Ⅲ. 診断と治療

4. リンパ系腫瘍治療における造血幹細胞移植の位置づけ

神田 善伸

要 旨

造血幹細胞移植は、治療に伴う有害事象、QOLの低下、あるいは治療関連死亡などの様々な可能性を覚悟した上で最終的な生存率を改善しようという治療であり、その適応は綿密な予後予測に基づいて慎重に判断しなければならない。本稿では主なリンパ系腫瘍について予後因子から考えた移植適応を羅列するが、いずれの疾患についても明確なエビデンスが得られている状況は限定されており、QOLについて考慮されたデータも乏しい。従って、実際の移植適応は個々の患者、家族の人生観などを重視し、十分な情報を共有して話し合いながら決定すべきである。

〔日内会誌 100：1875～1884, 2011〕

Key words 造血幹細胞移植, 移植片対宿主病, 急性リンパ性白血病, リンパ腫, 多発性骨髄腫

1. 造血幹細胞移植とは？

化学療法や放射線療法の効果を高めるために用量・線量を高めようとしても、何らかの臓器毒性が原因（用量制限毒性：DLT）となって一定用量（最大耐容量：MTD）を超える増量はできない。多くの抗がん薬においてDLTは骨髄抑制である。そこで、骨髄のMTDを上回る大量の化学療法や放射線照射（移植前処置）を行い、それによって生じる壊滅的な造血障害を造血幹細胞の移植によってサポートすることで根治をねらう治療法が造血幹細胞移植である。造血幹細胞移植は造血幹細胞の採取法によって骨髓移

植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に分類され、造血幹細胞の由来により自家移植、同種移植に分類される。自家移植の場合、採取した造血幹細胞液に腫瘍細胞が混入する危険を回避できない。同種移植ではさらにドナーリンパ球による抗腫瘍効果（GVL効果）も期待することができる。一方で移植片対宿主病（GVHD）や感染症などによる移植関連死亡が増加するため、再発率の低下と移植関連死亡の増加のバランスで適応を考えなくてはならない。また慢性GVHDによるQOL（quality of life）の低下の問題も考慮する必要がある。

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

Lymphoid Malignancies: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: III. Diagnosis and Treatment; 4. Role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoid malignancies.

Yoshinobu Kanda: Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan.

トピックス

2. 造血幹細胞移植の合併症と移植適応の考え方

造血幹細胞移植の主要な合併症は移植前処置に関連する毒性、感染症、そして同種移植の場合にはGVHDである。移植前処置の目的は悪性腫瘍を根絶させることと、同種移植においてはドナー造血細胞が拒絶されないように患者免疫を抑制することであり、通常は大量抗がん薬や全身放射線照射(TBI)を用いて行われる。ただし、高齢者や臓器障害を有する患者に対する同種移植では移植前処置の強度を弱めたミニ移植が行われている。移植前処置の副作用としては、シクロホスファミドの心毒性、ブスルファンの肝毒性、TBIの肺毒性などが特徴的であるが、一旦発症すると適切な治療法がないため、移植前の臓器状態を評価して前処置を検討することが最も重要である。

感染症は造血幹細胞移植後の時期によって危険因子が異なる。移植後早期は好中球減少および粘膜障害が感染症の危険因子となるが、同種移植の場合はこの時期を乗り越えた後にも急性GVHDの発症による細胞性免疫の回復遅延、GVHDに対するステロイドの投与による好中球、単球、マクロファージなどの食食能低下、慢性GVHDの発症に伴う液性免疫の回復遅延などの様々な感染症発症危険因子が続発する。移植後早期の感染症対策は細菌、真菌感染症対策が中心となるが、好中球生着後はニューモシスチス肺炎やサイトメガロウィルスの予防が必要となる。特にGVHDに対してステロイドを投与している状況ではウィルス感染症や真菌感染症（特にアスペルギルス症）の発症頻度が増加する。

GVHDはドナー由来の免疫細胞（主にT細胞）が宿主を異物とみなして生じる免疫反応である。発症する時期によって移植後早期の急性GVHDと移植後100日以降の慢性GVHDに区別されてき

たが、近年は症状の特徴に従って診断することが提唱されている。急性GVHDの標的となる主な臓器は皮膚・腸管・肝臓である。一方、慢性GVHDは皮膚、肝臓、分泌腺組織を中心に様々な症状を長年にわたって呈する病態であり、移植後のQOLを低下させたり、致命的感染症を合併したりすることがある。HLA (human leukocyte antigen) 適合血縁ドナーからの移植と比較して、非血縁者間移植やHLA不適合移植では重篤なGVHDのリスクが高くなる。

移植後の長期的なQOLに影響を与える晩期合併症として、骨関節障害、角結膜炎・白内障、口内炎、肝障害、二次性発がん、性腺障害・不妊、内分泌障害などがあり、慢性GVHDの発症はQOLの低下と強く関連している。不妊の問題に対しては、精子、受精卵、あるいは未受精卵の凍結保存、卵巣を遮蔽したTBIなどが試みられている。

以上のように、造血幹細胞移植は、治療に伴う毒性や、治療関連死亡の可能性を前提とした上で、強力な抗腫瘍効果を得ることによって最終的な生存率を改善しようという治療である。よって、移植適応は綿密な予後予測に基づき、通常 of 化学療法で根治の可能性が低い症例に自家移植を検討し、自家移植でも根治が難しい患者にのみ同種移植を考えることになる。同種移植と化学療法を比較すると生存曲線が途中で交差するという現象をもたらすことがあり、また、長期生存者のQOLも同種移植と化学療法を比較すると同種移植患者で劣ることが多く、単なる長期生存確率だけで考えることはできない。従って、本稿では各造血器腫瘍疾患について予後因子から考えた一般的な移植適応を羅列するが、実際の適応は個々の患者、家族の人生観などを重視し、十分な情報を共有して話し合いながら決定すべきである。

3. 急性リンパ性白血病 (ALL)

1) 予後予測因子

ALLの予後因子として、年齢、初診時白血球数($>30,000/\mu\text{l}$)、予後不良の染色体異常、寛解到達までの期間(>4 週間)などが報告されている。染色体異常としては、フィラデルフィア(Ph)染色体以外にも、t(4;11)、複雑核型(5個以上の染色体異常)などが予後不良であることが知られている。小児では治療開始時のステロイドに対する反応性が強力な予後因子であることが示されており、成人においても有用である可能性がある。また、若年成人では小児科のプロトコルの治療成績が優れているという結果が示されており、今後は成人ALLの治療においても年齢や臓器機能別に治療戦略を細分化していく必要がある。治療開始後の予後因子としては、RT-PCR(reverse transcriptase-polymerase chain reaction)やフローサイトメトリーなどで体内にわずかに残っている腫瘍細胞を定量する試みが行なわれているが、現時点では国内で日常診療として行うのは難しい。

2) 第一寛解期における造血幹細胞移植の適応

第一寛解期のALLに対する造血幹細胞移植の有用性はgenetic randomizationを用いた前方視的比較試験で検証されてきた。すなわち、寛解が得られた症例をHLA適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け、ドナーがいない場合には自家骨髄移植群あるいは化学療法群に割り付けるという方法である。実際に割り付けられた治療が行われなかった場合も、バイアスを回避するために割り付けられた群(ドナー有り群 vs. ドナー無し群)に従って解析される。

1994年に報告されたフランスのLALA-87試験ではドナー有り群とドナー無し群の間に無病生存率(DFS)、全生存率(OS)の有意差は認められなかったが、何らかの予後不良因子(Ph染色

体陽性、未分化ALL、35歳以上、初発時WBC 30,000以上、寛解導入までの期間が4週間以上)を有する患者に限定すると、DFS、OSともにドナー有り群が有意に優れていた。その後に行われた同様の臨床試験を統合したメタアナリシスでは、全患者を対象とした解析と高リスク患者のみを対象とした解析においてドナー有り群の全生存率が有意に上回るということが示されている¹⁾。このメタアナリシスのメタ回帰分析では、ドナー有り群で実際に同種移植を受けた確率が高い試験ほど、あるいは寛解から同種移植実施までの期間が短い試験ほどドナー有り群が優位になる傾向が示され、早期の同種移植の実施の有用性が示唆された。

その後に発表された英国のMRCの臨床試験では高リスク群ではドナー有り群とドナー無し群の間に生存率の有意差は観察されず、むしろ標準リスク群でドナー有り群が有意にすぐれていた。この試験では初発時白血球高値と年齢35歳以上が高リスクと定義されており、35歳以上の群で移植関連死亡が増加したためにこのような結果に至ったと考えられる。初発時白血球高値や予後不良の染色体異常などの危険因子は同種移植の実施によって改善される可能性があるが、高年齢という予後不良因子は同種移植で改善するということは考えにくく、すなわち年齢を移植適応の判断時のリスク分類に用いるべきではないということを示唆する。また、この試験のドナー無し群では自家移植実施群の生存率は化学療法継続群よりも有意に低かった。

なお、genetic randomizationの問題点として、ドナー無し群ではALLが再発した場合には化学療法のみで経過を観察するか、あるいは移植を行うとしてもHLA適合同胞がいないため、治療成績の劣る非血縁ドナーからの移植、HLA不適合ドナーからの移植、あるいは臍帯血移植を行うしかないという点があげられる。よって、これらの臨床試験の結果は、「HLA適合同胞がいる

トピックス

表. HLA適合同胞を有する第一寛解期ALLに対する第一寛解期同種移植実施の是非を評価する臨床決断分析の結果²⁾. 予後因子は初発時白血球数と染色体異常とし、年齢は35歳を閾値として分類した. HSCT＝造血幹細胞移植.

	Expected survival probability without a QOL adjustment		Expected survival probability with a QOL adjustment	
	HSCT (%)	Chemotherapy (%)	HSCT (%)	Chemotherapy (%)
All patients	48.3	32.6	44.9	31.7
Standard-risk patients	53.8	39.8	50.0	38.9
High-risk patients	38.0	25.0	35.4	24.1
Lower-aged patients	53.1	32.9	49.3	31.9
Higher-aged patients	40.7	33.4	37.8	32.8

場合に、「第一寛解期に移植をするべきか、それとも再発するまで移植を待つべきか」という診療現場の問いに正確に答えることはできない。しかし、HLA適合同胞を有する第一寛解期症例を移植実施群と非実施群に無作為に割り付ける比較試験の実施は現実的ではない。我々はこの欠点を補う目的で臨床決断分析を行い、第一寛解期の同種移植の妥当性についてQOLの違いを含めて評価した^{2,3)}。HLA適合同胞を有する第一寛解期ALL患者の決断分析結果では、QOL補正を行う、行わないにかかわらず第一寛解期に同種移植を行うことによって生存率が向上することが示された。この結果はリスク、年齢によって群別化したすべてのサブグループについても同様であった（表）。

以上の結果をまとめると、予後不良因子（年齢を除く）を有する症例に対しては第一寛解期での同種移植が推奨される。一方、化学療法の改善により成績が向上する可能性があるため、標準リスク患者に対する同種移植の実施はまだ議論が残るが、現時点では各施設の実際の同種移植成績（特に移植関連死亡率）なども参考にしながら患者や家族とともに検討するのが最善であろう³⁾。また、日本国内の非血縁者間移植の優れた成績を考えると、予後不良因子を有する患者には第一寛解期から積極的にHLA適合（アリルレベルで適合度のよい）非血縁ドナーから

の移植を検討してもよい。

3) 第二寛解期以降のALLに対する移植

第二寛解期のALLに対する同種移植の成績は30%前後であり、通常の化学療法では根治は期待できないことを考えると、同種移植の適応に問題はない。一方、寛解導入不応例に対しては、同種移植を行っても長期無病生存は10～20%にすぎない。

4) フィラデルフィア（Ph）染色体陽性ALLの治療

Ph染色体陽性ALLについては化学療法の成績が著しく不良であるため、非血縁者間移植を含めて、寛解導入後早期の同種移植が推奨されていた。イマチニブの導入によって化学療法の成績は著しく向上しているが、長期生存が可能であるかどうかはまだ不明であり、現時点ではイマチニブ併用化学療法後の第一寛解での同種移植が推奨される。イマチニブを併用することによって病状が安定した状態で同種移植を行うことができる患者が増加している。今後、ドナーがいらないなどの理由で移植を行わなかった患者での生存率や予後因子が判明すれば、より正確な移植適応の検討が可能になるかもしれない。

図 1. 化学療法感受性再発aggressive NHLに対する自家骨髄移植と通常化学療法のRCT (randomized controlled trial)⁵⁾. A : DFS, B : OS

4. び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫を中心とする急速進行型非Hodgkinリンパ腫

1) 予後予測因子

び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)を中心とする急速進行型非Hodgkinリンパ腫(aggressive NHL)の予後予測モデルとして最も広く用いられているのはInternational Prognostic Index (IPI)である。特に移植適応が検討されるような60歳以下の症例については、LDH (lactate dehydrogenase) (正常上限を超過), PS(performance status) (2以上), ステージIII以上の3つの予後不良因子のうち、該当する因子の数によって、0個がlow (L), 1個がlow-intermediate (LI), 2個がhigh-intermediate (HI), 3個がhigh (H)というように分類すると、5年OSは順に83%, 69%, 46%, 32%であった。その後、各病理組織型毎に詳細な予後予測が提唱されているが、造血幹細胞移植に関するデータはまだ乏しいため、本稿ではaggressive NHLと緩徐進行型非Hodgkinリンパ腫(indolent NHL)に大きく分類して示す。

2) 第一寛解期の造血幹細胞移植の適応

GELAのLNH87-2試験はなんらかの予後不良因

子を有するaggressive NHL患者を対象として、寛解導入後に自家移植を行う群と行わない群に無作為に割り付けて比較したところ、IPIでHI/Hに属する症例を抽出した事後解析において8年後のDFS, OSがいずれも自家移植群で有意に優れていることが示された。この結果から一時期はIPIでHI/Hの患者を対象に第一寛解期の自家移植が積極的に行われたが、同様の比較試験のメタアナリシスの結果からはaggressive NHLに対する第一寛解期の自家移植の有用性は明確ではなかった⁴⁾。リツキシマブの併用によりDLBCLに対する化学療法の成績は向上しており、リツキシマブ導入後の第一寛解期での自家移植の適応については現在行われている臨床試験の結果を待つ必要があるが、現時点では日常診療として第一寛解期の造血幹細胞移植は推奨されない。

3) 化学療法感受性再発に対する自家移植の適応

再発症例は通常の化学療法だけで治癒が得られる確率は低い。また、再発時の救援化学療法に対して全く反応しない症例は自家移植を行っても良好な予後は得られないことが報告されているため、再発後の救援化学療法に対して腫瘍縮小が得られた化学療法感受性群が自家移植の良好な適応であると考えられている。再発aggres-

トピックス

sive NHLに対して救済化学療法を2コース行い、治療効果が得られた群を自家骨髄移植施行群と、化学療法追加群に無作為に割り付ける臨床試験が行われた。5年DFS、OSともに自家移植群が有意に優れていることが示された(図1)⁵⁾。この結果からDLBCLを含むaggressive NHLの化学療法感受性再発に対しては、自家造血幹細胞移植が標準治療として行われるようになった(ただし、リツキシマブ導入後のエビデンスはない)。

4) 同種移植の適応

フランスのデータベースを用いて、比較的均一な病理組織型のaggressive NHL患者における同種移植の成績を解析した研究では、73症例中46例が化学療法感受性症例、25例が移植時に寛解状態であり、5年OS、DFSはそれぞれ41%、40%で、移植関連死亡(TRM)が32例に認められた。寛解期に移植した症例では移植1年以後の再発はなく、5年OSは76%に達した。化学療法抵抗性の一部の症例が同種移植によって根治に至る可能性が示されたが、高いTRMのため、現時点では同種移植が適応されるのは自家移植後の再発や自家移植を行ったとしても予後が不良であることが想定される群に限られる。

TRMを減少させるために移植前処置の軽度を軽減したミニ移植も試みられている。同じくフランスのデータベースを用いた解析では、68症例のうちの79%の患者が過去に1回以上の造血幹細胞移植を受けていたこと、ミニ移植時に完全寛解であった症例は47%にすぎなかったことにもかわらず、1年非再発死亡率は23%に抑えられ、それぞれ49%、44%の2年OS、PFSが得られていた。高齢患者や自家移植後の患者に同種移植を行う場合にはミニ移植が推奨される。

5. 濾胞性リンパ腫を中心とする緩徐進行型非Hodgkinリンパ腫

1) 予後予測因子

緩徐進行型非Hodgkinリンパ腫(indolent NHL)の代表的疾患である濾胞性リンパ腫(FL)に特化した予後予測モデル(FLIPI)が提唱されている。年齢(60歳以上)、ステージIII以上、LDH(正常上限を超過)、Hb(12 g/dl以下)、節外病変5カ所以上の5つの予後不良因子を用いて0~1個がlow(L)、2個がintermediate(I)、3個以上がhigh(H)と分類することによって、生存期間を予測できることが示された。

2) 第一寛解期の造血幹細胞移植の適応

GLSGによって行われた濾胞性リンパ腫に対する初期治療としてのCHOPとR-CHOPの比較試験では、部分寛解あるいは完全寛解が得られた症例を自家移植群とインターフェロンによる維持療法群に無作為に割り付けた。初期治療としてR-CHOPが行われた群では、自家移植による治療効果維持期間の改善は認められなかった。濾胞性リンパ腫でも第一寛解期における自家移植は推奨されない。

3) 再発あるいは治療抵抗性例に対する自家移植の適応

再発濾胞性リンパ腫に対する自家移植と通常化学療法の比較試験では、無増悪生存率(PFS)、OSともに自家移植群が有意に優れていた。しかし、リツキシマブやベンダムスチンの導入によって非移植群の生存率の改善が期待されるため、自家移植の実施は慎重に判断すべきであろう。

4) Indolent NHLに対する同種移植

indolent NHLに対する同種移植でも高い移植関連死亡率が問題となっている。IBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry)に登録された113例のindolent NHLに対する同種移植のデータの解析では、TRMが40%に達してい

た。しかし、3年後の再発率、OS、DFSはそれぞれ16%、49%、49%であり、移植前に38%の症例が治療抵抗性の状態であったことを考慮すると良好な成績であり、化学療法抵抗例や自家移植後再発例に対しては検討の価値がある。ミニ移植に関しては、CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)が行った濾胞性リンパ腫に対する通常の強度の前処置での移植（フル移植）とミニ移植の後方視的比較では、OSには有意差は認められていないが、リンパ腫の増悪はミニ移植群で有意に多かった。GVL効果が期待しやすい濾胞性リンパ腫に対してはミニ移植が優先される傾向にあるが、通常の前処置を行うことができる若年症例に対してもミニ移植が適切かどうかは明らかになっていない。

6. Hodgkinリンパ腫

1) 予後予測因子

限局期Hodgkinリンパ腫は予後良好であるため、造血幹細胞移植の対象とはならない。進行期Hodgkinリンパ腫については、血清アルブミンが4 g/dl未満、ヘモグロビンが10.5 g/dl未満、男性、年齢45歳以上、Stage IV、WBC 15,000/ μ l以上、リンパ球減少(600/ μ l未満、あるいは白血球中の8%未満)の7因子を用いることによって、病状進行までの期間やOSを予測できることが示されている。

2) Hodgkinリンパ腫に対する自家移植の適応

Hodgkinリンパ腫は化学療法、放射線療法で高率に治癒が得られるため、第一寛解期での造血幹細胞移植は行われず、初回治療抵抗例や再発例を対象として試みられている。イギリスで行われた初回治療抵抗例および寛解後早期(1年以内)再発例に対する化学療法群と自家骨髄移植との無作為割付比較試験(RCT)ではDFS、OSともに自家移植群が優れていることが示された⁶⁾。

近年、ドイツのHodgkinリンパ腫研究グループとEBMT(the European Group for Blood and Marrow Transplantation)から、自家移植と化学療法のより大規模なRCTの結果が報告され、この試験では寛解後1年以上経過してからの再発症例においても、自家移植を行うことで「治療の失敗のない生存率」が向上している⁷⁾。

3) Hodgkinリンパ腫に対する同種移植

Hodgkinリンパ腫に対する同種移植に関する1996年のIBMTRからの100症例の解析、2003年のEBMTからの167症例の解析では、3~4年のPFSは15%程度にすぎなかった。一方、Johns Hopkins Oncology Centerの解析が唯一10年EFS(無イベント生存率)26%と20%を超える成績を報告しており、進行期Hodgkinリンパ腫に対する同種移植の研究を続けることを推奨している。いずれにせよ、同種移植が適応されるHodgkinリンパ腫は、自家移植での根治が期待できないような、化学療法抵抗性の進行期症例や自家移植後の再発に限定される。

イタリアのGITMOは自家移植後に再発したHodgkinリンパ腫に対するミニ移植の有用性を評価するために、再発後にHLA検査が行われた症例だけを対象として、後方視的比較を行った。全185例中122例にHLA適合同胞、適合非血縁ドナー、あるいはハプロタイプの適合した血縁ドナーが見つかり、残りの63例にはドナー候補者がいなかった。すると、2年PFS、OSはいずれもドナーが見つかった群(実際にはミニ移植をできなかった例を含む)で有意に優れていた(39% vs. 14%, 66% vs. 42%, いずれも $P<0.001$)。この結果は自家移植後の再発例に対しては、適切なドナーがいればミニ移植を検討すべきであることを示唆する。

トピックス

図 2. 未治療多発性骨髄腫に対する初期治療として自家移植と通常量化学療法を比較したRCTのメタアナリシス⁸⁾。Aは全生存率，Bは無増悪生存率。

7. 多発性骨髄腫

1) 予後予測因子

1975年に発表されたDurie and Salmon分類が長く用いられてきたが、2005年に17施設の10,750例の初発患者のデータに基づく予後予測モデルでは客観的指標である β_2 MとAlbの組み合わせによって強力な予後予測分類が可能になることが示された。しかし、ISS (International Staging

System) 分類も染色体異常を予後因子に含んでいないという問題があり、新たな予後予測モデルが検討されている。

2) 初発症例に対する造血幹細胞移植の適応

フランスのIFMグループが行った65歳以下の未治療骨髄腫200例に対する自家骨髄移植と化学療法のRCTではOS、EFSのいずれも自家移植群が上回っていた。しかし、10件の同様のRCTを統合したメタアナリシスではPFSは改善するものの、OSについては有意な改善は認められなかつ

図 3. HLA適合同胞の有無で割り付けた比較試験のOS, EFS¹²⁾.

た(図2)⁸⁾。すなわち自家移植の主要な目的はPFSの延長によるQOLの改善ということになる。自家移植を行っても再燃を避けることはできないことから、2回連続の自家移植を行うことで治療効果を高めようという試みも行われたが、メタアナリシスの結果からはその有用性は明らかではない⁹⁾。

自家移植後にサリドマイドの維持療法を行う試みについては、PFSは改善するものの、OSには大きな差がないという試験結果が報告され、サリドマイドの長期使用による耐性化が問題視された。近年は、維持療法ではなく地固め療法としての位置づけでサリドマイドの投与期間を限定した臨床試験が行われている。オーストラリアのグループが行った、1回の自家移植後に長期間プレドニゾロンを内服する群と、それに加えて12カ月間のサリドマイドを内服する群のRCTでは、3年PFSが42%と23%($P=0.001$)、3年OSが86%と75%($P=0.004$)と、サリドマイド投与群が有意にすぐれていた¹⁰⁾。その他、ボルテゾミブ、ボルテゾミブとサリドマイドの併用療法、レナリドミドなどを地固め療法として自家移植後に投与する臨床試験も予備的な解析で有望な結果が示されている。

自家移植の前の導入療法に新規治療薬を併用する試みも行われている。サリドマイドとデキサメタゾンの組み合わせと従来のVAD療法との

RCTの結果は、導入療法の奏効率の改善は認められたものの、自家移植後の奏効率や生存率における有用性は明らかではない。一方で深部静脈血栓症が有意に増加することから、導入療法として必ずしも魅力的な方法とはいえない。ボルテゾミブとデキサメタゾンの併用療法とVADのRCTでは、導入療法後のみならず自家移植後にもVGPR (very good partial remission) 以上の奏効率の上昇が示されている。ただし、神経症状の出現はボルテゾミブ併用群で有意に多かった。レナリドミドとデキサメタゾンの併用も試みられている。

新規治療薬を用いることで、早期の自家造血幹細胞移植は不要になるのではないかという仮説を検証する臨床試験も現在進行中である。65歳以上の患者については、既にIFM99-06試験において、MP (メルファラン、プレドニゾロン) にサリドマイドを加えたMPT群が、MEL (メルファラン) 100 mg/m²の前処置でタンデム自家移植を行う群よりも、OS、PFSが有意に優れていることが示されているので、自家移植を行う意義は低下している¹¹⁾。

3) 多発性骨髄腫に対する同種移植

多発性骨髄腫に対する同種移植の移植関連死亡率は30~40%と高く、成績は不良であった。そこで、移植関連死亡率を減少させるための試みとしてミニ移植が試みられている。1回目の自

トピックス

家移植の後に、HLA適合同胞がいる場合にはミニ移植を、いない場合には2回目の自家移植をおこなうという比較試験でその有用性が検証された。イタリアのグループによる2 GyのTBIのみという軽微な前処置を用いた試験ではドナーあり群のOS、無イベント生存率（EFS）が有意に優れていた（図3）^{12）}。実際に自家移植後にミニ移植を行った58例中32例が完全寛解となり、最長7年の観察期間の中で再発は7例のみと、ミニ移植による長期無病生存の可能性を示唆している。ただし、この試験に関しては、自家移植群の生存率が他の試験よりも低いということなどのいくつかの問題点が指摘されている。また、HOVONの行った臨床試験では1回目の自家移植後にHLA適合同胞がいる場合にはTBI 2 Gyでミニ移植、いない場合にはサリドマイドの投与を行ったところ、PFSはそれぞれ32カ月と28カ月（ $P=0.44$ ）、OSはそれぞれ61カ月と54カ月（ $P=0.14$ ）と、大きな差は認められなかった。米国の多施設共同研究グループ（BMT-CTN）がイタリアの研究と同様のデザインの臨床試験を行い、2006年に登録を完了しているので、その結果が期待される。現時点では多発性骨髄腫に対する初期治療における同種移植の位置づけはいまだに明らかではない。一方、進行期における同種移植は移植関連死亡率が高いだけでなく、根治が得られる可能性もほとんどない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Yanada M, et al: Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 103: 1652-1658, 2005.
- 2) Kako S, et al: A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 25: 259-265, 2011.
- 3) 神田善伸：急性リンパ性白血病の治療の進歩 成人急性リンパ性白血病に対する造血幹細胞移植. *臨床血液* 51: 1564-1572, 2010.
- 4) Oliansky DM, et al: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 20-47 e30.
- 5) Philip T, 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.
- 6) Linch DC, et al: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 341: 1051-1054, 1993.
- 7) Schmitz N, et al: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359: 2065-2071, 2002.
- 8) Koreth J, et al: High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 183-196, 2007.
- 9) Attal M, et al: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-2502, 2003.
- 10) Spencer A, et al: Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 27: 1788-1793, 2009.
- 11) Facon T, et al: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209-1218, 2007.
- 12) Bruno B, et al: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 356: 1110-1120, 2007.