

3. 維持強化療法

維持強化療法は6コースからなり、2ヶ月毎に実施する。A群で減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化1コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、DNR (30mg/m²)を2日間点滴投与および6MP (70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化2コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与およびMIT (5mg/m²)を2日間経口投与する。

<維持強化3コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP (80mg/m²)を3日間点滴投与およびVDS (2mg/m²)を2日間点滴投与する。

<維持強化4コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ACR (14mg/m²)を4日間点滴投与および6MP (70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化5コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、DNR (30mg/m²)を2日間点滴投与および6MP (70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化6コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP (80mg/m²)を3日間点滴投与およびVDS (2mg/m²)を2日間点滴投与する。

4. 支持療法

- 1) 治療前から消化管滅菌をはかる
- 2) 監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。
- 3) 治療中は中心静脈下にルートをとり、十分な補液と利尿を確保する。
- 4) 頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。
- 5) 化学療法後に好中球減少を来し、感染症を合併した場合、G-CSFを用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

1. 治療前の検査項目

・末梢血検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、

Hb、Ht、血小板数、網赤血球数)

- ・生化学検査
- ・凝固検査
- ・血清学的検査 (CRP、各種感染症、IgG、A、M)
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 治療中および治療後の観察項目

- ・NCI 毒性の判定基準各項
 - ・治療前の検査および観察項目
- #### 3. FAB分類の central review
- #### 4. 特殊検査

p 糖蛋白、WT-1 定量による微小残存白血病細胞の検出

(効果判定)

1. 効果判定基準

JALSG 効果判定基準に従い、同時に CR duration も算定する。

2. 副作用判定基準

NCI 共通毒性基準を用いて、評価する。NCI 毒性基準項目にない有害事象は担当医の判断で grading を行う。

(評価)

1. 解析方法

primary endpoint は IDR+Ara-C 群と CA 群において、完全寛解率を比較する。

secondary endpoint は、両群間で、それぞれ寛解持続期間、DFS、早期死亡率、overall survival、WT-1 定量値、p 糖蛋白の有無と寛解率、生存期間との関連を比較する。一次登録された症例の中でどの程度の症例が二次登録されたかを検討する。

2. 統計学的検討

IDR+Ara-C 群と CA 群との比較検討を行う。1年 DFS を IDR+Ara-C 群 60%、CA 群 40%とすると必要症例数は一群 97 例となる。(α=0.05、1-β=0.8) 従って不適格例を考慮して必要症例数は 200 例とする。寛解率・寛解持続期間・無病生存率・生存率・再発率についても検討する。これらはいずれも

intention-to-treat 解析において解析する。なお、寛解導入療法においては、中間解析を行う。両群間に有意差をもって差が生じた場合、研究代表者は比較試験の中止を勧告する。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は 200 例とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコルは、ヘルシンキ宣言（1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマセット・ウェスト各世界医師会総会にて改訂）の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 17 年 1 月現在で、145 例の登録があった。男性 107 例、女性 42 例で、年齢中央値は 62 歳であった。病型別に見ると、RAEB が 22 例、RAEB-t が 57 例、MDS-AML が 66 例、病型不明が 4 例である。治療群別では A (IDR+Ara-C) 群が 48 例、B (Ara-C+ACR) 群が 66 例、一次登録が 27 例そして不明が 8 例である。近々登録を終了し、統計処理に入る予定である。

D. 結論

現在も症例登録は進んでいる。詳細は登録終了、引き続き統計処理後に報告する予定である。

高齢者白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 脇田 充史 (名古屋市立東市民病院)

研究要旨

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的治療法を確立するために高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200) を実施する。あわせて本臨床研究の背景となる急性白血病および骨髄異形成症候群のすべての症例調査を行い、本研究に登録されている症例の選択の妥当性について検証し、本研究の質の向上を目指す。

A. 研究目的

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的な治療法を確立し治療成績の向上を目的として高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200) を実施する。現時点で標準的治療法がない満 65 歳以上の高齢者急性骨髄性白血病に対する至適治療法を開発することを目的とする。本プロトコールでは発生したすべての症例の連続的な登録を原則としているが、それに漏れて JALSG プロトコールに登録されなかった症例の非登録の理由などの背景を解析することにより JALSG プロトコールの臨床試験としての質を高めることを目的としている。また、わが国における白血病と骨髄異形成症候群の現状を調査し高齢者白血病が全白血病の中に占めている割合などの動向を明らかにする。

B. 研究方法

GML200 プロトコールでは、新たに診断された満 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病を対象としており治療研究に適格な症例に対しては寛解導入療法の無作為比較を行う。寛解導入療法はスケジュールに従って規定された量の抗がん剤を投与する set 療法と治療反応性に応じて抗がん剤の投与日数を調節する individualized 療法に割り付けられる。また、完全寛解に到達した場合には ubenimex の投与群と非投与群に再度割り付けられ、高齢者における ubenimex の有用性を検証する。このプロトコールでは高齢者において障害されていることが多い大脳高次機能を調査し予後の指標となりうるかどうかを検討するために

mini mental state examination (MMSE) および改訂長谷川式 (HDS-R) による評価を治療前に行うことにしている、また白血病に対する治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL) の評価も複数のポイントにおいて行うことになっている。治療研究に不適格となった症例は調査研究として登録を行い高齢者白血病全体の背景を検討し治療研究の適格性判断の妥当性について考察する。

治療研究と調査研究のいずれかに登録することによって、新たに発生した高齢者急性骨髄性白血病の全例を把握できると考えていた、以前にわれわれが JALSG 参加施設を対象に 1994-1999 年の間について調査を行った結果から予測した登録症例数は年間約 200 例であったのに対して、実際に登録された症例数は予測症例の半数くらいにとどまっていた。そこで、わが国における高齢者急性白血病の状況をより正確に把握するとともに JALSG 参加施設だけでなく日本血液学会認定研修施設も含めた施設を対象として、補足調査を行いわが国の急性白血病および骨髄異形成症候群 (MDS) の症例数を調査を行うことにした。平成 13 年度以降はさらに症例の性別、年齢、病型および施設内で識別できる ID を調査項目とした。平成 14 年度以降は JALSG プロトコールへの非登録の理由を調査項目に加えた。

(倫理面への配慮)

プロトコールを実施する際には患者本人に対して説明を行い文書による同意を得て行うこととしている。補足調査においても個人を識別できる情報は含まない範囲での調査内容としている。

C. 研究結果

GML200 プロトコールは2000年4月から登録を開始しており、2004年12月までに全登録症例数は333例に達している。治療研究である無作為割付によって寛解導入療法を set 療法と individualized 療法に割り付けられている登録症例は218例あり、全体の完全寛解率は51.8%であった。急性白血病および骨髄異形成症候群に対する補足調査は、平成13年度分の調査では、回答施設は192施設(36.0%)で、報告された急性骨髄性白血病症例数は1150例、65歳以上の症例は500例(43.4%)であった。平成14年度分の調査はJALSG参加施設での調査としたので回答施設は87施設(43.3%)、報告された急性骨髄性白血病症例数は775例、急性リンパ性白血病は217例で、骨髄異形成症候群は684例であった。平成15年度の調査では、それまでの症例も含めてJALSGプロトコールに非登録の理由を調査項目に加えられており、現在調査票を回収している。平成13年度以降の調査では骨髄異形成症候群の調査も行っているが、骨髄異形成症候群の症例数は急性骨髄性白血病とほぼ同数であることと、高齢者においては特に骨髄異形成症候群の割合が極めて高いことがわかった。

D. 考察

成人急性骨髄性白血病に対する化学療法は近年大きな進歩を遂げており、成人で80%程度の完全寛解率が報告されている。一方、高齢者の治療成績においてもAML87で完全寛解率65%、AML89では69%、AML92では70.5%と比較的良好な成績が得られている。65歳以上の高齢者では治癒を目指した最善の治療法は化学療法であるが、高齢者急性白血病に対する化学療法は今日でも確立した標準的治療法がなく治療成績は改善していないのが現状である。高齢者に対して成人の標準的治療法から50%あるいは75%に減量して治療を試みた報告では完全寛解率は薬剤を減量しない標準療法の方が高いものの、生存率では有意差はなく減量した治療が高齢者で必ずしも成功しないこと

を示している。標準療法に対して Low dose Ara-C などの弱い寛解導入療法を比較した試験でも完全寛解率は標準量の治療法で有意に高いが早期死亡が多く全生存率では有意差が認められなかった。これらの結果から、高齢者においては成人と同様の強力な寛解導入療法により一定の完全寛解率が得られるものの成人に比して一般に低く、また治療を弱くした場合にも生存率でみる限りは治療成績の向上が期待できないと考えられる。高齢者急性骨髄性白血病には細胞生物学的に治療抵抗性の症例が多く含まれることや臓器予備能が低く予後不良な症例が含まれるなどの多様性があり、成人の標準量法を単純に減量しても治療成績の向上につながらないことが考えられる。AML95までの治療で、わが国の標準となっていた Individualized 療法による寛解導入療法を取り入れることにより多様性のある高齢者急性骨髄性白血病の治療成績を向上させることをめざして比較治療試験を計画した。また、高齢者においては大脳高次機能がしばしば障害されておりまた白血病に対する治療成績が若年成人に比べて悪いことを考慮すると治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL) の評価も重要である。このような観点から登録された症例に対しては mini mental state examination (MMSE) および改訂長谷川式(HDS-R)による大脳高次機能の評価と QOL の調査をあわせて行うこととした。完全寛解後療法は再発を減らし生存期間を延長するためには重要な治療であるが、成人に対する寛解後療法として欧米では主として短期集中型の強力な地固め療法が行われている。わが国ではAML87で維持・強化療法の期間の差が検討されており、維持・強化療法12コース施行群の無病生存率は4コース施行群より有意に良好であったが、高齢者には長期間にわたり化学療法を繰り返すことは治療に伴うリスクが極めて大きくなることが予測され本プロトコールでは短期間の地固め療法を行うことにした。一方、寛解後の免疫療法に関しては、AML89で維持・強化療法が終了した時点で ubenimex による免疫療法の有効性を検討しているが、この結果では免疫療法の有効性は

認められなかった。免疫療法の有用性は免疫能力が、より低下している高齢者では期待できるという報告もあり、50歳以上の症例で寛解期間および生存期間の延長が認められている。今回対象とする65歳以上の症例についても免疫療法の有用性は期待できると考え完全寛解後に無作為化割付を行い ubenimex の有用性を検討することにした。本研究では高齢者急性骨髄性白血病に対して、標準量と想定した寛解導入療法とこれに対して response oriented に用量を individualized した治療法とによる無作為化比較試験を行い、それぞれの治療群における完全寛解率、全生存率および無病生存率を比較検討をする。補足的に化学療法の完遂率、予後因子の解析も行う予定である。この試験では登録期間内に発生した65歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより治療プロトコールに entry できなかった症例がどのような理由で除外されているかを明らかにしようとしている点も、この比較試験の重要な目的の一つである。本プロトコール GML200 は予定よりも症例の集積に時間を要したが今年前半には目標の症例に到達して登録を終了する予定である、目標症例に達した時点で中間解析を行う予定になっている。次期プロトコールについての検討も行われており、GML200 の優れていた方のアームに新規の抗体製剤である Gemtuzumab ozogamicin を併用した治療を検討している。

E. 結論

高齢者急性骨髄性白血病に対する無作為比較試験および全症例の登録を前提とした調査研究を実施し、さらにこの登録からも漏れている症例を把握するために、わが国の高齢者白血病の補足調査を行い高齢者白血病集団の背景と適格性の検証が可能となると考えられる。

F. 健康危機情報

高齢者急性骨髄性白血病の内外での臨床研究においてはプロトコールを遵守して治療した場合でも10-30%の早期死亡が報告されている。本プロトコールにおいても寛解導入時の死亡例が

この範囲で発生すると予測している。これまでにデータが記載されている症例においては予期せぬ早期治療関連死亡は4例にとどまっており、安全性に関しては問題はないと考えられる。

G. 研究発表

1. Iida H, Wakita A. Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol*. 2004 Jan;79(1):79-84.

1. Ding J, Wakita A. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004 Jun 1;103(11):4198-200. Epub 2004 Feb 5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項はなし。

急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 品川 克至 (岡山大学医学部 血液・腫瘍内科)

研究要旨

急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療は *all-trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた。JALSG の APL 治療研究は化学療法のための AML87、AML89 study に始まり、ATRA+化学療法を取り入れた AML92, 95 study において治療成績は大きく改善した。さらに初診時白血球数別に寛解導入療法を 4 群に層別化した APL97 study で、完全寛解率は 87~95%、4 年の EFS は 59~78% とさらに改善され、特に初診時白血球数が低値である場合の予後は 4 年の EFS は 73~81% と良好である。一方初診時白血球数が高値である場合や、ATRA 単独で治療中白血球が増加した場合は 4 年の EFS は 53~59% と不良である。再発は地固め療法終了以後の遅い時期が 97% をしめており、維持療法以降の治療改善が課題である。そこで APL204 study では欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80 (4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid) の前方向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施する。Am80 は ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、再発例を対象とした臨床第Ⅱ相試験では 58% の高い完全寛解率を得ており、ATRA を上回る治療効果による維持療法以後の再発率低下が期待される。また、維持療法の 2 年間と、それ以後観察期間を 2 年間とし、6 ヶ月毎の骨髄検査を実施し、real time PCR 法を用いた PML/RAR α 融合遺伝子による minimal residual disease (MRD) の測定を行い、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。2005 年 3 月現在、26 例が ATRA 維持療法群に登録された。2005 年 6 月に Am80 が上梓されることが決定され、維持療法での両者の randomization が開始される。

A. 研究目的

1) APL 治療の現況

① ATRA 療法の意義

急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療は *all-trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた。初回寛解導入療法時には、APL 特有の DIC と線溶亢進による凝固障害のため発病初期に脳出血などの致命的な臓器出血を併発する特徴があり大きな問題である。ATRA は APL 細胞を分化させ、programmed cell death により死滅させる作用を有し、凝固障害をさほど増強させることなく短期間に改善して高い寛解率を得ることができる大きな利点を有する。一方 ATRA の副作用としては皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセライド血症、肝障害など

他に、著明な白血球増多症を来すことや retinoic acid (RA) 症候群の併発がみられる。また、ATRA のみの投与では治療抵抗性になりやすく、大半の症例が再発することも明らかとなった。そこで ATRA 単独療法で寛解後は化学療法を行う、あるいは寛解導入時より化学療法と併用する治療法が一般化している。

② 寛解導入療法に関して

APL の寛解導入療法では、ATRA と共に併用される化学療法に関して種々の検討が行われてきた。APL では ATRA 療法が導入される以前から、anthracycline が重要な薬剤と考えられ、特にイタリアとスペインでは ATRA と IDA の併用によるいわゆる AIDA 療法が精力的に研究されてきた。AIDA による寛解導入療法は、イタリアの GIMEMA study では完全寛解率 95% (229/240)、寛解導入

中の死亡は 5% (11/240)、ATRA 症候群は 2.5% (6/240) であり、スペインの PETHEMA study では完全寛解率 89% (109/123)、寛解導入中の死亡は 10% (12/123)、ATRA 症候群は 6% (7/123) であり、両研究とも優れている。PETHEMA study ではさらに、初診時 WBC \geq 10,000/ μ l や PLT \leq 40,000/ μ l の高リスク因子を有する症例に関して、anthracycline をやや増量した強化 AIDA 療法を検討しているが、2003 年の報告では強化 anthracycline 療法は従来と同等ないしより優れた無病生存率が得られている。この anthracycline のみの化学療法に関する研究は APL 細胞の化学療法感受性に関して重要である。

一方 APL 以外の AML に準じて、anthracycline と標準的投与量の Ara-C との併用療法も広く行われてきた。代表的な研究では ATRA 単独と ATRA/IDA/Ara-C の両者を研究したものが多い。フランスの APL93 では、ATRA を先行投与し、その後完全寛解に至るまで引続き投与する群 (先行 ATRA 群) と、ATRA と化学療法を同時に投与する群 (同時 ATRA 群) の比較研究を行っている。先行 ATRA 群では、WBC 増加により化学療法を追加している。先行 ATRA 群と同時 ATRA 群では完全寛解率は 95% (103/109) と 94% (93/99) で差はなかったが、ATRA 症候群の頻度が 20% (22/109) と 11% (11/99) であり、ATRA 単独群での増加傾向がみられた。また、先行 ATRA 群の 55% (60/109) において WBC 増加による化学療法の追加が必要であった。また APL93 の特徴は WBC \geq 5,000/ μ l のグループと 66 歳以上の高齢者 (66~75 歳) を別に解析していることである。WBC \geq 5,000/ μ l の群では ATRA と化学療法を同時に投与しており、完全寛解率 90% (145/163) と良好であるが、ATRA 症候群は 18% (29/163) と多い傾向であった。高齢者群では ATRA 先行治療としているが、完全寛解率 90% (37/42)、ATRA 症候群は 10% (4/42) と良好な結果であり、高齢者ではまず ATRA 治療から開始する方法も有効な選択肢であることが示されている。APL93 全例では寛解導入中の死亡は 7% (31/413) と少なく良好である。この研究では ATRA 投与中 WBC 数が増加した場合化学療法の追加が必要な場合が多いこと、WBC 増

多例では ATRA と化学療法の同時併用が必要であることなど、ATRA と化学療法併用に関する重要な情報を示している。イギリスの MRC study では、ATRA の投与期間に関して短期間 (5 日間のみ) のもの (short ATRA 群) と完全寛解に至るまでの長期間の場合 (最長 60 日) (extended ATRA 群) を比較しているが、完全寛解率は 70% と 87% であり、寛解導入中の死亡は 23% (27) と 12% (14) といずれも後者が優れており、完全寛解に至るまで化学療法とともに ATRA を投与することの有効性を示している。ATRA 症候群による死亡率には差はなかった。大量 Ara-C に関しては、ドイツの AMLCG study では、ATRA/IDA/Ara-C/6TG による治療後 day21 に大量 Ara-C と MIT を用いた治療を追加する強力な double induction therapy を行い、完全寛解率 92% (47/51)、寛解導入中の死亡は 4% (2/51)、ATRA 症候群は 15% (8/51) であるが死亡例はなく優れた成績を得ている。今後、寛解導入における大量 Ara-C の意義を考える場合参考になる結果と思われる。

以上より寛解導入療法に関して総括すると、1) ATRA と併用する化学療法は anthracycline 単独でも有効と考えられるが、Ara-C を追加した場合との優劣に関する前方向的比較研究はない、2) ATRA+強化 anthracycline 療法も有効である、3) ATRA+大量 Ara-C を含む寛解導入療法は有効であるが、anthracycline 単独または anthracycline と標準投与量の Ara-C との併用療法に優れるかどうかは不明である、4) ATRA 単独でも寛解導入可能であるが、ATRA 症候群や白血球増加などにより化学療法の併用が必要であることが多い、5) ATRA と化学療法の併用は高齢者や化学療法が不可能な症例を除き推奨される治療である。両者はほぼ同時開始が望ましく、また ATRA の投与期間も完全寛解に至るまで投与した方が良い、6) 初診時白血球数の多い症例は、ATRA 症候群が多く、完全寛解率が若干低い傾向にある、ことなどが認められている。

③地固め療法に関して

APL の地固め療法では、寛解導入療法と同じく、anthracycline が重要な薬剤と考えられる一方で、

併用される標準量の Ara-C や大量 Ara-C、また ATRA 併用の意義が検討されてきた。GIMEMA study では、IDA と中等量 Ara-C ($1\text{g}/\text{m}^2 \times 4$)、IDA と標準量 Ara-C および MIT/VP-16 の 3 コースによる治療が研究され、PETHEMA study では Ara-C、VP-16 を省き全く同量の anthracycline のみの治療が研究された。前者では、治療関連死が 2% (5/229)、後者では 0% (0/92) であり、ともに有効性は高いと考えられる。また、地固め療法後の PML/RAR α による minimal residual disease (MRD) の検討では、陽性例はそれぞれ 2% (3/162) と 7% (6/88) であり、優劣つけがたい優れた成績が得られている。この研究では寛解導入療法と同様に APL の化学療法では Ara-C を併用する意義は少ないことが示唆され、anthracycline 中心の治療を推奨している。最近 PETHEMA study では、治癒率の低い初診時 WBC $\geq 10,000$ や PLT $\leq 40,000/\mu\text{l}$ の高リスク因子を有する症例に関して、地固め療法においても寛解導入療法と同様に、増量 anthracycline に加えて ATRA を併用したところ、historical control に比し優れた成績が得られたことを報告し、地固め療法でも ATRA 併用の意義があることと、増量 anthracycline 療法の有効性を示唆している。アメリカの US intergroup study とフランスの APL93 study では、DNR とともに通常量 Ara-C と中等一大量 Ara-C の併用療法が 1 コースずつ行われている。Ara-C の量は US intergroup study では $2\text{g}/\text{m}^2 \times 8$ であり、APL93 study では $1\text{g}/\text{m}^2 \times 8$ である。治療関連死は 0% (0/229) と 5% (18/381) である。この 2 つの研究では地固め療法終了後の MRD は検討されていない。イギリスの MRC study の解析は、複数の protocol が含まれている。多くは寛解導入と同じレジメンが 2 回行われ、地固め療法は 2-4 コースであり、中等量 Ara-C ($1\text{g}/\text{m}^2 \times 6$) が 1 コース含まれている。治療関連死は 8% (14/187) とやや多い傾向にある。治療後の MRD 陽性例は検討数が少ないが 0% (0/35) である。ドイツの AMLCG study では、前項のように寛解導入で大量 Ara-C が用いられており、維持強化療法は DNR/Ara-C/6TG により 6 コース行われているが、治療関連死は 2% (1/45) と少ない。MRD 陽性例は

検討数が少ないが 8% (2/25) である。以上いずれの地固め療法も、特に治療関連死が多いものではなく有効な治療と考えられる。

以上より地固め療法に関して総括すると、1) anthracycline 単独、anthracycline と標準量 Ara-C、anthracycline と中一大量 Ara-C などの優劣は未解決である、2) 化学療法と ATRA の併用は有効であることが示唆され、今後さらに検討を要する、3) 地固め療法終了後に MRD 陰性を得るために、anthracycline 単独または Ara-C との併用による地固め療法が 2 ないし 3 コース程度必要である、ことなどが認められている。

④維持療法と予後に関して

APL の維持療法は、欧米では ATRA の内服による治療と、これに 6-MP/MTX の内服を加える治療が多く研究されてきた。これらの研究には ATRA や 6-MP/MTX による維持療法群と維持療法無しの群を比較検討したものや、単独での研究などがある。GIMEMA study では、3 コースの地固め療法終了後、PCR にて PML/RAR α 陰性の症例を対象に、ATRA、ATRA/6-MP/MTX、6-MP/MTX、維持療法なし、の 4 群の比較研究を行っている。2003 年 12 月での最終解析データでは、4 群に有意差は認められていない。全症例の EFS は 70% (1993 年 7 月から 2003 年 1 月までの研究観察期間) と優れている。この研究では 1998 年から randomization を ATRA 群と ATRA/6-MP/MTX 群の二つに絞って検討しているが、変更前後での molecular DFS の結果に差はないことを確認している。この点前方向比較試験としての study design や quality に問題点はあるものの、地固め終了後 MRD 陰性の症例に対する維持療法の必要性に関して重要な示唆を与える結果と思われる。PETHEMA study では ATRA/6-MP/MTX の単独研究を行っているが、2 年での EFS は 79%、OS は 82% と、GIMEMA study と同様に優れている。この両グループの研究の共同解析から、無再発生存に影響する risk factor として、初診時 WBC $>10,000$ 、PLT $<40,000$ の 2 つが示された。APL93 study でも GIMEMA study と同じ 4 群での比較検討を行っているが、結果は ATRA/6-MP/MTX 群が最も良く、特に初診時 WBC $>10,000$ の群に対してこの

維持療法が有効であったことが注目される。また有効性はやや低下するが、ATRA および 6-MP/MTX それぞれ単独の維持療法も再発率低下に有効であった。これらの結果は 2003 年 12 月における新しい長期解析データでも同様であり、5 年での再発率は、維持療法なし群 39%、ATRA 群 29%、6-MP/MTX 群 24%、ATRA/6-MP/MTX 群 13%であった。また再発時期に関しては、完全寛解後 12 ヶ月未満が 26%、12 から 30 ヶ月が 45%、30 ヶ月以降が 29%と維持療法終了後の遅い時期にも再発がみられている点が注目される。ATRA/6-MP/MTX 群は 18 ヶ月未満の時期の再発率低下に有効な傾向があるが、遅い時期の再発率低下には寄与しないようである。しかしながら 1 年未満で維持療法を中止した場合再発率が高まる傾向も認められている。ATRA による維持療法は、ATRA 45mg/m²を 15 日間内服し 3 ヶ月ごとに 2 年間継続する方法であるが、完遂率は 95%(139/146)であり、少数例ながら ATRA による維持療法の副作用に関して注意が必要である。寛解導入療法の群別との関連では、同時 ATRA 群の 2 年 EFS が 84%、先行 ATRA 群が 77%であり、同時 ATRA 群が維持療法の種類にかかわらず優れていた。US intergroup study では、ATRA 単独による維持療法の有無による予後を検討しその意義を明らかにしようとしている。彼らは寛解導入において ATRA と化学療法の比較を行っているが、それぞれの群において ATRA 維持群と維持療法なし群の計 4 群で比較している。結果はいずれの寛解導入療法においても ATRA 維持療法が有効であり、両方に ATRA を用いた群が 5 年無病生存率 74%と最も予後良好であった。ここでも ATRA による維持療法の有効性が示されている。ただしこの研究では ATRA 45mg/m²の内服を 1 年間継続する方法が用いられているが、再発を除いた完遂率は 85%(80/94)とやや低く、前述の APL93 study のような間欠的投与の方がより適切なのかもしれない。MRC study のデータは異なる 3 種類の治療プロトコルを併せた解析であるが、寛解導入療法を 2 回、地固め療法を 2 ないし 4 コースおこなう維持療法は行っていない。AMLCG study は、DNR、6TG、CPM のそれぞれの薬剤と皮下注の Ara-C の組

み合わせによる 6 コースの維持化学療法を行っている。2 年の DFS は 96%、EFS は 88%と優れた成績である。MRC study と AMLCG study の両研究は intensive な化学療法を特徴としたプロトコルであり、RRM は少ないが、ATRA と併用する化学療法の至適な intensity や期間に関しては、なお検討の余地があると考えられる。

以上より、維持療法および関連した予後に関して総括すると、1)地固め療法終了後、MRD 陰性の症例に対して ATRA の間欠的投与による維持療法は再発率低下に有効であるが、初診時の risk factor 別による必要性に関して検討が必要である、2)ATRA の投与方法は連日投与よりも、間欠的投与の方が副作用の頻度が少なく feasibility は高い可能性がある、3)6MP/MTX による化学療法も有効であり、特に high risk 群で効果が期待される。また ATRA と併用することにより効果が増強される可能性がある、4)anthracycline と Ara-C などによる多剤併用化学療法による地固め療法や、寛解導入からの一貫した強力な化学療法の有効性に関しては研究によりレジメンが様々であり至適な治療法は明らかでない、ことなどが認められている。

2) JALSG でのこれまでの研究結果と APL204 study の目的

①JALSG での APL に関する研究結果

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は AML87, AML89 study で寛解率はそれぞれ 80%と 70%、4 年 DFS は 40%、45%、4 年 EFS はともに 32%であった。AML92 study より ATRA+化学療法を行ない、94 年 4 月までの 196 例において寛解率 88%、4 年 OS74%、4 年 EFS54%とすぐれた成績であった。ATRA+化学療法において治療抵抗例はほとんどなく、非寛解例の多くは臓器出血によるものである。寛解導入療法中の重篤出血合併例は全体の 11%(21/196)であり 8%(16/196)が出血が原因で死亡している。この頻度は海外の多施設共同研究の報告と比較すると低い傾向にあるが、寛解導入療法中の非死亡例のほぼ全例が寛解導入に成功しており、加えて長期予後が良好であることを考えると出血の予防は重要である。

RA 症候群は 6%(11/196)に併発し、うち 1 例の死亡を認めた。また、地固め療法中の RRM は 6%(11/173)であった。維持療法は、AML-87 study で 4 ないしは 12 コース、AML-89, -92 study で 6 コースの多剤併用化学療法が研究されてきており、生存率でみる限りその成績は欧米の治療成績と遜色ない。多変量解析による予後因子解析では、寛解率に関しては年齢 30 才以下と no or minor purpura、EFS に関しては年齢 30 才以下、治療前白血球数 10,000/ μ l 以下、さらに DFS に関しては治療前白血球数 10,000/ μ l 以下、が有意に予後良好に寄与する因子であった。

APL97 study では AML92 study の結果をもとにさらに寛解率、DFS および EFS の向上を目指すべく、寛解導入療法では ATRA との併用薬を DNR/BHAC から IDA/Ara-C へ変更した。また初診時の白血球数および APL 細胞数により、寛解導入療法を A 群、B 群、C 群、D 群の 4 群に層別化した。A 群は、WBC $<$ 3000/ μ l and APL $<$ 1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服のみである。B 群は 3000/ μ l \leq WBC $<$ 10000/ μ l または APL \geq 1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用である。C 群は WBC \geq 10000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 7 日間の併用と B 群より化学療法を増強している。D 群は A、B、C 群で途中 APL \geq 1000/ μ l の時、IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の化学療法を追加する治療である。地固め療法では AML-89 study の結果をもとに、薬剤を anthracycline と Ara-C および VP-16 の組合せに変更した。

APL では特有の染色体異常に由来する PML/RAR α 融合遺伝子の検出により minimal residual disease (MRD) の判定が可能であり、MRD 陽性例は再発しやすいとされている。逆に陰性例では治療を短期間で終了しうる可能性が考えられる。そこで、APL97 study では地固め療法終了時の RT-RCR による PML/RAR α 陰性例を対象とし、維持療法の有無の無作為比較試験を行ない、短期終了療法の可否を検討した。APL97 study は 2002 年 6 月に登録を終了している。2003 年 6 月時点での中間解析では(未発表データ)、全体の CR 率は 95%

(259/274)、4 年の EFS は 71%、OS は 86%と優れた成績が得られている。寛解導入による群別では、A 群が CR 率は 95%(83/87)、4 年の EFS は 78%、OS は 82%であり、B 群が CR 率は 98%(65/66)、4 年の EFS は 74%、OS は 75%ときわめて優れている。一方 C 群は CR 率は 87%(48/54)、4 年の EFS は 59%、OS は 83%であり、D 群が CR 率は 95%(63/66)、4 年の EFS は 72%、OS は 79%と A 群、B 群に比し不良な成績である。寛解導入療法中の死亡は 5%(15/304)、重篤出血合併は 7%(18/260)であり、死亡例は 3.5%(9/260)であった。APL92 study と同様に寛解導入中の主要な死因は出血に伴うものである。地固め療法中の死亡は 3%(7/244)であり、維持化学療法の有無による比較試験の結果は、中間解析の時点では両群間に有意差は認められていない。また再発率は 15%(36/244)であるが、地固め療法終了以後の再発が 97%(35/36)をしめており、維持療法以降の時期での再発率低下を期することが課題である。前述のように欧米では APL 寛解後の維持療法は 2 年間程度の ATRA 内服療法の有効性が検証され、ほぼ標準的な維持療法と考えられている。また長期の維持療法は特に化学療法の場合患者の QOL を下げ、経済面での負担も大きい。したがって、今後、地固め療法終了時の完全寛解症例に対する維持療法としては、ATRA 内服療法を標準的治療の一つとして考慮し、より有効性の高い薬剤や治療を比較研究することが妥当と考えられる。

②APL204 study での維持療法における ATRA と Am80 の前方向的無作為比較試験

Am80 (4[(5, 6, 7, 8-tetrahydro-5, 5, 8, 8-tetramethyl-2naphthalenyl)carbamoyl] benzoic acid) はわが国の首藤らによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで、熱、光、酸化作用に対し安定であることなどの薬学的特徴に加え、HL-60 などの APL cell line に対して、ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、また、ATRA 耐性の 1 つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないこと、さらに長期連用によっても血中濃度が減少しないことなど、ATRA 耐性の克服と、ATRA を上回る

治療効果が期待される。既に厚生省班研究で ATRA 治療後の初回再発例に対し 58%(14/24)に完全寛解が得られたことが報告されている。引き続き臨床第 II 相試験でも評価可能 41 例 (初発 5 例、初回再発 23 例、第二再発以上 13 例) に対して 61% (25/41)に完全寛解が得られており、再発症例を含む対象症例での高い有効性が確認された (未発表)。さらに、厚生省班研究症例の長期予後調査では、寛解例 14 例の長期予後が良好であること (同種造血細胞移植例 6 例中 4 例、化学療法施行 8 例中 4 例が 4 年以上無病生存中) も報告されている。

Am80 は副作用の面でも、皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。厚生省班研究 24 例での副作用頻度は次表の通りであるが、これらの症例は全例 ATRA 治療歴を有する症例であり、ATRA 治療時に比べて副作用が軽度であることも確認されている。しかしながら分化誘導能が高いことから RA 症候群などの発症頻度に関してはさらに多くの症例数による検討が必要であり注意を要すると考えられる。

上記の通り Am80 は再発 APL に対し良好な治療成績が得られていることから、初回治療において本剤が ATRA に比べて優位性があるかどうかの比較試験を行う意義があると思われる。今回の APL204 study では Am-80 を維持療法に使用し、ATRA による維持療法と、再発抑制効果における優位性があるかどうかを検証することとした。なお Am80 の投与量は厚生省班研究及び臨床 II 相試験で寛解導入に際して投与した投与量、 $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 経口分 2、連日を採用した。

表 Am80 の副作用と発現頻度

副作用	発現率 (24 例中)
高トリグリセライド血症	16 (66.7%)
高コレステロール血症	15 (62.5%)
白血球増多症	4 (16.7%)
肝障害	3 (12.5%)

レチノイン酸症候群	1 (4.2%)
皮膚炎	5 (20.8%)
頭痛	6 (25.0%)
骨痛	5 (20.8%)
消化管症状	2 (8.3%)
乾皮症	9 (37.5%)
口唇炎	8 (33.3%)

B. 研究方法

APL204 study では成人初発 APL 症例を対象に、維持療法での ATRA 療法と Am80 療法に関して、Am80 群での血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする RFS を primary endpoint とした第 III 相臨床試験を企画した。

寛解導入療法に関しては、APL97 study の優れた成績を継承し、初診時白血球数および APL 細胞数により 4 群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群である C 群、D 群での化学療法の強化を図ることとする。初診時白血球増多群 ($\text{WBC} \geq 10,000/\mu\text{l}$ である C 群では IDA/Ara-C の投与量を 3+5 から 3+7 へと Ara-C の増量し化学療法の強化を図る。また A 群で ATRA 投与中 APL 細胞数 ≥ 1000 に増加した症例に対する D 群は、IDA/Ara-C の投与量を、2+5 から 3+7 へ増量し化学療法の強化を図る。

寛解導入療法中の出血による死亡を 7%から 2%以下に抑えることを目標として、凝固異常に対する治療を DIC スコアにより層別化した指針のもとで行う。さらに APL97 study では治療前における凝固異常の程度が長期予後と関連する可能性が示唆されているため、今回は初診時凝固異常と長期予後との関係を prospective に検討する。

地固め療法では、欧米での APL に用いられる化学療法剤の動向を考慮し、anthracycline と Ara-C のみによる治療を 3 コース行う。APL97 study での地固め療法 2 コース目に含まれていた VP-16 を省略し、Ara-C の投与量を $140\text{mg}/\text{m}^2$ から $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 study と同一とする。したがって地固め療法の dose intensity は APL97 study とほぼ同様と考えられる。地固め療法にお

ける、通常量 Ara-C および大量 Ara-C の意義に関しては、将来の検討課題とする。

維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する real time RT-PCR による MRD 測定で 10^2 コピー/ μ gRNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と新規レチノイドの Am80 療法に関する前方向的無作為比較試験を行う。

ATRA 療法は、45mg/m²/day を 3 分服、14 日間投与する。Am80 群で 6mg/m²/day を 2 分服、14 日間投与する。これを 1 コースとし、両群ともにこれを 3 ヶ月毎に投与し 2 年間で計 8 コース行う。ATRA 療法群と Am80 療法群での血液学的または分子生物学的再発、死亡を primary endpoint とする。再発例の多い維持療法の時期に Am80 を導入することにより ATRA 療法に比して再発率の優位性を検討する。

APL を含む AML での臨床研究における診断、評価の新しい指針 (Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003) が発表されており、APL では分子生物学的寛解の重要性が示されている。したがって新しい指針に準拠し、本研究においても血液学的寛解、再発基準とともに、分子生物学的寛解と再発の基準を前方向的に採用することとする。MRD の real time RT-PCR によるコピー数の臨床的意義に関しては必ずしも明らかにされていないので、PML/RAR α を指標とした real time RT-PCR による MRD の判定の臨床的有用性を prospective に検討する。測定ポイントは、維持療法の 2 年間および観察期間の 2 年間で、6 ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRD が 10^2 コピー/ μ gRNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行い、再検でも 10^2 コピー/ μ gRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的または分子生物学的再発およびその他の原因による死亡が確認された時点で、本プロトコールの治療を終了(primary endpoint)とする。

C. 研究結果

平成 16 年 5 月より、4 年間の症例登録期間と 300 例の登録数を目標に登録を開始した。平成 17 年 3 月現在 26 例が ATRA 維持療法群に登録された。A 群 17 例、B 群 4 例、C 群 5 例、D 群 (A 群より) 1 例である。有害事象は、A 群 3 例 (消化管血管奇形による一時的出血、肺感染症、ATRA 症候群+感染症)、C 群 1 例 (脳出血) であり、すべて寛解導入療法中である。感染症合併の 2 例は、肺気腫、高齢などの危険因子があった。

平成 17 年 6 月に Am80 が上梓されることが決定され、維持療法での両者の randomization が開始される。

D. 考察

維持療法において、ATRA 群に比し Am80 群で優れた無再発生存率が得られれば、次期研究において Am80 を寛解導入療法に用いるなど、APL 治療に新たな展開が期待され、APL は白血病のなかでもきわめて治療率の高い疾患になることが期待される。また分子生物学的再発が血液学的再発に先行することが明らかとなれば、亜硫酸などによる再寛解導入療法のより早期の開始が可能となり、再発後の APL の予後が改善されることが期待される。

E. 結論

新規レチノイド化合物である Am80 を維持療法に用い、ATRA 療法と前方向的に比較する新しい治療研究を APL204 study として実施中である。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

- 論文発表; APL に関するこれまでの JALSG の論文、Am80 を含む APL 204 study に関する論文
 - Kanamaru A, et al. : All-*trans* retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
 - Asou N, et al. : Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute pro-

- myelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 16:78-85, 1998
- 3) Asou N, et al: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan adult Leukemia Study Group (JALSG). Cancer Chemother Pharmacol 48 (suppl 1):S65-S71, 2001
 - 4) Ohno R, et al: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. Leukemia 17:1454-1463, 2003
 - 5) Hashimoto Y, Shudo K.: Retinoids and their nuclear receptors. Cell boil rev 25:209-235, 1991
 - 6) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. Cell struct funct 16:113-123, 1991
 - 7) Kagechika H, et al.: Retinobenzoic acids. I. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. J Med Chem 31:2182-2192, 1988.
 - 8) Hashimoto Y, et al.: Correlation of differentiation -inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. J Can Res Clin Oncol 121:696-698, 1995
 - 9) Takeshita A. et al. Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am-80. Ann Intern Med 124, 893-896, 1996.
 - 10) Takeuchi M, et al.: Re-induction of complete remission with a new synthetic retinoid, Am-80, for relapse of acute promyelocytic leukaemia previously treated with all-*trans* retinoic acid. Br J Haematol 97:137-140, 1997
 - 11) Tobita T, et al.: Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-*trans* retinoic acid. Blood 90: 967-973, 1997
 - 12) Takeuchi M. et al. Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with all-*trans* retinoic acid: clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. Leuk Lymphoma 31, 441-451, 1998.
 - 13) Shinjyo K, et al.: Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who achieved second complete remission (CR) with a new retinoid, Am-80, after relapse from CR induced by all-*trans* retinoic acid. Int J Hematol 72:470-473, 2000
 - 14) Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003
 - 15) Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし。
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 16 年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zelent A, <u>Ohno R</u> , et al.	Molecular target-based treatment of human cancer: summary of the 10th international conference on differentiation therapy.	Cancer Res.	65(4)	1117-23	2005
Morishima Y, <u>Ohno R</u> , et al.	Efficacy and safety of imatinib mesylate for patients in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia: results of a Japanese phase II clinical study.	Int J Hematol.	80(3)	261-6	2004
Towatari M, <u>Ohno R</u> , et al.	Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia.	Blood	104(12)	3507-3512	2004
<u>Yoshida M</u> , <u>Ohno R</u> , et al.	Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey.	Clin Infect Dis.	Suppl 1	S11-4	2004
Ohnishi K, <u>Ohno R</u> , et al.	Multicenter prospective study of interferon alpha versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia.	Int J Hematol.	79(4)	345-53	2004
Takeshita A, <u>Ohno R</u> , et al.	Deletion 6p23 and add(11)(p15) leading to NUP98 translocation in a case of therapy-related atypical chronic myelocytic leukemia transforming to acute myelocytic leukemia.	Cancer Genet Cytogenet.	152(1)	56-60	2004
Sawaki A, <u>Ohno R</u> , et al.	A pilot study of imatinib mesylate (STI571) on gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients.	J Gastroenterol.	39(4)	329-33	2004
<u>Ohno R</u> , Asou N.	The recent JALSG study for newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia (APL).	Ann Hematol.	Suppl 1	S77-8	2004
Cheson BD, <u>Ohno R</u> , et al.	Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.	J Clin Oncol.	21(24)	4642-9	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Takeshita A,</u> <u>Ohno R,</u> et al.	Impairment of heart rate variability control during arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia.	Leukemia.	18(3)	647-8	2004
<u>Ozeki K,</u> <u>Ohno R,</u> et al.	Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia.	Blood.	103(5)	1901-8	2003
<u>Hasegawa H,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Sensitivity of adult T-cell leukaemia lymphoma cells to tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand.	Br J Haematol.	128	253-265	2005
<u>Imaizumi Y,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study.	Blood.	105	903-904	2005
<u>Tsuji T,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Clinical and oncologic implications in epigenetic down-regulation of CD26/dipeptidyl peptidase IV in adult T-cell leukemia cells.	Int J Hematol.	80	254-260	2004
<u>Tsutsumi C,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia.	Exp Hematol.	32	828-835	2004
<u>Yoshizuka N,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	An alternative transcript derived from the trio locus encodes a guanosine nucleotide exchange factor with mouse cell-transforming potential.	J Biol Chem.	279	43998-44004	2004
<u>Sugahara K,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Clinical relevance of survivin as a biomarker in neoplasms, especially in adult T-cell leukemias and acute leukemias.	Int J Hematol.	80	52-58	2004
<u>Takeuchi S,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in adult T-cell leukemia/lymphoma pathogenesis among human T-lymphotrophic virus type 1 carriers.	Leuk Res.	28	1039-1041	2004
<u>Mori N,</u> <u>Tomonaga M,</u> et al.	Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus type I tax.	Int J Cancer.	111	548-557	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnishi K, Tomonaga M, et al.	Multicenter prospective study of interferon alpha versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia.	Int J Hematol.	79	345-353	2004
Inoue Y, Tomonaga M, et al.	Durable remission by sobuzoxane in an HIV-seronegative patient with human herpesvirus 8-negative primary effusion lymphoma.	Int J Hematol.	79	271-275	2004
Mori N, Tomonaga M, et al.	Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells.	J Virol.	78	4582-4590	2004
Isomoto H, Tomonaga M, et al.	Multiple lymphomatous polyposis of the colon originating from T-cells: a case report.	Dig Liver Dis.	36	218-221	2004
Tsukasaki K, Tomonaga M, et al.	Identifying progression-associated genes in adult T-cell leukemia/lymphoma by using oligonucleotide microarrays.	Int J Cancer.	109	875-881	2004
Tsutsumi C, Tomonaga M, et al.	Membranous nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases.	Int J Hematol.	79	193-197	2004
Ozawa T, Tomonaga M, et al.	Rapid isolation of viral integration site reveals frequent integration of HTLV-1 into expressed loci.	J Hum Genet.	49	154-165	2004
Tsuchiya T, Tomonaga M, et al.	Th1, Th2, and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL.	Blood.	103	236-41	2004
Ohnishi K, Ohtake S, et al.	Multicenter Prospective Study of Interferon versus Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with New Diagnoses of Chronic Myelogenous Leukemia.	Int J Hematol	79(4)	345 - 353	2004
Towatari M, Ohtake S, et al.	Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Blood	104(12)	3507-3512	2004
Takemoto K, Ohtake S, et al.	Rapid and inexpensive screening of chromosomal abnormalities in leukemia.	J Tsuruma Health Sci Med Kanazawa Univ	28	63 - 74	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大竹茂樹	白血病 CBF白血物の治療の到達点と課題.	モダンフィジシャン	24(10)	1539 - 1543	2004
大竹茂樹	白血病治療の最前線-分子病態の理解に基づく新たな展開-標準的治療法の確立と難治例に対するアプローチ 急性骨髄性白血病(AML)	カレントセラピー	22(8)	771 - 776	2004
Sahara N, <u>Ohnishi K.</u> et al.	Phenylarsine oxide (PAO) more intensely induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia and As ₂ O ₃ -resistant APL cell lines than As ₂ O ₃ by activating the mitochondrial pathway.	Leuk Lymphoma.	45(5)	987-95	2004
Nakamura S, <u>Ohnishi K.</u> et al.	Development of packaging cell lines for generation of adeno-associated virus vectors by lentiviral gene transfer of trans-complementary components.	Eur J Haematol.	73(4)	285-94	2004
Nakamura S, <u>Ohnishi K.</u> et al.	COX-2 independent induction of apoptosis by etodolac in leukemia cells in vitro and growth inhibition of leukemia cells in vivo.	Cancer Therapy	2	153-166	2004
Yanada M, <u>Naoe T.</u> et al.	Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission.	Cancer	Epub ahead of print		2005
Kajiguchi T, <u>Naoe T.</u> et al.	Increased erythropoietin level and reticulocyte count during arsenic trioxide therapy.	Leukemia	Epub ahead of print		2005
<u>Naoe T.</u> , Kiyoi H, et al.	Normal and oncogenic FLT3	Cell Mol Life Sci	61	Aug-32	2004
Sahara N, <u>Naoe T.</u> et al.	Phenylarsine oxide (PAO) more intensely induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia and As ₂ O ₃ - resistant APL cell lines than As ₂ O ₃ by activating the pathway	Leuk Lymphoma	18	548-555	2004
Yanada M, <u>Naoe T.</u> et al.	Multiplex real-time RT-PCR for prospective evaluation of WT1 and fusion gene transcripts in newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia.	Leuk Lymphoma	45	1803-8	2004
Ozeki K, <u>Naoe T.</u> et al.	Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia.	Blood	103	Aug-01	2004
Sekiguchi N, <u>Kobayashi Y.</u> et al.	Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single institutional clinicopathologic study in JAPAN.	Int J Hematol	79	465-471	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusumoto S, Kobayashi Y, et al.	t(11;18)-bearing pulmonary MALT lymphoma responding to cladribine. IJH	Int J Hematol	80	70-74	2004
Tobinai K, Kobayashi Y, et al.	Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma.	Ann Oncol	15	821-830	2004
Sekiguchi N, Kobayashi Y, et al.	EBV-positive Burkitt's lymphoma after receiving pravastatin sodium and allogeneic stem cell transplantation.	Int J Hematol	79	387-389	2004
Ohnishi Y, Kobayashi Y, et al.	Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on two radiographic and immunophenotypic findings.	Int J Hematol	80	43-51	2004
Ogura M, Kobayashi Y, et al.	Durable response but prolonged cytopenia and myelodysplastic syndrome after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study.	Int J Hematol	80	267-277	2004
Kouno T, Kobayashi Y, et al.	CD56-positive small round cell tumor: osseous plasmacytoma manifested in osteolytic tumors of the iliac bone marrow and femora.	Jpn J Clin Oncol	35	90-93	2004
Kusumoto S, Kobayashi Y, et al.	Diffuse large B-cell lymphoma with extra bcl-2 gene signals detected by FISH analysis is associated with Non-Germinal Center phenotype defined by immunohistochemistry.	Blood	104	627a	2004
Sekiguchi N, Kobayashi Y, et al.	Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis.	Cancer Science	96	77-82	2005
Morita Y, Kanamaru A, et al.	perforin/granzyme-positive MDS-derived T cell line, K2-MDS, induces apoptosis in CD34+ cells through the fractalkine/CX3CR1 system.	Clinical Immunology	113	109-116	2004
Matsuda M, Kanamaru A, et al.	CD34+ progenitors from MDS patients are unresponsive to SDF-1, despite high levels of SDF-1 in bone marrow plasma.	Leukemia	18	1038-1040	2004
Nishimura J-I, Kanamaru A, et al.	Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan.	Medicine	83	193-207	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iida H, Wakita A, et al.	Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	Int J Hematol.	79(1)	79-84	2004
Ding J, Wakita A, et al.	Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin.	Blood.	103(11)	4198-200	2004