCL 34 例と、化学療法剤による治療歴のある (再発例の) MCL 40 例に対して rituximab が単剤で投与され、奏効率は各群 38% と 37% であった。興味深いことに、初発例でも、既治療例でも完全寛解例が各々 5 例認められた²⁵⁾。こうした結果はいずれも、化学療法剤とは作用機作の異なる rituximab が化学療法に抵抗性の MCL に有効であることを示している。しかし、rituximab 単剤では median duration of response は 1.2 年と短く、治癒を目指す為には、rituximab をいかに他の治療戦略と有効に組み合わせるかが重要である。1999 年の米国血液学会では Howard らにより初発例の MCL 44 症例に対する rituximab と CHOP 療法の各 6 コースの併用療法の結果が報告された²⁶⁾。CRu を含む完全寛解率は 44% と高く、molecular remission も確認されたが無進行生存期間 (progression-free survival) が 16.4 ヶ月間と短く、MCL に対する治癒を目指す治療戦略とはなり得ないことを示した。しかし、高い完全寛解率と molecular remission rate (48%) は、自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法を実施するための寛解導入療法と、自家末梢血幹細胞採取に際しての in vivo purging への応用を示唆するものである。

今後は rituximab を自家および同種造血幹細胞移植にいかにして至適に併用するかを検証する臨床試験を実施することが妥当である。

3. Aggressive B細胞リンパ腫

1) 早期(限局期)初発例

1996年にSWOGより報告されたstage Iとnon-bulky stage II(いずれも節外病期、Eを含む)に対する3コースCHOPの後にinvolved fieldの照射(RT)をする方法と8コースのCHOPとの比較試験では4年生存率で3コースCHOP+RT群が87%と8コースのCHOP群の75%より有意に優れており、特にInternational Prognostic Indexによるlow-risk群では88%対78%($p=0.01$)と優れていた²⁷⁾。以上より、早期(限局期)初発例のaggressive NHLに対する標準的治療はCHOP3コース後にinvolved fieldの照射をすることがstate of the artである。したがって、この群に造血幹細胞移植は適応とならない。

2) 初発low risk群

また、International Prognostic Indexによる層別化でのlow risk群は、CHOP療法などの標準的化学療法による全年齢層での完全寛解率は87%、5年生存率は73%、60歳以下のage adjusted indexでのlow risk群では5年生存率は83%、60歳を越えるage adjusted indexでのlow risk群でも5年生存率は56%であった²⁾。これにより初発low risk群のaggressive NHLに対する標準的治療はCHOP療法8コースがstate of the artである。従ってこの群に造血幹細胞移植は適応とならない。

3) 進行期初発例または、初発high-risk群(予後不良群)

1993年に報告されたSWOG/ECOGの共同研究によるCHOP療法と第三世代の多剤併用化学療法との大規模な無作為化比較試験では初発例で、bulky stage II、stage III、stage IVのNHL(Working FormulationのD-HとJ)が対象とされ、CHOP療法の奏功率は80%、完全寛解率は44%、3年生存率は54%であった²⁸⁾。Working FormulationでF-Hの全病期を対象としたInternational NHL prognostic factors projectによる欧米の3273例の解析ではCHOPなどdoxorubicinを含む療法での成績は、low-intermediate risk群、high-intermediate risk群、high risk群の順に完全寛解率は、67%、55%、44%であり、5年生存率は、51%、43%、26%であった²⁾。したがって、すくなくとも、high-intermediate risk群、high risk群のaggressive NHLに対する標準的治療は未確定であり生存率の向上を期待してのexperimental therapyの対象群といえる。

1997年のイタリアのグループによる無作為化比較試験の研究結果の報告により、少なくともB細胞性のびまん性大細胞型のNHLの予後不良群ではup-frontでの造血幹細胞移植併用の大量化学(放射線)療法がconventional therapyより優れていることが示された²⁹⁾。予後不良とはIPIでhighあるいはhigh/intermediateとすることが適当であり、この群に自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を臨床研究として実施することは妥当である。

4) 救援療法に感受性のある再発性aggressive NHL

Parmaグループは中高悪性度群NHLの再発215症例にDHAP療法(dexamethasone、high-dose Ara-C、CDDP)を2コース実施しCRもしくは部分寛解(PR)となったいわゆるchemotherapy-sensitive再発症例の109例に対し、conventional therapyであるDHAP療法を4コース続けて再発時5cmを越えるbulky massに照射を加える(involved field radiation therapy、IFRT)群と、IFRT後にABMTを併用した大量化学療法(BEAC療法)を実施する群との無作為比較試験を実施した³⁰⁾。1995年に報告されたその結果では、5年のevent free survivalはABMT群が46%、DHAP群が12%($p=0.001$)、overall survivalではABMT群が53%、DHAP群が32%($p=0.038$)と2群間に統計学的有意差を認めた。Parmaグループの研究結果を受け、救援療法(salvage chemotherapy)に感受性のある再発性中高悪性度NHLに対しては自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法の適応が、state of the artとして確立し、こうした症例に対しては本療法の実施を考慮すべきとのコンセンサスが得られている。

5) びまん性大細胞型B細胞性NHL予後不良群の初発例:初回化学療法でCRに到達しない初回化療不応aggressive NHL

初回化学療法で完全寛解に到達しない初回化療不応例 (induction failure) の症例については、Voseらは184例のretrospectiveな解析でこうした症例でも救済化学療法に感受性があれば自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法を実施による効果が期待できることを historical control によるretrospective analysisで報告しており、こうした症例にも自家移植併用の大量化学療法の適応がほぼ確立している³¹⁾。

6) キメラ型抗CD20抗体 (リツキサン) の臨床効果

中等/高悪性度B細胞リンパ腫 (び慢性大細胞型リンパ腫など) の再発・治療抵抗例を対象にした臨床第Ⅱ相試験が欧州で実施された。1週毎に反復8回投与した結果、奏効率は31% (54例中17例 (CR 5例, PR12例)) であり、低悪性度濾胞性B細胞リンパ腫よりは劣るが、良好な成績が得られた²⁴⁾。米国のグループによる中等度・高悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫の初回治療患者33例を対象としたCHOP療法との併用試験でも奏効率94%、CR率61%であり、併用療法の有効性を強く示唆している³²⁾。フランス GELA グループでの60歳以上、80歳以下の高齢者の臨床病期Ⅱ期以上B細胞性びまん性大細胞型リンパ腫に対する、8コースの標準的CHOP療法 (ただし prednisolone は原法の100 mg/bodyではなく40 mg/m²) 対8コースの標準CHOP療法+8コースの rituximab (CHOP療法のDay 1に投与) の無作為化比較臨床第Ⅲ相試験の解析結果ではCR率 (CRuを含む) で63%対76% (p=0.005)、2年の経過観察期間 (中央値) の無イベント生存率で38%対57% (p<0.001)、全生存率で57%対70% (p=0.007) であり rituximab 併用群が有意に優れていた。follow-up 期間中央値が2年間という短期間であることが問題ではあるが、CR/CRu率はそれぞれ60%と76%、12ヶ月生存率は68%と83%と有意に抗体併用療法が優れている成績が報告されている³³⁾。

Aggressive NHLの予後不良群に rituximab をいかに造血幹細胞移植療法と併用するかについては臨床研究として実施すべきである。

7) T-リンパ芽球性リンパ腫

Highly aggressive NHLのひとつであるT-リンパ芽球性リンパ腫は多くの症例が初発時より骨髄浸潤や白血化をきたし標準的化学療法のみではその予後が不良のため、急性リンパ性白血病と同等の治療戦略が採られている。High risk症例では強力な標準的な白血病に対する化学療法のみを実施するよりも、第1および第2寛解期での造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法が有効と思われる。

8) Burkittリンパ腫

Burkittリンパ腫は骨髄、中枢神経系の浸潤がない (大部分の症例) 初発症例では強力な化学療法で80~90%の治癒率が期待されるため^{34,35)}、初発症例に対しup-frontで造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施すべきではない。

9) 進行期NK/T細胞リンパ腫、成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

これら難治性リンパ腫に対しても治癒を目指して造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法を研究的治療として評価することには意義がある。

ATLLは日本において少数例ながら造血幹細胞移植の成績がまとめられている³⁶⁾。自家移植では再発例が多く、同種造血幹細胞移植が勧められるが、ATLによる免疫不全状態が影響し、移植後の合併症が多く、慎重な検討が必要である。

3. ホジキン病

救援療法に感受性のある再発難治性ホジキン病：ホジキン病では、C-MOPP/ABVDやABVDなどの化学療法による初回治療でCRに到達しないか、CR期間が1年未満の場合は再治療への反応が悪く、特に前者は極めて予後不良であり、種々の既報のconventional doseのどの治療法でも長期無病生存は困難である。そうした初回化学療法に難反応例あるいは1年以内の再発症例に対する1993年の英国の研究グループによる比較試験の結果により、ABMTを併用したBEAM療法（BCNU、etoposide、cytarabine、melphalan）群がmini-BEAM群に比してevent-free survivalとprogression-free survivalにおいて有意にすぐれていることが示され³⁷⁾、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法が、こうした予後不良群では適応が確立している。しかし、自家造血幹細胞移植後のmyelodysplastic syndrome（MDS）などの二次癌などの中長期毒性など注意すべき課題も多い。

初発時進行期かつ予後不良群のホジキン病：SWOG、ECOGとCALGBとの共同研究で、ホジキン病の予後因子（第3項参照）が3つ以上の群を予後不良群としてABVD療法5コース後にPR、CRの症例をABVD1コース+大量化学療法の群と、ABVD3コース追加の群とを比較する臨床第Ⅲ相比較試験（S9901）が進行中であり、この試験によりこのカテゴリーのホジキン病のup-frontの設定での自家造血幹細胞移植の適応が明確になるものと期待されている。

4. 同種造血幹細胞移植

悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植併用の大量化学（放射線）療法の適応の評価に耐えうる臨床研究はほとんどが欧米で成されたものでありそのほとんどが自家造血幹細胞移植によるものである。同種造血幹細胞移植は前述の如く急性白血病と同等の病態を示すリンパ芽球性リンパ腫では広く行われているが、それ以外の悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の報告はあるものの単施設の小規模なものであり、現時点では、同種造血幹細胞移植の悪性リンパ腫に対する適応はまだ確立したものはない。また、Hodgkin病には同種移植はnot recommendableとの報告があり、aggressive NHLにはauto-HSCTの優位性も報告されている。ただ、わが国では欧米に比して同種骨髄移植後のGVHDの頻度が低く、悪性リンパ腫とくにGVL効果が期待できる低悪性度リンパ腫に対しても同種造血幹細胞移植の適応が広がる可能性がある。

文 献

- 1) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International Consensus Conference on High-Dose Therapy With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Report of the Jury. *J Clin Oncol* **17**: 423–429, 1999.
- 2) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A prospective model for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **329**: 987–994, 1993.
- 3) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* **7**: 1630–1636, 1989.
- 4) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* **339**: 1506–1514, 1998.
- 5) Mac Manus MP, Hoppe RT: Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* **14**: 1282–1290, 1996.
- 6) Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, et al: Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol* **3**: 769–775, 1985.
- 7) Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, et al: Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol*, **11**: 644–651, 1993.

- 8) Longo DL, Young RC, Hubbard SM, et al: Prolonged initial remission in patients with nodular mixed lymphoma. *Ann Intern Med* **100**: 651–656, 1984.
- 9) Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, et al. High-dose Therapy with Autologous Hematopoietic Rescue for Follicular Low-grade NHL. *J Clin Oncol* **15**: 445–450, 1997.
- 10) Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, et al. High-dose Therapy and Autologous Bone Marrow Transplantation in Patients with Follicular Lymphoma During First Remission. *Blood* **88**: 2780–2786, 1996.
- 11) Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, et al: Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **325**: 1525–1533, 1991.
- 12) Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al: Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* **94**: 3325–3333, 1999.
- 13) Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood* **97**: 404–409, 2001.
- 14) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* **16**: 2825–2833, 1998.
- 15) Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* **97**: 101–106, 2001.
- 16) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* **17**: 268–276, 1999.
- 17) Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Rituximab Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Safety and Efficacy of Re-Treatment. *J Clin Oncol* **18**: 3135–3143, 2000.
- 18) Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al., Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data [see comments]. *Am J Surg Pathol* **16**: 637–640, 1992.
- 19) Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al., Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* **95**: 2253–2261, 2000.
- 20) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* **89**: 3909–3918, 1997.
- 21) Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al., High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* **16**: 13–18, 1998.
- 22) Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al., Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **16**: 3803–3809, 1998.
- 23) Khouri IF, Lee MS, Romaguera J, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol* **10**(11): p. 1293–1299, 1999.
- 24) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* **92**: 1927–1932, 1998.
- 25) Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* **18**: 317–324, 2000.
- 26) Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* **20**: 1288–1294, 2002.
- 27) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **339**: 21–26, 1998.

- 28) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S. et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **328**: 1002–1006, 1993.
- 29) Gianni AM, Bregni M, Siena S. et al.: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **336**: 1290–1297, 1997.
- 30) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. et al.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **333**: 1540–1545, 1995.
- 31) Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA. et al. Autologous Transplantation for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* **19**: 406–413, 2001.
- 32) Vose J.M, Link BK, Grossbard ML. et al. Phase II Study of Rituximab in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* **19**: 389–397, 2001.
- 33) Coiffier B, Lepage E, Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346**: 235–242, 2002.
- 34) Magrath I, Adde M, Shad A. et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* **14**: 923–934, 1996.
- 35) Thomas DA, Cortes J, O'Brien S. et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **17**: 2461–2470, 1999.
- 36) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **27**: 15–20, 2001.
- 37) Linch DC, Winfield D, Goldstone AH. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* **341**: 1051–1054, 1993.

再生不良性貧血（成人）

I. はじめに

重症再生不良性貧血（SAA）は、非腫瘍性疾患の中で同種造血幹細胞移植が適応となる代表的疾患のひとつである。SAAにおいては同種造血幹細胞移植が治療の第一選択であることが prospective randomized study によって明らかにされた¹⁾。しかし、免疫抑制療法に代表される移植以外の治療及び支持療法の進歩も著しく、必ずしも移植が治療の第一選択とはいえないのが現状と思われる^{2,3)}。さらに、移植およびその他の治療の長期の治療成績が明らかにされ、SAAは治癒したとしても移植においては二次性発がんや慢性移植片対宿主病によるQOLの低下の問題、免疫抑制療法では骨髄異形成症候群（MDS）や白血病への移行の問題が指摘されている^{4,5,6,7)}。従って、現時点での移植の適応決定においては、これらの後期合併症も十分に考慮して決定する必要がある。

II. 対象患者

厚生省特発性造血障害調査研究班および Camitta の重症度分類によって、重症再生不良性貧血（SAA）と診断された成人を対象とした。SAAは好中球絶対数 $0.2 \times 10^9/L$ 以下を Very Severe Aplastic Anemia（VSAA）と定義した⁸⁾。

III. 移植の適応

重症度	年 齢	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
初回治療			
VSAA *	40才以下	D	NR
SAA	40才以下	D/R	NR
SAA	40才以上	R	NR
免疫抑制療法不応例（効果は6ヶ月の観察期間の後に判定する）			
VSAA *	any	D	D
SAA	any	D	D

重症度分類に関しては、小児の再生不良性貧血の適応を参照。

* Very Severe Aplastic Anemia

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1) 初回治療:

1. 血縁者にHLA一致同胞が得られた場合、同種骨髄移植を選択することは妥当な選択である。
 - (1) 患者年齢が40歳以下で、AAの重症度がVSAAである場合、移植は絶対適応である。
 - (2) 患者年齢が40歳以下で、AAの重症度がVSAAでない場合、移植は絶対適応であるが、免疫抑制療法も同様に適応と考えられる。
 - (3) 患者年齢が40歳を超え、AAの重症度がVSAAでない場合、移植は必ずしも絶対適応ではない。
2. 同胞以外のHLA適合ドナーが血縁者に得られた場合、移植の適応はHLA一致同胞の場合と同等に考えてよい。
3. 血縁者にHLA一致同胞が得られなかった場合は免疫抑制療法が選択されるが、治療開始後6ヶ月以内に十分な効果が得られない場合には、HLA適合非血縁者からの移植は適切な治療法である。
4. 当初、免疫抑制療法に良好な反応が得られた後に再発した場合も、HLA適合非血縁者からの移植は適切な治療法である。
5. HLA適合非血縁者が得られない場合、HLA血清学的1座以上不適合の血縁あるいは非血縁ドナーの移植を考慮するが、その成績は極めて不良であるので、その適応は慎重に決定すべきである。
6. 中等症AAについては、輸血依存性でない限り同種造血幹細胞移植の適応はない。
7. 骨髄以外の造血幹細胞sourcesを、骨髄の代わりに用いることの有用性は現時点では明らかではない。

IV. 移植の成績

日本造血細胞移植学会 (JSHCT) には、1991年から2000年までの9年間に成人(年齢15歳以上) SAAに対するHLA適合同胞からの同種骨髄移植249例が登録され、その成績は9年生存率82%となっている。HLA適合同胞からの同種骨髄移植では、移植施行時の年齢がその成績に影響を及ぼす。JSHCTのデータでは、40歳未満での移植の成績は83~84%であるのに対し、40歳以上での移植の成績は55%と有意差はないが劣っている。同様の結果はIBMTR及びEBMTからも報告されている^{9,10,11}。

一方、HLA適合非血縁者からの同種骨髄移植の成績は血縁者間移植よりは劣る結果となっている。日本骨髄バンク (JMDP) からの報告では40歳未満の成人の移植成績は3年生存率53~63%である。40歳以上の症例の3年生存率は25%と不良である。年齢以外には、頻回の輸血歴、診断から移植までの期間、HLA A及びB alleleのdisparityが移植後の生存率に有意に相関することが示されている。個々の因子で見た場合には、これらの予後不良因子がない場合には10~25%の生存率の改善が得られている¹²。

V. 免疫抑制療法の成績

様々な免疫抑制療法が試みられ、いくつかのprospective randomized studiesによって、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) とシクロスポリン (CSP) の併用がもっとも有用であることが示されている。SAA及びVSAAにも有用であり、高齢者においても若年者と比較し同等の効果を期待できる^{13,14}。

一方、免疫抑制療法に反応をしない場合、あるいは免疫抑制療法が奏効した後に再発した場合に、再度免疫抑制療法を試みることによってある程度の効果は期待できるものの、初回治療と比較すれば劣る成績である。EBMTからは、初回免疫抑制療法が奏効しなかった場合、2回目の免疫抑制療法が奏効

する確率は43%でその生存率(13年)は68.5%となっている。初回免疫抑制療法反応例の生存率80.4%と比較すると劣る成績であるが、初回免疫抑制療法不応例でその後支持療法のみを受けた症例の生存率24.4%と比較すればその有効性は明らかである¹⁵⁾。

VI. 造血幹細胞移植と免疫抑制療法の比較

これまでにHLA適合血縁者間移植と免疫抑制療法を、多数例を用いて前方向的比較試験によって検討した報告はない。したがって、移植の適応を考える場合、1施設、多施設共同研究(あるいはregistry)のデータをretrospectiveに比較検討した結果を参考にすることが現状である。HLA適合血縁者間移植以外の移植と免疫抑制療法の比較に関しても、参考となるデータはない。

歴史的にはSpeckらが行ったHLA適合血縁者間移植と免疫抑制療法(ALG)の比較が始まる。このstudyではBMT群の長期生存率が44%、IS群が69%で両者に有意差は認められなかった¹⁶⁾。しかし、支持療法の著しい進歩により、両治療の成績は着実に向上しているため、この結果を現時点で参考とすることはできない。

Paquetteらは、1977年から1988年までにHLA適合血縁者間移植(BMT)あるいは免疫抑制療法(IS)で治療された155の成人SAA例の長期予後と比較している。やはり2つの治療の間で生存率に有意差は認められていない(BMT 72% vs IS 45% $p=0.06$)¹⁷⁾。Seattle移植チームのDoneyらは、1978年から1991年までにHLA適合血縁者間移植を受けた168例と免疫抑制療法(ALG)で治療された小児及び成人SAA227例の長期予後と比較し、全体ではBMT群69%に対しIS群38%の15年生存率で、前者で優位に優れた結果であった($p<0.001$)。このretrospectiveな解析では、患者の年齢が40歳を超える場合には両治療の成績に差はないこと、IS群では好中球絶対数が予後と相関するが、BMT群の予後には影響を与えないことが明らかにされている¹⁸⁾。最近のEBMTの解析においても同様の結果が報告されている¹⁹⁾。EBMTでは1974年から1996年までにSAA working partyに登録された小児および成人SAA例の中で、初回治療にHLA適合血縁者間移植を受けた583例と免疫抑制療法で治療された1182例の長期予後と比較して、5年生存率は1981年に治療を受けた症例ではBMT群54%、IS群58%であるのに対し、1991年に治療を受けた症例ではBMT群77%、IS群75%に改善している。患者年齢および治療開始時の好中球絶対数を変数として移植のadvantageを5 years failure-free survivalで解析すると、若年者で好中球絶対数が低い場合には移植の優位性が明らかであるが、高齢者で好中球絶対数が低い場合にはその優位性は失われ、50歳以上ではBMTのISに対する優位性はまったく認められていない¹¹⁾。

おわりに：再生不良性貧血は症例数の少ない疾患である。その治療法の位置づけを明確にし、治療成績を向上させるためには、全国的規模の多施設共同研究が不可欠である。残念ながら成人のSAAに関してevidencesとして用いることができるような質の高いデータは本邦には存在しない。今後、SAAの移植を含めた治療は、すべて前方向視的臨床研究の一環として施行されるべきである。

文 献

- 1) Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*. **53**: 504–514, 1979.
- 2) Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antithymocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia. A pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*. **85**: 1348–1353, 1995.

- 3) Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antithymocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: a update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. **95**: 1931–1934, 2000.
- 4) Socie G, Henry-Aamar M, Cosser JM, et al. increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. **787**: 277–279, 1991.
- 5) Socie G, Veum-Stone J, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: Implication for cure. *N Engl J Med*. **341**: 14–21, 1999.
- 6) Fuhrer M et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group. *Klin Padiatr* **210**: 173–179, 1998.
- 7) Kojima S et al. Consensus conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Haematol*. **72**: 118–123, 2000.
- 8) Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone Marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. *Brit J Haematol*. **70**: 177–182, 1988.
- 9) 日本造血細胞移植学会. 平成13年度全国調査報告書. JSHCT monograph Vol.5, p.92–95, 2001.
- 10) Horowitz M. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol*. **37**: 30–42, 2000.
- 11) Bacigalupo A, Brand R, Oneto R. et al. Treatment of acquired aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. **37**: 69–80, 2000.
- 12) 日本骨髓バンクを介した非血縁者骨髓移植の成績報告書. p53–56, 2001年6月.
- 13) Marsh J, Schrezenmeier H, Martin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte lobulin and cyclosporine for treatment of patients with non severe aplastic anemia: A report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party. *Blood*. **93**: 2191–2195, 1999.
- 14) Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med*. **130**: 193–201, 1999.
- 15) Schrezenmeier H et al. Second immunosuppressive treatment of patients with aplastic anemia not responding to the first course of immunosuppression (IS): a report from the Working Party on severe aplastic anemia of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. **15**(suppl. 2): 65a, 1995.
- 16) Speck B et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation. *Br Med J*. **282**: 860–863, 1981.
- 17) Paquette RL, Tebyani N, Frane M, et al. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: Comparison with bone marrow transplantation. *Blood*. **85**: 283–290, 1995.
- 18) Doney K, Leisenring W, Storb R, et al. Primary treatment of acquired aplastic anemia: Outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med*. **126**: 107–115, 1997.

再生不良性貧血（小児）

I. はじめに

重症再生不良性貧血（再不貧）は、前方向的比較試験によって従来の治療法と比較してHLA一致同胞からの同種骨髄移植が優れていることが示された最初の疾患であり、以来同種骨髄移植の絶対適応と考えられている¹⁾。しかし、1990年代に入って抗胸腺細胞グロブリン（ATG）やシクロスポリンによる免疫抑制療法の治療成績の向上はめざましく^{2,3)}、移植適応については再検討が迫られている。

一方、免疫抑制療法後の長期生存例から、骨髄異型性症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）への移行例が高頻度にみられることが報告され^{4,5)}、移植の適応を論じるにあたっては、この点についても考慮しなければならない。わが国においては、骨髄バンクの発展により、非血縁者間同種骨髄移植が盛んにおこなわれるようになったが、再不貧患者においては、非血縁者間移植の治療成績はいまだHLA一致血縁者間移植のレベルに達しておらず、その適応については同列に論ずることはできない。ここでは初回治療と免疫抑制療法不応例に対する救済療法とに分けて移植の適応を述べる。

II. 対象患者

厚生省特発性造血障害調査研究班から、再不貧の重症度分類が提唱されている。国際的に広く用いられているCamittaの分類を示す¹⁾。年齢が18歳未満の重症および中等症患者が対象になる。

重症度分類

1) 厚生省造血器研究班の分類

重症：骨髄が低形成で、少なくとも下記の2項目を満たす。

好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ 、血小板数 $<20 \times 10^9/L$ 、網状赤血球数 $<20 \times 10^9/L$

中等症：少なくとも下記の2項目を満たす。

好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ 、血小板数 $<50 \times 10^9/L$ 、網状赤血球数 $<60 \times 10^9/L$

軽症：それ以外のもの。

2) Camittaの分類

重症度の定義：好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ 、血小板数 $<20 \times 10^9/L$ 、網状赤血球数 $<1\%$

上記の2項目以上を満たし、かつ、骨髄細胞密度 $<25\%$ または骨髄細胞密度 $25 \sim 50\% +$ 造血細胞比率 $<30\%$ いずれかを満たす場合に重症再生不良性貧血とする。

III. 移植の適応

重症度	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
初回治療例		
重症	D	NR
中等症	NR	NR
免疫抑制療法不応例（6ヶ月の観察期間の後に判定）		
重症	D	R
中等症	CRP	NR

- D** (definite) 積極的に移植を勧める場合
R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合
CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合)
NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

- 1) 初回治療例に関しては、HLA 一致血縁ドナーが得られた重症例は移植の絶対的適応である。
- 2) 重症例において HLA 一致血縁ドナーが得られなければ、日本骨髄バンクに登録をおこなった後に、免疫抑制療法を開始する。免疫抑制療法の効果は治療開始後 6 カ月で判定する。
- 3) 好中球数の絶対値 ($<0.1 \times 10^9/L$) や重症感染症の有無を考慮し、すみやかな移植が必要と判断された場合には、HLA 不一致血縁者間移植を免疫抑制療法に優先して施行することも妥当である。
- 4) 重症例において、免疫抑制療法に反応がみられなければ、HLA 一致非血縁あるいは、HLA1 座不一致血縁者間移植を考慮する。
- 5) 中等症については、初回治療としては免疫抑制療法を選択し、治療への反応がみられず、輸血依存の場合には HLA 一致血縁ドナーからの移植を考慮する場合もありうる。中等症から重症に移行した場合には、重症例に準じた適応を考慮する。
- 6) HLA2、3 座不適合血縁者間移植は、これまでのところ十分な治療成績は得られておらず、実験的治療に位置づけられる。

IV. 幹細胞ソースの選択

再不貧患者を対象に末梢血幹細胞移植と骨髄移植を前方向視的に比較した研究はこれまでのところみられない。再不貧患者においては、悪性腫瘍疾患の患者と異なり、慢性 GVHD は患者に利益を与えないことから、末梢血幹細胞移植は慢性 GVHD の頻度が高いことを念頭におい幹細胞ソースを選択すべきである。

非血縁臍帯血移植については、成功例は少なく、現時点では推奨できない^{6,7)}。

V. 治療成績

1. 免疫抑制療法

ドイツ／オーストリアで最重症 (49 例)、重症 (30 例)、中等症 (7 例) の小児再不貧患者を対象に、ATG、シクロスポリン、G-CSF の併用療法をおこなったところ、治療開始 6 カ月後の有効率は 67% であった。中等症例と比較して、最重症例のほうが、有効率は統計学的に優位に高かった。また治療開始 3～19 カ月後に 4 例が MDS/AML へ移行した。治療開始 4 年後の生存率は 87% で、最重症例の 4 年生存率 (94%) は、中等症／重症 (79%) と比較して高い傾向がみられた⁸⁾。

わが国では小児再生不良性貧血治療研究会が小児再不貧を対象に多施設共同研究をおこなっている。最重症例 (50 例) は、ATG、シクロスポリン、ダナゾール、重症・中等症例は ATG、シクロスポリン、ダナゾールを基本に G-CSF 投与群 (35 例) と、非投与群 (34 例) に無作為に割り付けられた。6 カ月後の有効率は、最重症群 (71%)、G-CSF (+) 群 (55%)、G-CSF (-) 群 (77%) であった。MDS/AML への移行は各群に 1 例ずつみられた。免疫抑制療法に反応がみられなかった 18 例と再発した 4 例を対象に救済療法として同種骨髄移植が施行され、うち 19 例が生存中である。治療開始 4 年後の生存率は、最重症群は $83 \pm 7\%$ 、G-CSF (+) 群は $91 \pm 5\%$ 、G-CSF (-) 群は $93 \pm 6\%$ であった⁹⁾。

2. 同種骨髄移植

わが国における小児再不貧に対するHLA一致同胞間移植は、1991年から1998年までの7年間に156例おこなわれ、その5年生存率は95%であった。また同期間に、同胞以外の血縁者間移植は29例、非血縁者間移植は64例におこなわれ、それぞれの5年生存率は67%、79%であった¹⁰⁾。

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) グループからの報告では、1990年以降小児再不貧(106例)を対象にHLA一致同胞から移植されたがその4年生存率は83%であった。同期間に施行された非血縁あるいはHLA不一致血縁ドナーからの同種骨髄移植(48例)の4年生存率は24%であった¹¹⁾。

3. 同種骨髄移植と免疫抑制療法と比較

小児再不貧に対する同種骨髄移植、免疫抑制療法ともに90%前後の生存率が得られ、両群間に差はみられない。そこで治療の選択にあたっては、とくに生存率のみでなく再発率や移植後の生活の質なども考慮しなければならない。

骨髄移植後にはほぼ完全に造血能の回復が得られるか、免疫抑制療法では輸血不要となっても造血能の回復は不完全な場合が多く、再発の危険性も高い。

治療による不妊は、免疫抑制療法後にはみられないが、骨髄移植後では頻度が高い。

欧米からは骨髄移植後の固型がんの発症が増加したという報告がみられるが^{12,13)}、わが国においてはその頻度は低い。一方、免疫抑制療法後のMDS/AMLへの移行は、わが国の小児例においても10~15%報告されている⁵⁾。

4. 免疫抑制療法に反応がみられない患者に対する救済療法

Tichelliらはスイスにおける単一施設の経験として、ATGに反応がみられなかった小児および成人再不貧患者43例にATGを再投与したところ63%が輸血不要となり、10年生存率は $52 \pm 8\%$ であったと報告した¹⁴⁾。

Di Bonaらはイタリアにおける多施設共同研究の結果を報告した。小児および成人のATG無効30例を対象にATGの再投与をおこなったところ77%の症例が1年以内に輸血不要となり、うち30%は末梢血液所見が正常化した¹⁵⁾。

小児再生不良性貧血治療研究会では前方向視的に免疫抑制療法に反応がみられない症例を対象にATGの再投与と非血縁ドナーを中心とした造血細胞移植との比較試験をおこなった。造血能の回復が得られたのは造血細胞移植群では9/13(69%)にみられたがATGの再投与群では1/14(7%)のみであった。治療への反応がみられ生存している状態をfailure free survival (FFS)と定義すると2年FFSは造血細胞移植群が $69 \pm 17\%$ 、ATG再投与群は $7 \pm 7\%$ で前者が優れていた($p < .01$)。

文 献

- 1) Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecky J, Rapoport JM, Santos G, Gordon-Smith EC & Storb R. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* **53**: 504-514, 1979.
- 2) Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med.* **324**: 1297-304, 1991.
- 3) Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* **95**: 1931-1934, 2000.

- 4) Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med.* **329**: 1052–1057, 1993.
- 5) Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood* **90**: 1009–1013, 1997.
- 6) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med.* **337**: 373–381, 1997.
- 7) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med.* **339**: 1565–1577, 1998.
- 8) Fuhrer M, Burdach S, Ebell W, et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. *Klinische Padiatrie.* **210**: 173–179, 1998.
- 9) Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* **96**: 2049–2054, 2000.
- 10) 日本造血細胞移植学会. 平成 11 年度全国調査報告書. JSHCH monograph vol. **2**, p.88–91, 1999.
- 11) Locasciulli A. Treatment of children with acquired aplastic anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, eds. Aplastic anemia. Pathophysiology and treatment. Cambridge University Press. *Cambridge*, UK: 275–287, 2000.
- 12) Socie G, Henry-Amar M, Cosser JM, et al: Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* **787**: 277–279, 1991.
- 13) Socie G, Veum-Stone J, Wingard JR, et al: Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: implications for cure. *N Engl J Med.* **341**: 14–21, 1999.
- 14) Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* **100**: 393–400, 1998.
- 15) Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Itallano Trapianto di Midollo Osseo. *Br J Haematol* **107**: 330–4, 1999.
- 16) Sano K, Hibi S, Sato T, et al: Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy (IST) versus stem cell transplantation (SCT) as a second line treatment for IST resistant aplastic anemia (AA) children. (submitted).

日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会
移植の適応 作業部会

秋山 秀樹* (都立駒込病院)
岡本真一郎* (慶応義塾大学)
大西 一功 (浜松医科大学)
小椋美知則 (愛知県がんセンター)
小島 勢二* (名古屋大学)
権藤 久司* (九州大学)
島崎 千尋* (京都府立医科大学)
宮脇 修一 (群馬県済生会前橋病院)
森下 剛久* (愛知県厚生連昭和病院)
森島 泰雄** (愛知県がんセンター)
矢部 普正* (東海大学)

(50音順、*ガイドライン委員会委員、**委員長、2002年3月現在)