

原 著

急性骨髄性白血病, ハイリスク骨髄異形成症候群に対する
初回同種移植50症例の後方視的解析安藤寿彦, 中邑幸伸, 縄田涼平, 高橋 徹, 三谷紀之, 山下浩司, 田中芳紀,
田中真由美, 有好浩一, 野見山淳, 鶴 政俊, 湯尻俊昭, 谷澤幸生

山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学分野 (内科学第三) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 同種移植, 染色体異常

和文抄録

我々は2002年4月から2009年1月までに初回同種移植を施行した, 急性骨髄性白血病 (40症例), ハイリスク骨髄異形成症候群 (10症例) 計50症例について, 移植前・移植時予後因子を検討するために後方視的解析を行った. 平均年齢は41.4歳. 32%が移植時非寛解期であり, また44%が染色体リスク分類において予後不良群であった. 3年の全生存率, 無進行生存率, 再発率, 移植関連死亡率はそれぞれ48.8%, 41.3%, 38.9%, 27.8%であった. 移植前・移植時因子の予後に与える影響を単変量・多変量解析で検討し, 染色体リスクが最も重要な因子として同定された. さらに, 染色体リスクで層別化し解析を加えたところ, 染色体リスクによって, 移植前処置の強度および移植片対宿主病の対応を変更する, 層別化治療の検討が必要と考えられる結果を得たので報告する.

緒 言

急性骨髄性白血病 (AML), ハイリスク骨髄異形成症候群 (high risk-MDS) に対する同種移植は, 治癒を期待できる治療法として確立している. しかし, AML, high risk-MDSに同種移植を施行して

も比較的高率の再発および移植関連死を認め, 平成20年度のJapan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) の報告では, AML, 骨髄異形成症候群 (MDS) の同種移植の5年全生存 (OS) はそれぞれ55.4%, 48.9%と報告されている. 移植成績には多様性があり, このことは疾患特性および患者因子の影響を受けているものと考えられる. よって, 同種移植の成績に影響を与える疾患特性・患者因子を検討し, それによって層別化した患者グループ毎に状態にあった移植方法を選択することは重要である. このような, リスクファクターによる層別化治療は, 急性白血病, MDSや悪性リンパ腫の化学療法・支持療法においては一般的であるが¹⁻³⁾, 化学療法での予後因子が同種移植においても同様に予後に影響を与えるか否か評価はまだ定まっていないものが多い. さらに, 化学療法と異なり, 同種移植療法の領域では, 層別化治療は一般的にはなっていない. しかしながら, 現在, 幹細胞源や移植前処置の多様化, 免疫抑制剤・移植後合併症治療薬の進歩に伴い, 同種移植においても化学療法と同様に治療の層別化が可能な状況になってきていると考える. 今回我々は, AMLおよびhigh risk-MDSに対する同種移植前および移植時のリスクファクターを後方視的に解析して, 予後因子を抽出し, 抽出された因子での同種移植法の層別化の可能性を検出したので報告する.

方 法

1) 患者および治療背景

当科では、2002年4月から2009年1月までに計52症例のAMLおよびhigh risk-MDSに対し初回同種移植を施行した。このうち臍帯血移植後一次性生着不全をきたした2症例は解析から除外し、50症例の解析となった。50症例のまとめは表1に示している。後方視的解析であり、移植時病期、移植前処置強度、移植幹細胞源、移植片対宿主病 (GVHD) 予防などは多岐に及んでいる。

移植時病期では、非寛解期が16症例、染色体リスク (AML; National Comprehensive Cancer Network: NCCNのガイドライン分類, MDS; IPSS²⁾) では、予後不良異常が22症例と高率であった。Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index (HCT-CI)⁴⁾ については、呼吸機能でのDLCOはすべての症例で未施行であり、肺機能を評価項目から除外して検討している。移植前処置については、全身放射線照射 (TBI) 12Gy+シクロフォスファミド (CY) 120mg/kgおよびブスルファン (Bu) 16mg/kg (静注用Buでは12.8mg/kg)+CY 120mg/kgの従来施行されてきた骨髄破壊的前処置またはそれ以上の強度を持つものをFullと規定し、それ以下の強度のものは、Reduced intensity conditioning (RIC) と規定した。このため、RICにはTBI 8 Gyなど一般に言われているRICより強度が強い前処置を含んでいる。この規定によるとFull 27症例、RIC 23症例であった。HLAのGVHD方向のミスマッチについては、臍帯血では

HLAミスマッチに伴う免疫反応が他の幹細胞源と比較して弱いとされているので分けて記載している。臍帯血以外でも44症例中8症例 (18%) がミスマッチと比較的高率であった。GVHD予防については、血縁ドナーでHLAマッチの場合、通常cyclosporin A (CsA)+methotrexate (MTX)、臍帯血を含む非血縁ドナーおよび血縁ドナーHLA GVHD方向ミスマッチの場合、tacrolimus (FK)+MTXを基本として選択しており、この2者が大部分を占めた。GVHDは、移植後28日以上生存し100日以内に発症したものを急性GVHD (aGVHD) とし、100日以降のものを慢性GVHD (cGVHD) とした。重症度分類については、aGVHDについては1994年に開かれた重症度に関するconsensus conferenceで提唱された分類⁵⁾、cGVHDについてはShulmannらによって提唱された分類⁶⁾ に従った。

2) 統計方法

データ解析は、2009年4月31日を最終観察日として行った。OSは、移植日から死亡までとし、生存例は最終観察日をセンサーした。無進行生存 (PFS) は、移植日から再発、進行、死亡のうちいずれかを最初に生じた日とし、寛解生存例をセンサーした。再発率 (RR) は部位を問わず再発したものとし、移植関連死亡 (TRM) は、原病の再発・進行を伴わない死亡と規定した。統計解析は、StatMate III (ATMS Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用して行った。OS, PFS, RR, TRMはKaplan and Meier法で計算し、移植前および移植時因子の影響については、Log-rank testで単変量解析を行い、これで $p < 0.2$ の結果を得た因子については、Cox regression modelで多変量解析を行った。因子としては、年齢 (40歳未満 vs 40歳以上)、病期 (第1寛解 vs 第1寛解以外)、染色体リスク (良好+中間 vs 不良)、前処置 (Full vs RIC)、幹細胞源 (血縁 vs 非血縁)、HCT-CI (0 vs 1以上)、GVHD方向HLA合致度 (マッチ vs ミスマッチ) を挙げて解析した。

結 果

1) 患者および治療背景

患者および治療背景は、表1に要約する。移植前

表1 患者・治療背景

患者・治療背景	
年齢	平均 41.4 (16-62)
性別	男性: 女性 = 30: 20
疾患	急性骨髄性白血病 (n=40) FAB分類 M0: 1, M1: 7, M2: 8, M3: 2, M4: 4, M4e: 1, M5: 1, M6: 1, TLD: 12, M/NK: 3 骨髄異形成症候群 (n=10) FAB分類 RAEB1: 1, RAEB2: 7, CMML: 1, 白血化: 1
病期	第1寛解期: 22, 第2寛解期: 12, 非寛解期: 16
染色体リスク (AML; NCCN, MDS; IP)	良好群: 13, 中間群: 15, 不良群: 22
前処置	Full: 27, RIC: 23
幹細胞源	血縁骨髄: 5, 血縁末梢血: 16, 非血縁骨髄: 23, 臍帯血: 6
HLA GVH direction	臍帯血以外 match: 36, 1mis: 8 臍帯血 1mis: 2, 2mis: 4
移植細胞数	血縁骨髄 平均 2.98×10^9 /kg ANC (1.94-3.8) 血縁末梢血 平均 4.25×10^9 /kg CD34+ cell (2.73-7.48) 非血縁骨髄 平均 2.58×10^9 /kg ANC (1.16-4.58) 臍帯血 平均 2.87×10^7 /kg ANC (2.26-3.6)
GVHD予防	予防なし (同系): 1, CsA単独: 1, CsA+MTX: 13, FK+MMF: 1, FK+MTX: 34
aGVHD	grade 0: 13, I: 12, II: 14, III: 5, IV: 2, N.E.: 4
cGVHD	なし: 18, Limited: 6, Extensive: 17, N.E.: 9

処置の内容は、表2に示すように、Full移植では、TBI 12Gy+CY 120mg/kgのTBIレジメが優位で、RICについては、一般的な意味でのRISTの代表的レジメであるフルダラビン+アルキル化剤は少数で、それにTBI 4 - 8 Gyを加えて強化したものが大部分である。平均移植幹細胞数については表1に示した通りであるが、非血縁骨髄での2症例は目標細胞数の 2×10^8 /kgを下回る 1×10^8 /kg 前半の少ない輸注有核細胞数であったが、その他は十分な細胞数を移植可能であった。HCT-CIでの陽性項目の大部分は、感染症に対する静注抗生剤の継続使用と肝機能異常であった。

2) GVHDについて

aGVHDについては、移植後28日までに死亡し評価不能の4症例を除いた46症例で評価し、grade II-IV 21症例 (46%)、III-IV 7症例 (15%) の発症率であった。cGVHDについては、評価可能41症例中17症例 (41%) に広汎型を認めた。

3) OS, PFS, RRとTRM

3年間のOS, PFS, RR, TRMはそれぞれ、48.8%, 41.3%, 38.9%, 27.8%であった。Kaplan and Meier curveを図1 a, 1 bに示す。最終観察時で50症例中16症例に再発、12症例に移植関連死亡を認めた。再発形式は10症例 (63%) が骨髄再発、2症例 (13%) が骨髄・髄外同時期再発、4症例 (25%) が骨髄再発を伴わない髄外再発であった。移植関連死亡原因は、6症例 (50%) が感染症、2症例 (17%) がGVHD、3症例 (25%) が移植関連微小血管障害、1症例

表2 前処置内容

Conditioning regimen	
Full n=27	
TBI 12Gy + CY 120mg/kg n=15	
TBI 12Gy + CY 120mg/kg+Ara-C n=1	
Bu 16mg/kg PO or 12.8mg/kg IV +CY 120mg/kg n=9	
Bu 16mg/kg PO or 12.8mg/kg IV +CY 120mg/kg + α n=2	
RIC n=23	
TBI 8Gy + Fludarabine 180mg/m ² + Alkylater n=11	
TBI 4Gy + Fludarabine 180mg/m ² + Alkylater n=10	
Fludarabine 180mg/m ² + Bu 12.8mg/kg IV n=1	
L-PAM 140mg/m ² n=1	

RICのアルキル化剤は、Bu 8mg/kg po/6.4mg/kg iv, L-PAM 140mg/m², CY120mg/kg など。

TBI：全身放射線照射，CY：シクロホスファミド，Bu：ブスルファン，Alkylater：アルキル化剤，L-PAM：メルファラン，PO：経口投与，IV：静脈注射

(8%) が出血であった。

4) 予後因子解析

OS, PFS, RR, TRMについての単変量・多変量解析の結果については表3, 4にまとめて示す。

OSについての、移植前・移植時因子の単変量解析の結果、患者年齢40歳以上・第1寛解期以外・予後不良の染色体異常がp<0.05で有意に予後不良な因子であった。これらの因子にp<0.2であった前処置の因子を加え多変量解析を行ったところ、予後不良の染色体異常のみがp<0.01と有意な因子として同定され、そのrisk ratioは3.617であった。

PFSについての解析では、単変量解析で第1寛解期以外 (p<0.05)・予後不良の染色体異常 (p<0.01) は有意な予後不良因子であり、これらの因子にp<0.2の因子を加え多変量解析を行ったところ、第1寛解期以外 (p<0.05) と予後不良染色体異常 (p<0.01) で予後不良因子として同定された。

表3 全生存、無進行生存、再発率、移植関連死亡の移植前・移植時因子の単変量解析

全生存		HR	95% CI	p-value
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	0.424	(0.183-0.965)	p=0.041
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	0.42	(0.191-0.989)	p=0.047
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	0.366	(0.144-0.796)	p=0.013
前処置	Full (n=27) vs RIC (n=23)	0.555	(0.225-1.246)	p=0.146
幹細胞	血縁 (n=21) vs 非血縁 (n=29)	0.727	(0.321-1.658)	p=0.452
HCT-CI	0 (n=30) vs 1以上 (n=20)	0.601	(0.248-1.372)	p=0.216
HLA (GVH)	match (n=36) vs mismatch (n=14)	0.596	(0.214-1.451)	p=0.231
無進行生存		HR	95% CI	p-value
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	0.512	(0.239-1.074)	p=0.076
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	0.413	(0.198-0.885)	p=0.023
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	0.353	(0.149-0.709)	p=0.005
前処置	Full (n=27) vs RIC (n=23)	0.825	(0.282-1.312)	p=0.205
幹細胞	血縁 (n=21) vs 非血縁 (n=29)	0.785	(0.373-1.659)	p=0.529
HCT-CI	0 (n=30) vs 1以上 (n=20)	0.715	(0.323-1.533)	p=0.377
HLA (GVH)	match (n=36) vs mismatch (n=14)	0.754	(0.306-1.777)	p=0.497
再発率		HR	95% CI	p-value
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	1.89	(0.722-5.650)	p=0.181
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	2.4	(0.856-6.823)	p=0.098
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	5.13	(1.883-15.873)	p=0.002
前処置	Full (n=27) vs RIC (n=23)	1.89	(0.686-5.618)	p=0.209
幹細胞	血縁 (n=21) vs 非血縁 (n=29)	0.85	(0.204-1.563)	p=0.271
HCT-CI	0 (n=30) vs 1以上 (n=20)	1.66	(0.591-4.975)	p=0.321
HLA (GVH)	match (n=36) vs mismatch (n=14)	1.92	(0.612-7.576)	p=0.233
移植関連死亡		HR	95% CI	p-value
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	1.6	(0.514-5.051)	p=0.413
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	1.98	(0.622-6.061)	p=0.253
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	1.15	(0.359-3.717)	p=0.807
前処置	Full (n=27) vs RIC (n=23)	1.06	(0.330-3.390)	p=0.924
幹細胞	血縁 (n=21) vs 非血縁 (n=29)	4.24	(1.043-10.101)	p=0.042
HCT-CI	0 (n=30) vs 1以上 (n=20)	1.28	(0.395-4.202)	p=0.676
HLA (GVH)	match (n=36) vs mismatch (n=14)	0.62	(0.175-2.439)	p=0.526

表4 全生存率、無再発生存率、再発率の移植前・移植時因子の多変量解析

多変量解析	リスク比	95% CI	p-value	
全生存				
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	2.645	0.744-9.408	0.133
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	2.599	0.979-6.902	0.055
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	3.617	1.459-8.967	0.006
前処置	Full (n=27) vs RIC (n=23)	0.56	0.169-1.853	0.342
無進行生存				
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	1.459	0.637-3.342	0.371
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	2.727	1.148-6.495	0.023
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	3.666	1.657-8.110	0.001
再発率				
年齢	40歳未満(n=23) vs 40歳以上(n=27)	1.409	0.444-4.474	0.561
病期	CR1 (n=22) vs CR1以外 (n=28)	3.183	0.969-10.479	0.057
染色体リスク	良好+中間 (n=28) vs 不良 (n=22)	6.862	2.052-22.954	0.002

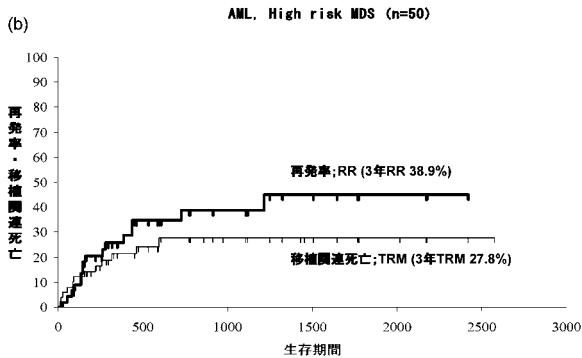
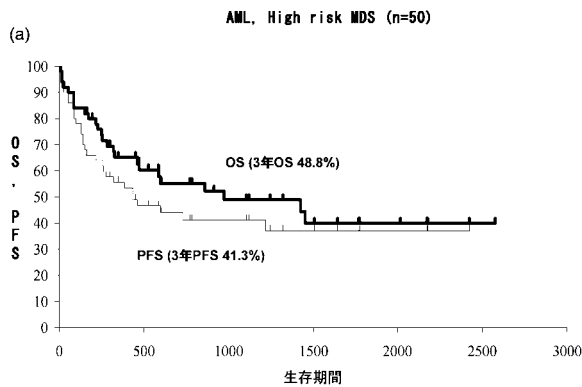


図1 (a) 太線：全症例での全生存 (OS), 細線：全症例での無再発生存 (PFS) (b) 太線：全症例での再発率 (RR), 細線：全症例での移植関連死亡 (TRM)

RRについての解析では、単変量解析で予後不良の染色体異常 ($p=0.002$) のみが有意な因子であった。 $p<0.2$ の因子を加え多変量解析を行ったが、やはり予後不良の染色体異常のみが $p<0.01$ で有意な因子として同定された。移植時病期の影響は $p=0.057$ で marginal な結果であった。

TRMについての解析では、単変量解析で非血縁ドナーからの移植のみが $p<0.05$ で有意な因子として検出された。この因子以外に $p<0.2$ の因子は認めず多変量解析は行わなかった。

5) 染色体リスクによるサブグループ解析

染色体異常による層別化によって、移植前処置の強度をどのように設定し、移植後免疫反応 (aGVHD, cGVHD) をどのようにマネジメントすべきかを検討するため、サブグループ解析を行った (染色体予後良好群 + 中間群を good risk group, 染色体予後不良群を poor risk group と規定した)。移植前処置の強度については、good risk group・poor risk group とともに、PFS において Log-rank test で有意な

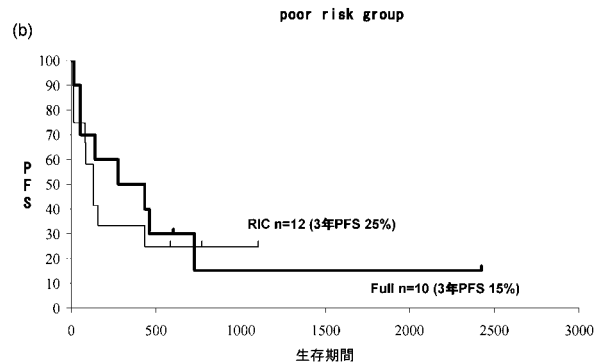
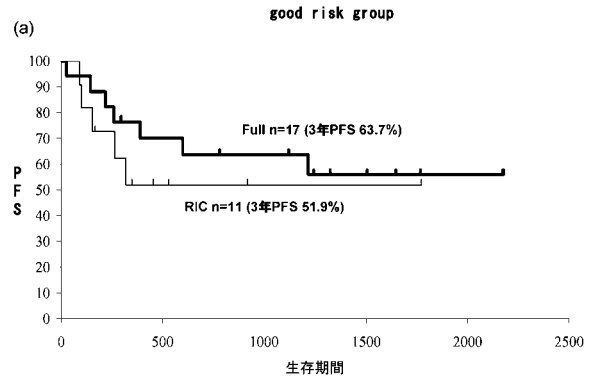


図2 染色体リスク別 (染色体予後良好群 + 中間群を good risk group, 染色体予後不良群を poor risk group と規定) の前処置強度での無再発生存 (PFS). 太線：Full, 細線：RIC. (a) good risk group の前処置強度別無再発生存率 (PFS) (b) poor risk group の前処置強度別無再発生存率 (PFS)

影響はなかった (図2)。RR についても、データは示さないが前処置強度の影響はなかった。aGVHD の PFS に与える影響については、データは示さないが、good risk group では、aGVHD 0-I の方が II-IV と比較して有意に PFS 良好 ($p=0.011$) で、poor risk group では、0-I vs II-IV で有意差なしであった。cGVHD については good risk group では、 $p=0.07$ と marginal な結果であったが、限局型以下のほうが PFS 良好な結果であり、poor risk group では、広汎型が有意 ($p=0.003$) に PFS 良好な結果であった (図3)。GVHD の RR に与える影響についてデータは示していないが、good risk group については、aGVHD, cGVHD とともに有意差なし、poor risk group については、aGVHD は有意差なしであったが、cGVHD については広汎型の方が有意 ($p=0.009$) に再発を抑制する結果であった。

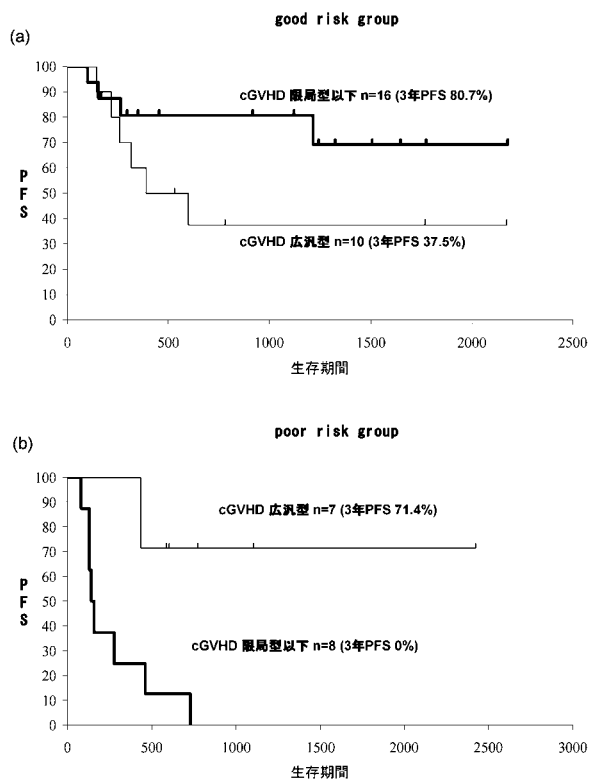


図3 染色体リスク別（染色体予後良好群+中間群を good risk group, 染色体予後不良群を poor risk groupと規定）のcGVHD重症度での無進行生存 (PFS). (a) good risk groupでのcGVHD重症度別太線:限局型以下, 細線:広汎型 (b) poor risk groupでのcGVHD重症度別太線:限局型以下, 細線:広汎型

考 察

最初に, 当科でのAML, high risk-MDSに対する同種移植療法の基本方針を以下①~③に示す. ①同種移植患者の年齢上限は65歳以下とする. ②病期については寛解期移植を目指す, 病勢の緩徐な寛解導入困難症例に対しては, 血縁HLAマッチドナーが得られない場合, HLAミスマッチ (通常は1座ミスマッチまで) 血縁ドナーや臍帯血を用い非寛解期移植を積極的に施行する. ③移植前処置については, 可能なら基本的には強度をできるだけ保つもので施行する. このような方針から, 今回の解析では, 非寛解期移植および予後不良染色体異常をもつ患者が多く含まれている. また, RIC群では, 従来のフルダラビンなどのプリンアナログ+アルキル化剤の強度よりも強化したものが大部分であるという特徴が確認される. TRMについては, これまでの報告で相関があるとされるHCT-CIについては呼吸

機能検査項目を除外したことや, HCT-CI 3点以上の高リスク群が少なく0点と1点以上に分けて解析せざるを得なかったことなど問題点がある. 今回示した成績は上記患者・治療背景の特徴を考慮して検討する必要がある.

今回は後方視的解析であり, 病期・前処置・移植幹細胞源など限定しておらず, また症例数も限られているため, OSやPFSなどはあくまで参考値と考えざるを得ない. 我々は今回特に染色体リスクの同種移植成績に与える影響について注目した. その理由は, 化学療法における染色体リスク分類が, 同種移植後の成績にもよく反映されるか否か見解が定まっていないからである. 我々の解析では, OS, PFS, RRにおいて予後不良の染色体異常が最も重要な因子として同定された. また, TRMにおいて同因子が有意な因子でなかったことを考えると, 予後不良染色体異常の再発に与える影響が重要であると考察される. これまでの報告では, 移植時病期が再発に重要な因子であるとの報告が多い⁷⁻⁸⁾. 染色体異常は化学療法での寛解導入の可否・再発について関連の強い因子であるため, 病期が重要視されている可能性がある. 今回は, 染色体予後良好群と中間群をまとめて解析しているが, 良好群・中間群・不良群の3群に分けた検討で, 良好群と中間群のRRは同等で, 不良群のみ高率であった結果をもって2群間の比較とした. つまり, 染色体リスク中間群の再発は, 同種移植により良好群と同程度に抑えられるが, 不良群に対しては再発を十分に抑えられない可能性を示唆する. 同種移植療法に限定しない治療での染色体異常の予後への関与については, AML, MDSともに数多くの大規模臨床試験が行われており, AMLでは, Southwest oncology Group (SWOG)⁹⁾とMedical Research Council (MRC)¹⁰⁾がその代表的なものである. 今回の染色体リスク分類には, NCCNのガイドラインをもとに分類したが, 11q23異常分類や複雑染色体異常の定義など若干の差異はあるものの概ね共通している. 我々の報告と同様に, 予後不良の染色体異常を持つAMLに対して同種移植を施行しても高いRRを報告しているものとして, MRCの報告¹⁰⁾がある. adverse riskの患者で第1寛解期に同種移植を施行した症例は, 13症例と少数例であるが, RRが77%と高率であった. 同様に FerrantらEuropean Group for Blood and Marrow

Transplantationの報告¹¹⁾でも、5番染色体異常・7番染色体異常・Hypodiploidなどの予後不良の染色体異常をもつAMLは第1寛解期で同種移植を施行しても自家移植と予後が変わらず高いRRを報告している。一方、小川らJSHCTの第1寛解期に局限したAML患者群の報告¹²⁾では、16症例と少数ではあるが、第1寛解期に導入していれば、予後不良染色体異常を持つ症例でも血縁同種移植でRR 33.7%と比較的良好に再発を抑制している。これらの報告と我々の報告の大きな違いは、症例を第1寛解期に限定しているか否かである。染色体リスク良好群・中間群は寛解導入療法によって通常80%以上の寛解導入が達成される。しかし、予後不良群では50-60%と寛解導入率が低く、また寛解導入に一旦成功しても短期再発が多いため、血縁ドナーが得られない場合は、非血縁ドナーを寛解状態で待てない症例も多い。寛解期移植にこだわるならば、一般的に他の幹細胞源と比較して成績の劣る臍帯血移植を施行することになることが多い。つまり、染色体予後不良群での第1寛解期の移植というのは、大きなバイアスがかかっていることが想定され、良好なバイアスがかかっている状態での同種移植によっても高いRRを報告しているものが多いということである。我々の報告同様、移植時病期を限定しないAMLでの解析としては、JSHCTの報告¹³⁾がある。SWOGの染色体リスクに準じて分類し、予後不良群は56%と高いRRを報告している。

今回は、化学療法を主体とした治療での予後を反映する染色体リスク分類をベースに検討を行っているが、同種移植においては抗癌剤感受性だけでなく、腫瘍免疫に対する感受性も重要であることが予想される。Armandらは¹⁴⁾、第1寛解期で同種移植を施行したAML・MDSで、3症例以上認められた染色体異常のリスク層別化を行っている。この報告では、5番または7番単独の染色体異常、11q23異常、3q異常などは、NCCNでの化学療法でのリスク分類では予後不良群に分類されているが、同種移植でのリスクは中間群に分類されている。また、Kuwatsukaらは、化学療法では予後良好群に分類されるt(8;21)の同種移植における成績について、第1寛解期以外では染色体予後不良群と同等であると報告しており¹⁵⁾、化学療法と同種移植では、個々の染色体のリスクが異なる可能性を示唆してい

る。しかし、現時点において、一定の頻度で発症している染色体異常を持つ疾患群についても十分な症例数で解析できている報告はほとんどなく、個々の染色体異常の同種移植療法におけるリスク分類については、今後の検討課題であると考えられる。

同種移植療法が化学療法と比較して、白血病再発抑制に対して有効に働く因子としては、化学療法・放射線療法の強化と移植後ドナー免疫担当細胞(Tリンパ球やナチュラルキラー細胞など)による移植片対白血病効果(GVL effect)が挙げられる¹⁵⁾。現時点で臨床的にGVL effectと同様の免疫反応によって生じる副作用であるGVHDを分けることは困難である。したがって、免疫反応の強度はGVHDの検討によって代用されることが一般的である。そこで、我々は染色体異常による層別化によって移植前処置の強度をどのように設定し、移植後免疫反応(aGVHD, cGVHD)をどのようにマネジメントすべきかを検討するためサブグループ解析を行った(染色体予後良好群+中間群をgood risk group, 染色体予後不良群をpoor risk groupと規定した)。その結果、移植前処置の強度については、good risk group・poor risk groupともに、PFS・RRにおいて有意な影響はなかった。この結果は、特にgood risk groupに対しては前処置を軽減してもRRを増加させることなく、患者負担の軽減が可能であることを示唆する。poor risk groupに対して前処置を軽減してもよいかについては、後述する免疫反応と再発時期の観点から難しい問題である。移植後免疫反応については、good risk groupとpoor risk groupにおいて対照的な結果となった。good risk groupでは、aGVHD(II-IV)、cGVHD(広汎型)はともに再発抑制に有利に働かず、PFSを下げる結果で、GVHD予防を強化することが成績向上につながることを示唆された。poor risk groupについては、aGVHD(II-IV)は再発抑制に有利に働くとは言えないがPFSに不利に働くことはなく、cGVHD(広汎型)は有意に再発を抑制しPFSを改善する結果であった。つまり、poor risk groupでは、aGVHDを誘導することについては議論のあるところであるが、cGVHDについては広汎型を誘導することが成績改善につながる可能性があると考えられた。同様の考えを支持する報告として、予後不良の急性白血病に対する移植後120日以降でのドナーリンパ球輸

注によるGVL effect誘導での成績改善の報告もある¹⁶⁾.

今回の報告は少数例での後方視的解析であり断定的な結論は出せないが、染色体リスクによる移植前処置およびGVHD (GVL) の対応の層別化が、AMLおよびhigh risk-MDSの治療成績を向上させる可能性があると考え報告した。

参考文献

- 1) Grimwade D, Moorman A, Hills R, Wheatley K, Walker H, Harrison G, Harrison Ch, Goldstone A, Burnett A. NCRI Adult Leukaemia Working Party. Impact of karyotype on treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004 ; **83** (Sup) : S45-S48.
- 2) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; **89** : 2079-2088.
- 3) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project. *N Engl J Med* 1993 ; **329** : 987-994.
- 4) Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT) - specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 ; **106** : 2912-2919.
- 5) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; **15** : 825-855.
- 6) Shulmann H, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host disease in man : A clinic pathologic study of 20 long term Seattle patients. *Am J Med* 1980 ; **69** : 204-217.
- 7) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Schoch G, Petersen FB, Bensinger WI, Sanders J, Sullivan KM, Storb R, Singer J. Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992 ; **10** : 1723-1729.
- 8) Kebriaei P, Kline J, Stock W, Kasza K, Le Beau MM, Larson RA, van Besien K. Impact of disease burden at time of allogeneic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2005 ; **35** : 965-970.
- 9) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia : a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000 ; **96** : 4075-4083.
- 10) Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML : analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998 ; **92** : 2322-2333.
- 11) Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, Prentice HG, Cahn JY, Blaise D, Reiffers J, Visani G, Sanz MA, Boogaerts MA, Löwenberg B, Gorin NC. Karyotype in acute myeloblastic leukemia : prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission : a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

- Blood* 1997 ; 90 : 2931-2938.
- 12) Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, Takahashi S, Sakamaki H, Karasuno T, Sao H, Koderu Y, Hirabayashi N, Okamoto S, Harada M, Iwato K, Maruta A, Tanimoto M, Kawa K. Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission : a large-scale retrospective analysis of data from Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 495-500.
 - 13) Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Koderu Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia : t (8 ; 21) and inv (16) represent different clinical outcomes. *Blood* 2009 ; 113 : 2096-2103.
 - 14) Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, Ho VT, Cutler CS, Stone RM, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 655-664.
 - 15) Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008 ; 112 : 4371-4383.
 - 16) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5675-5687.

Retrospective Analysis of 50 Cases of First Allogeneic Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome

Toshihiko ANDO, Yukinori NAKAMURA, Ryohei NAWATA, Toru TAKAHASHI, Noriyuki MITANI, Koji YAMASHITA, Yoshinori TANAKA, Mayumi TANAKA, Koichi ARIYOSHI, Jun NOMIYAMA, Masatoshi TSURU, Toshiaki YUJIRI and Yukio TANIZAWA

Endocrinology, Metabolism, Hematological Sciences and Therapeutics (Internal Medicine III.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

In this single center retrospective study, we studied 50 adults with acute myelogenous leukemia (AML) (n=40) and myelodysplastic syndrome (MDS) (n=10) who received first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) to determine pre-transplant prognostic factors. The median age of our patients was 41.4 years. Thirty two per cent of the patients were transplanted in non-remission and 44% have poor risk chromosomal abnormalities by National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for AML and international prognostic scoring system (IPSS) for MDS. At 3 years, probabilities of overall survival, progression free survival, relapse rate and non-relapse mortality rate were 48.8, 41.3, 38.9 and 27.8% for the whole cohort, respectively. The prognostic impact for several pre-transplant parameters was assessed by univariate and by multivariate analyses using the Cox regression model. As a result, we reached conclusions that poor risk chromosomal abnormality was the most important prognostic factor before

transplantation. We divided a chromosomal risk into a group of good plus intermediate risk (good risk group) and a group of poor risk (poor risk group) and performed analysis. We obtained conclusions to consider by therapeutic stratification in a chromosome risk in allo-HSCT as well as chemotherapy.