

secondary graft failure did not receive DLI, because of grade IV acute GVHD in 1 patient and a reduced performance status in the other. Another approach to preventing severe GVHD is the use of novel immunosuppressive regimens. Several combinations of agents for GVHD prophylaxis, including CsA/mycophenolate mofetil [8,14,16] and tacrolimus/methotrexate [10,15,27], have been reported previously, and their value should be tested in prospective trials.

The induction of adequate antileukemic activity is another primary concern with a RIST procedure, particularly for patients with refractory diseases. de Lima et al reported a promising regimen that consisted of once-daily intravenous BU (130 mg/m² for 4 days) and Flu (40 mg/m² for 4 days) for patients with AML or MDS [27]. Replacement of oral BU with an intravenous preparation may result in an improved toxicity/survival profile. In our series, 4 patients achieved remission after RIST, although they were not in remission at the time of transplantation. Hence, it is likely that the antileukemic effect exerted by 4 Gy TBI in combination with Flu and BU is valuable even for the immediate control of leukemic blasts, although this possibility needs to be confirmed in further studies. The use of DLI has allowed the rescue of relapsed patients after allogeneic HSCT. In this study, however, we did not give DLI to 4 patients with progressive or relapsed diseases after transplantation because the relevance of the graft-versus-leukemia effect in rapidly proliferating diseases was not fully established and 2 of the patients had developed acute GVHD.

In conclusion, our regimen of 4 Gy TBI, Flu (180 mg/m²), and BU (8 mg/kg) was effective in reducing the risk of graft failure following unrelated-donor transplantation. We confirmed, however, that a high incidence of nonrelapse mortality, primarily due to GVHD and/or pulmonary complications, still remains a major obstacle for the wider application of this procedure to elderly or medically infirm patients. Further studies to identify ways to ameliorate transplantation-related toxicities are urgently required.

References

1. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102:1541-1547.
2. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997;89:4531-4536.
3. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1998;16:2817-2824.
4. Slavin S, Nagler A, Nappastek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-763.
5. Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood*. 1999;94:3234-3241.
6. Bornhauser M, Thiede C, Schuler U, et al. Dose-reduced conditioning for allogeneic blood stem cell transplantation: durable engraftment without antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:119-125.
7. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001;97:3390-3400.
8. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;102:2021-2030.
9. Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res*. 2001;7:2254-2262.
10. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2001;97:631-637.
11. Nagler A, Aker M, Or R, et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol*. 2001;29:362-370.
12. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*. 2002;100:3919-3924.
13. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*. 2003;102:820-826.
14. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003;101:1620-1629.
15. Wong R, Giralt SA, Martin T, et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood*. 2003;102:3052-3059.
16. Rodriguez R, Parker P, Nademanee A, et al. Cyclosporine and mycophenolate mofetil prophylaxis with fludarabine and melphalan conditioning for unrelated donor transplantation: a prospective study of 22 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1123-1129.
17. Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, et al. Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol*. 2006;83:356-362.
18. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*. 1991;28:250-259.
19. Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825-828.
20. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:208-215.
21. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2001;98:2942-2947.
22. Hale G, Jacobs P, Wood L, et al. CD52 antibodies for prevention of graft-versus-host disease and graft rejection following transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:69-76.
23. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood*. 2002;99:1071-1078.

24. Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood*. 2004;104:1616-1623.
25. van Besien K, Artz A, Smith S, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5728-5738.
26. Lim ZY, Ho AY, Ingram W, et al. Outcomes of alemtuzumab-based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2006;135:201-209.
27. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 2004;104:857-864.

特集

血液腫瘍に対する国外大規模臨床試験の評価と国内診療へのインパクト

未治療骨髄腫に対する大量化学放射線療法の役割に関する米国Intergroup Trial(S9321)*

金 成 元**
飛 内 賢 正**

Key Words : multiple myeloma, high-dose therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, S9321

はじめに

多発性骨髄腫(multiple myeloma ; MM)は, Mタンパク血症と骨病変や腎障害, 造血障害, 神経障害などを特徴とする形質細胞の腫瘍性疾患である。多発性骨髄腫に対する初回化学療法(寛解導入療法)の標準治療としてmelphalan (MEL) およびprednisolone (PSL) の併用(MP療法)が30年以上行われてきた。他の薬剤による併用療法も多く試されたが, MP療法を凌駕する結果は得られず, MMは生存期間中央値が3年ほどの治療不可能な悪性腫瘍と位置づけられていた。1980年代よりMMに対するMEL大量療法の有用性が報告され, その後MEL大量療法に伴う骨髄毒性を軽減する目的で自家造血幹細胞移植を併用するようになった。自家造血幹細胞移植併用大量療法(high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation ; HDT)はMM患者に対する治療として有望とされたが, selection biasの問題が指摘され, 標準量化学療法(standard-dose therapy ; SDT)との前方視的な比較研究が必要となった。1990年にフランスのIntergroupe

Francophone du Myelome (IFM)¹⁾, 1991年に同じくフランスのGroup Myeloma-Autographe²⁾, 1993年に英国およびニュージーランドのMedical Research Council (MRC)³⁾, 1994年にスペインのPrograma de Estudio y Tratamiento de las Hemopatias Malignas (PETHEMA)⁴⁾などにおいて, 未治療症候性骨髄腫に対するHDTあるいはSDTのランダム化割付比較試験(randomized controlled trial ; RCT)の患者登録が開始された。米国では, がん治療に関する3大多施設共同臨床試験グループであるSouthwest Oncology Group (SWOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), およびCancer and Leukemia Group B (CALGB)のIntergroup trialとしてS9321が計画され, 1993年に患者登録が開始された⁵⁾。

米国Intergroup Trial S9321

1. 方 法

S9321には, Arkansas大学, Mayoクリニック, Dana-Faberがん研究所など計11施設が参加した⁵⁾。70歳以下, performance status (PS) 0~2 (骨髄腫関連骨病変によるPS 3 および 4 は許容)の未治療症候性骨髄腫患者を対象とした。本試験のデザインは寛解導入療法後, HDT群とSDT群にランダムに割り付け, 維持療法の有無についてもランダムに割り付けるfactorial designが採用され

* Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma : final results of phase III US Intergroup Trial S9321.

** Sung-Won KIM, M.D. & Kensei TOBINAI, M.D.: 国立がんセンター中央病院血液内科/幹細胞移植科〔〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1〕; Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

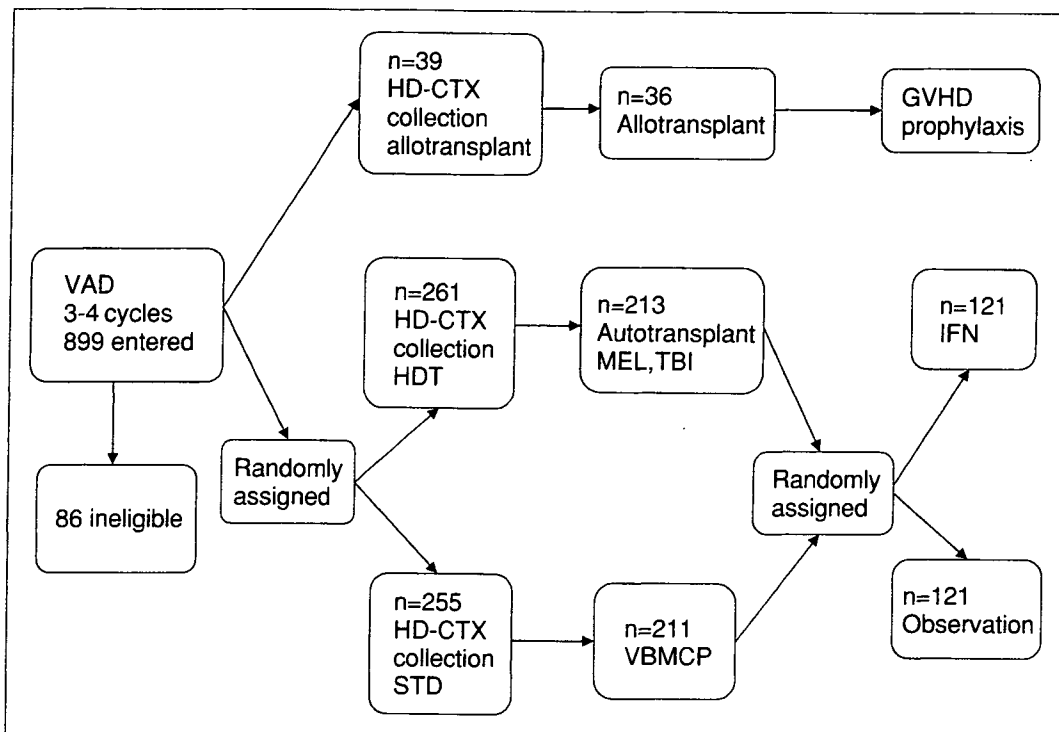


図1 治療シェーマ

ている(図1)。寛解導入療法としてはVAD療法を35日おきに繰り返し計4サイクル施行, HDTはMEL 140mg/m²を1日で投与した上で全身放射線照射(total body irradiation; TBI) 12Gyを8分割4日間で施行, SDTはvincristine, carmustine, MEL, cyclophosphamide (CTX), PSLの併用であるVBMCP療法を35日おきに繰り返し12か月間あるいは再発・進行するまで施行(12か月時点で反応が持続するならプラトー状態に達するまで継続), 維持療法としてはinterferon (IFN) α-2b 300万単位/m²を再発するまで週3回投与することとした。なお, HLA適合ドナーを有する55歳以下の患者は, TBI 12GyおよびMEL 140mg/m²を前処置とした同種造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT)を受けた(ただし, 36名の登録後1年治療関連死亡割合が53%となったため, Allo-HSCT群は患者登録が終了された)。HDT群, SDT群, Allo-HSCT群のいずれの群も, 寛解導入療法後に大量CTX (HD-CTX)療法および末梢血幹細胞採取(peripheral blood stem cell collection; PBSCC)を試みた。Mタンパクの減少が25%未満, またはVAD療法2サイクル後にMMが進行した場合は, すみやかにHD-CTX療法およびPBSCCを行

うこととした。ランダム化割付調整因子はDurie-Salmon stage(stage I-II/ IIIa/ IIIb), 診断時の血清β-2-microglobulin (B2M)値(<6/ ≥6 mg/l), VAD療法の効果(≥75%/50~74%/<50% Mタンパク減少)であった。

2. 結果

899名の登録があり, うち86名が寛解導入療法開始前に不適格が判明し, 248名が寛解導入療法終了時点で終了となった。患者背景においてHDT群およびSDT群に明らかな差はなかった。生存者の観察期間中央値76か月時点で, 7.6%が追跡不能であった。無増悪生存期間中央値22か月, 全生存期間中央値48か月, 7年無増悪生存割合(progression-free survival; PFS)14%, 7年全生存割合(overall survival; OS)34%であった(図2)。完全奏効(complete response; CR), 寛解(remission; R: 血清Mタンパクの75%以上の減少, かつ1日尿中Mタンパク排泄量の90%以上の減少), 部分奏効(partial response; PR), PR未満の効果(non-responder)の割合は, それぞれVAD療法後5%, 46%, 21%, 28%, HD-CTX療法後7%, 47%, 20%, 26%, HDT後またはSDT後11%, 48%, 17%, 24%であった。CR割合はHDT群では17%, SDT群では15%であった。7年

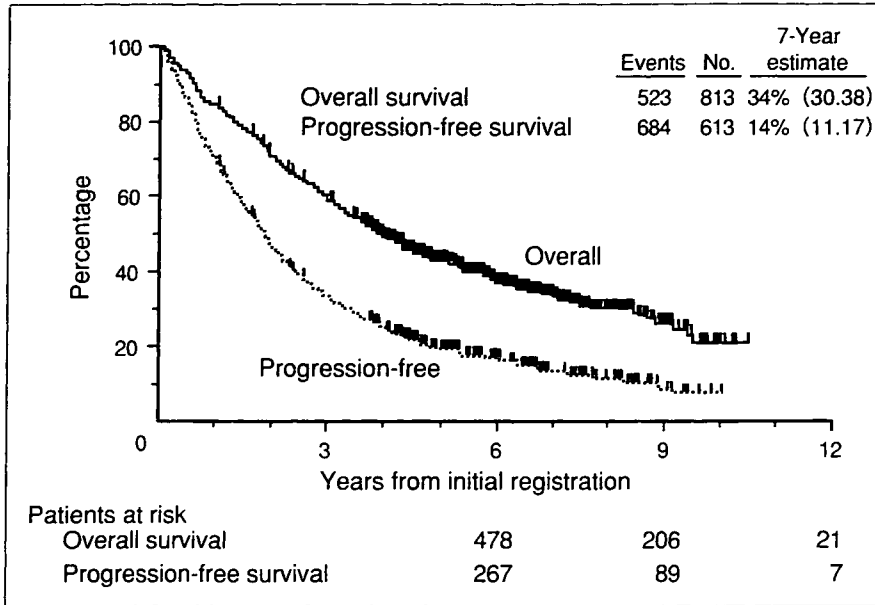


図2 全適格患者813名の全生存割合および無増悪生存割合
7年生存34% (30~38%), 7年無増悪生存14% (11~17%)

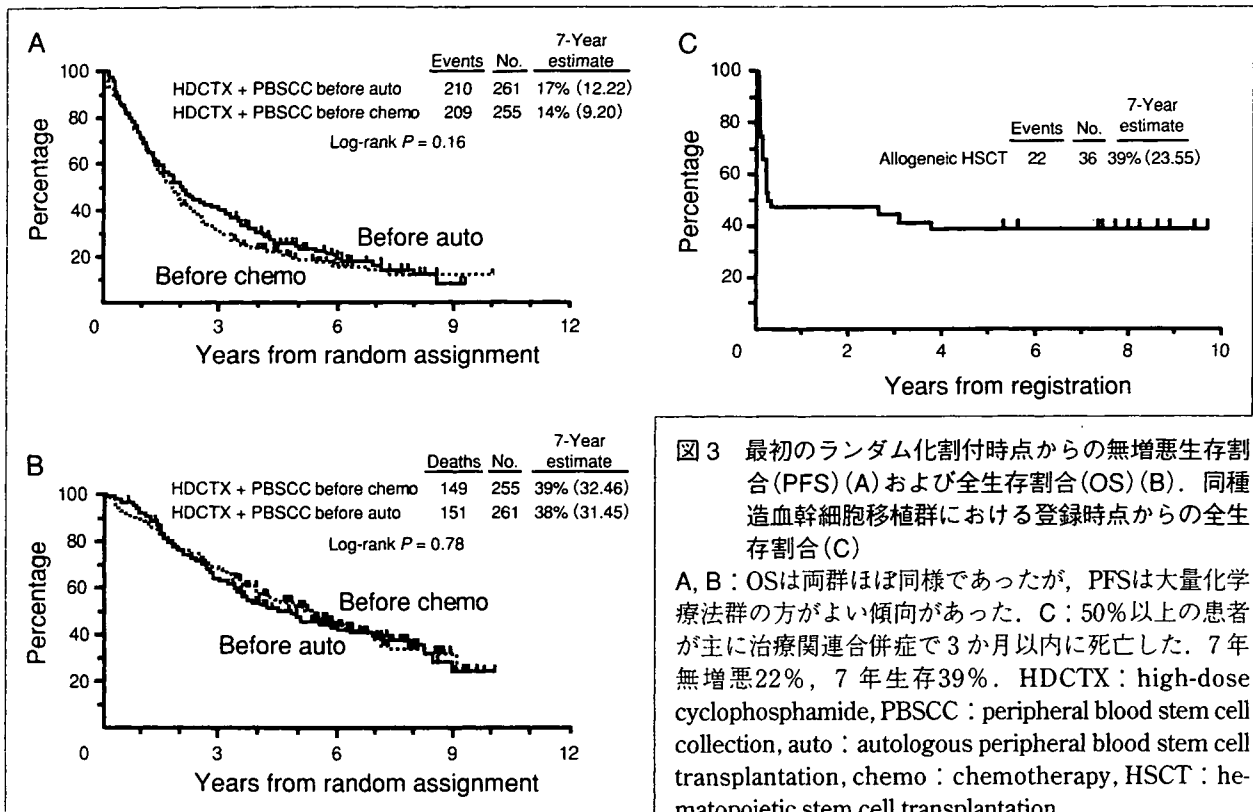


図3 最初のランダム化割付時点からの無増悪生存割合 (PFS) (A) および全生存割合 (OS) (B). 同種造血幹細胞移植群における登録時点からの全生存割合 (C)

A, B : OSは両群ほぼ同様であったが, PFSは大量化学療法群の方がよい傾向があった. C : 50%以上の患者が主に治療関連合併症で3か月以内に死亡した. 7年無増悪22%, 7年生存39%. HDCTX : high-dose cyclophosphamide, PBSCC : peripheral blood stem cell collection, auto : autologous peripheral blood stem cell transplantation, chemo : chemotherapy, HSCT : hematopoietic stem cell transplantation

PFSおよび7年OSはHDT群では17%および38%, SDT群では14%および39%であった(図3-A, B). Allo-HSCT群36名におけるCR割合は17%, 5年以上無増悪生存は8名, 5年以上生存は14名であった(5~7年生存は40%でプラトー, 図3-C). HDTあるいはSDT後R以上の効果を示した242名に対

するIFN療法群と経過観察群との比較については, PFS, OSともに統計学的有意差を認めなかった(図4). VBMCP療法後再発をきたした157名に対する救援HDT群87名と非救援HDT群70名の比較については, 生存期間中央値が30か月と23か月であった(図5).

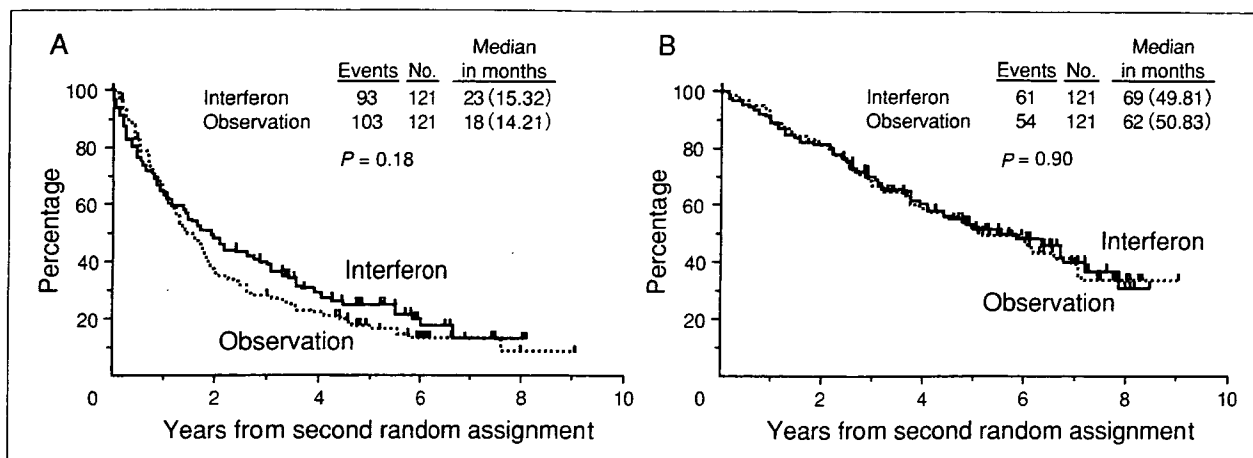


図4 経過観察あるいはinterferon維持療法のランダム化割付時点からの無増悪生存割合(A)および全生存割合(B)解析対象は M タンパク減少割合が75%以上となった242名. 両endpointともinterferonの有用性を示すことができなかった.

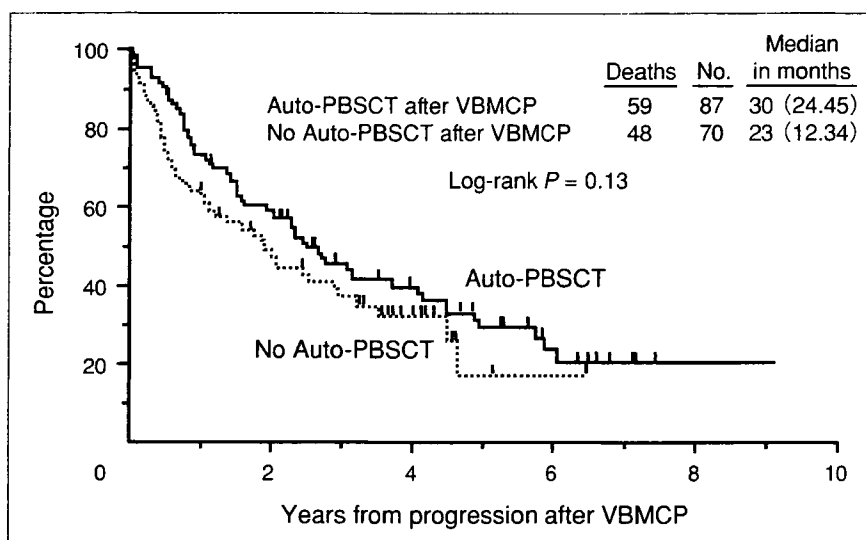


図5 VBMCP療法後増悪時点からの全生存割合

BMCP療法後増悪に対するAuto-PBSCT併用大量化学療法を受けた87名の方が survivalを改善させる傾向があった($P=0.13$). Sample sizeが小さいため, Auto-PBSCT施行の有無による survivalの差異を検出できなかった. Auto-PBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation

PFSおよびOSに影響を及ぼす因子は, 単変量解析においてB2M高値($>3.5\text{mg/l}$), LDH高値($>190\text{U/l}$), 血清カルシウム(Ca)高値($\geq 10\text{mg/dl}$), 血清クレアチニン高値($>2\text{mg/dl}$), plasma cell labeling index(PCLI)高値($\geq 1\%$), 血小板減少($<13\text{万}/\mu\text{l}$), 年齢(>60 歳)であり, 多変量解析においてPCLI, LDH, Caであった. Fluorescence *in situ* hybridization(FISH)解析は171名(21%)のみに施行され, 13番染色体の欠失がPFSおよびOSの強力な予後不良因子であることが多変量解析によって示された. なお, 治療奏効のレ

ベルや時期はPFSやOSに影響しなかった.

VAD療法の毒性としては消化管イベント, 神経症/疼痛, 倦怠感が認められ, grade 3以上の血球減少が43%に認められた. VAD療法時の死亡は19名(2%)で, 死因の内訳は敗血症13名(1.6%), 急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS), 骨髄異形成症候群, 憩室炎/腹膜炎, 心血管障害, 脳血管障害, 不明が各1名であった. HD-CTX療法時の死亡は1名で, 死因は感染症であった. HDT群での死亡は8名で, 死因はARDS/肺炎5名(TBI関連の毒性

と考えられている), など, SDT群での死亡は肺水腫/ARDSによる1名のみ, IFN療法時の死亡はARDSによる1名のみであった. IFN投与開始4か月の時点で毒性のため32%がIFN療法を中止した. Allo-HSCT群36名のTRMは53%と高率だったため, 同群は早期中止となった. 主な死因は肺炎/敗血症7名, 急性graft-versus-host disease2名であった. 全患者の1年TRMは5%で, 他の理由による死亡割合は1年10%, 5年50%であった.

3. 考 察

未治療症候性骨髄腫に対するHDTに関する大規模RCTであるS9321では, CR割合, OS, PFSのいずれもSDT群との間に統計学的に有意差が認められず, IFM90¹⁾やMRC VII³⁾の結果と明らかに異なっていた. IFM90は200名の登録があり, CR割合22%対5%, 7年OS44%対23%と, それぞれ統計学的有意差が確認された. MRC VIIは407名の登録があり, CR割合44%対8%, 7年OS38%対26%と, それぞれ統計学的有意差が確認された. MRC VII³⁾およびPATHERMA trial⁴⁾ではHDT群のみPBSC前にHD-CTX療法が加わっているが, S9321では両群ともHD-CTX療法が加わっている. HD-CTX療法がある分, S9321のSDT群の治療強度が高いため, 両群間に統計学的有意差が確認されなかった一因になった可能性が考えられる. ちなみにIFM90では両群ともHD-CTX療法が加わっていない. また, 55~65歳を対象としているGroup Myeloma-Autograft trialではmethylprednisolone 400mg/日静注×4日間PBSCが施行されている²⁾.

HDTのレジメンに関しては, IFM90はTBIが8 GyとS9321より少ない照射量であり, MRC VIIはPBSCを用いる場合はMEL 200mg/m²単独, 少数ではあるが骨髄を用いる場合はTBI(照射量不明)+MEL 140mg/m²が用いられた. TBIの強度が影響を及ぼしている可能性もある. SDTとして採用されている非交叉耐性抗がん剤による多剤併用療法については, 上述の5試験で治療強度やスケジュールに大差はない.

IFM90, MRC VII, およびGroup Myeloma-Autograft trialでは, 試験登録後ただちにHDT群あるいはSDT群にランダムに割り付けたが, S9321

はVAD療法による寛解導入療法後にランダムに割り付けている点が異なる. HDT群あるいはSDT群にランダムに割り付けられた516名は, 寛解導入療法によってPR以上の効果を示した選ばれたMM患者と考えられる. PETHERMA trialもS9321同様, 寛解導入療法に反応した患者のみを対象として両群に割り付けた. ちなみに同trialは, CR割合は30%および11%とHDT群(MEL 200mg/m²)が有意に高かったが, S9321と同じくPFSおよびOSで延長効果がなかった.

2005~2006年に発表された3試験では, いずれもPFSおよびOSで延長効果がなかった²⁾⁴⁾⁵⁾. 生存者の追跡期間中央値を比較すると, IFM90およびMRC VIIが37か月および42か月であるのに対し, S9321, PETHERMA trial, Group Myeloma-Autograft trialは76か月, 56か月, 120か月と長期であった. 追跡期間の長短が影響を及ぼしている可能性もある.

MMに対するHDTが一般診療として受け入れられつつある昨今, S9321の結果は将来のHDTまたはSDTの試験デザインを考える上で重要な点を示唆している. まず, 著者らはHDTレジメンにTBIを組み込むべきではないという点を指摘している. 1991年のSWOG trialにおいて, hemibody irradiation (HBI)が非交叉耐性抗がん剤の併用療法よりも効果および毒性で劣ると報告されている(S8229/8230)⁶⁾. HBIとTBIを同一視することはできないが, S9321においてもTBI関連と考えられる肺毒性で致命的となっている患者が多いことを考慮するとTBIは不要であろう. 次にIFN療法の必要性について指摘している. 維持療法およびup-frontとしてのIFN投与はmeta-analysisでその有用性が示唆されているが⁷⁾⁸⁾, S9321では毒性によって投与を中止せざるを得なかった患者が多かったためか, IFNの有用性は認められなかった. MMに対して複数の有効な新規治療薬が登場していることもあり, 今後の臨床試験においてIFN療法を組み込むことは少なくなっていくものと考えられる.

国際的に普及しつつあるInternational Staging System⁹⁾に用いられる血清B2M値および血清アルブミン値については, S9321において, 血清B2M値(主に腫瘍量を反映)は単変量解析で独立した

予後因子となったが、血清アルブミン値(サイトカイン、とくにIL-6の活性を反映)は予後因子とはならなかった。IFM90, MRC VII, Group Myelome-Autographe trialにおいても血清B2M値が予後と関連することを示している。PCLI¹⁰⁾および13番染色体の欠失¹¹⁾¹²⁾は他の大規模試験で予後因子としての有用性が示されている。

経口薬の併用療法であるthalidomideおよびdexamethasone (TD療法)はMMに対する初回治療として注目すべき効果を示した¹³⁾¹⁴⁾。IFM94(タンデム自家移植)に関する最近の報告¹⁵⁾およびTD維持療法のpreliminary data¹⁶⁾を立証するために、SWOGではS0204として初回寛解導入療法およびMEL 200mg/m²を用いるタンデム自家移植後の維持療法としてのTD療法の有用性を検証中である。IFMおよびSWOGの試験結果が注目される。

S9321における55歳以下を対象としたTBI 12Gy + MEL 140mg/m²を前処置として用いるAllo-HSCTは、2年TRMが50%以上であったが、その後の生存曲線は平坦になり、治癒に至ったと考えられる。TRMの問題が改善されれば、HDTによってもほぼ治癒不可能なMMに対する有望な治療選択になる可能性がある。TRMを減らす試みとしてreduced-intensity conditioning regimenを用いたAllo-HSCTが高齢者でも安全に施行可能であることが報じられた¹⁷⁾¹⁸⁾。レジメンの工夫などによってAllo-HSCTの治療成績が改善される可能性がある。

おわりに

米国Intergroup trialであるS9321について他の大規模RCTと比較しながら概説し、私見を述べた。S9321などの結果をもってHDTを否定するのではなく、新規治療薬が続々と登場することを踏まえ、HDTにおける新規治療薬の役割と投与のタイミングを検討すべきであろう。また、HDT前のmaximum cytoreductionの必要性、明確に異なる予後をもつ分子学的には別個の疾患単位と考えられるMMに関するclinical outcomeの解釈についても検証すべきである。欧米のような大規模RCTを行うのは困難かもしれないが、日本国内においてもエビデンス構築のための努力を続ける必要があると考える。

文 献

- 1) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996 ; 335 : 91.
- 2) Femand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years : long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 9227.
- 3) Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1875.
- 4) Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy : long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005 ; 106 : 3755.
- 5) Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma : final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 929.
- 6) Salmon SE, Tesh D, Crowley J, et al. Chemotherapy is superior to sequential hemibody irradiation for remission consolidation in multiple myeloma : a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1575.
- 7) The Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma : an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. Br J Haematol 2001 ; 113 : 1020.
- 8) Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma : meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. Ann Oncol 2000 ; 11 : 1427.

- 9) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3412.
- 10) Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993 ; 81 : 3382.
- 11) Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, et al. Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma : early results of total therapy II. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 44.
- 12) Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001 ; 97 : 1566.
- 13) Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4319.
- 14) Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 ; 106 : 35.
- 15) Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2495.
- 16) Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma : First analysis of a prospective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02) [abstract]. *Blood* 2004 ; 104 : 155a.
- 17) Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1295.
- 18) Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003 ; 102 : 3447.

* * *

4. 悪性リンパ腫に対する同種移植

国立がんセンター中央病院血液内科・幹細胞移植科 金 成元

key words malignant lymphoma, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, myeloablative conditioning, nonmyeloablative conditioning, reduced-intensity conditioning, radioimmunotherapy

動 向

進行期あるいは再発非ホジキンリンパ腫 non-Hodgkin lymphoma (NHL) に対して根治が期待できる最も有力な治療法は依然として同種造血幹細胞移植である。中高年に多いNHLに対して、従来型の骨髄破壊的同種造血幹細胞移植を施行した場合、非再発死亡 non-relapse mortality (NRM) を高率に認めることから、近年、骨髄非破壊的あるいは移植前処置を軽減した同種造血幹細胞移植（ミニ移植）が世界的に広く施行され、短期間における有効性やNRMの減少が観察されていた。最近では、観察期間中央値30カ月以上の同種造血幹細胞移植、特にミニ移植の臨床研究結果が続々と報告されている。また、再発ホジキンリンパ腫 Hodgkin lymphoma (HL) に対する同種移植の成績も複数報告された。また、B細胞リンパ腫患者を対象としたradioimmunotherapyを移植前処置に組み込んだ同種移植の臨床試験成績が報告されるようになった。

A. 悪性リンパ腫（全般）に対するミニ移植

イタリアから再発悪性リンパ腫に対する同胞間

ミニ移植の多施設共同臨床第II相試験結果が報告された¹⁾。Corradiniらが用いた治療プロトコルは、移植前処置がthiotepa 10mg/kg, cyclophosphamide (Cy) 60mg/kg, fludarabine (Flud) 60mg/m²であり、移植片対宿主病 graft-versus-host disease (GVHD) 予防はcyclosporine (CSP) およびmethotrexate (MTX) であった。HLA1抗原不適合移植患者3名にはday-1にalemtuzumab 7.5mg/m²を追加した。症例登録期間は2001年3月から2006年9月までで、170名の登録があった。年齢中央値は51歳、診断から移植までの期間中央値は36カ月、化学療法レジメン数中央値は3、49%の患者に自家移植歴があった。登録されたindolent lymphoma 63名(37%)の内訳は、濾胞性リンパ腫follicular lymphoma (FL) が27名、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) が32名、リンパ形質細胞性リンパ腫 lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) とMALTリンパ腫が計4名であった。その他、aggressive lymphomaが61名(36%) (B細胞性31名, T細胞性23名, transformation 7名)、マンツル細胞リンパ腫 mantle cell lymphoma (MCL)

表1 悪性リンパ腫に対するミニ移植に関する臨床研究

著者 (発表年, 文献)	患者数	組織型/疾患タイプ	前処置レジメン	幹細胞ソース	観察期間 中央値
Corradini (2007) ¹⁾	170	Indolent, 63 Aggressive, 61 MCL, 14 HL, 32	Flud/Cy/thiotepa	PBSC, 138 BM, 32	33 カ月
Kusumi (2005) ²⁾	112	Indolent, 45 Aggressive, 58 Highly aggressive, 9	Flud-based, 95 LD-TBI, 6 Others, 11	PBSC, 86 BM, 20 CB, 6	24 カ月
Lowsky (2005) ³⁾	24	MCL, 9 Indolent, 7 Aggressive, 6 HL, 2	TLI 8 Gy/ATG	PBSC	16 カ月
Baron (2006) ⁴⁾	85	MCL, 14 Indolent, 12 Aggressive, 24 HL, 35	TBI 2 Gy ± Flud	PBSC > BM	27 カ月
Khouri (2005) ¹³⁾	78	FL, 47 DLBCL, 16 MCL, 15	Flud/Cy/HD-R	PBSC, 91% BM, 9%	34 カ月
Thomson (2005) ¹⁴⁾	121	FL, 50 HG-NHL, 50 MCL, 21	Flud/Mel/Campath	PBSC or BM	35 カ月
Khouri (2005) ⁶⁾	47	FL	Flud/Cy/HD-R	PBSC, 97% BM, 3%	34 カ月
Van Besien (2005) ¹⁵⁾	205	FL	MA, 120 RI, 85	(MA) PBSC, 65% (RI) PBSC, 92%	MA, 49 カ月 RI, 36 カ月
Avivi (2006) ¹⁶⁾	118	DLBCL	MA, 48% RI, 52%	PBSC, 70% BM, 30%	
Peggs (2005) ⁷⁾	49	HL	Flud/Mel/Campath	PBSC, 37 BM, 12	32 カ月
Thomson (2005) ¹⁷⁾	38	HL			
Devetten (2006) ⁸⁾	146	HL	RI, 65% non-MA, 35%		
Gopal (2006) ¹⁰⁾	14	MCL, 5 DLBCL, 4 FL, 3 SLL, 1 Hairy cell leukemia, 1	Zevalin/Flud/TBI 2 Gy	PBSC	6 カ月
Khouri (2006) ¹¹⁾	7	CLL/SLL, 3 FL, 2 DLBCL, 1 MCL, 1	Zevalin/Flud/Cy/HD-R		16 カ月

HG: high grade, LD: low dose, HD: high dose, MA: myeloablative, RI: reduced-intensity, RD: related donor, URD: unrelated donor

DFS/PFS	OS	急性GVHD II~IV度	慢性GVHD	TRM	再発/増悪
46% @3y	62% @3y	35%	52%	14% @3y	36%
57% @3y	59% @3y	49%	59%	25%	18%
55%	62%	4%	27%	13%	21%
(MCL) 57% @3y (Indolent) 56% @3y (Aggressive) 28% @3y (HL) 8% @3y	(MCL) 64% @3y (Indolent) 56% @3y (Aggressive) 31% @3y (HL) 35% @3y	(RD) 56% (URD) 65%	(RD) 48% (URD) 60%	(RD) 32% @3y (URD) 28% @3y	(MCL) 35% (Indolent) 0% (Aggressive) 35% (HL) 75%
		17%	51%	19% @3y	8%
(FL) 68% @4y (HG-NHL) 43% @4y (MCL) 43% @4y 84% @3y	(FL) 67% @4y (HG-NHL) 45% @4y (MCL) 83% @4y 84% @3y			(FL) 16% @4y (HG-NHL) 40% @4y (MCL) 11% @4y 6%	(FL) 24% (HG-NHL) 30% (MCL) 29% 5%
					(MA) 9% (RI) 21%
36% @2y	43% @2y	32%		29% @2y	35%
39% @4y	56% @4y	16%	14%	16% @2y	43%
	50% @5y				
20% @2y	38% @2y	61%	69%	33%	
50%	64%	50%		0 @day 100	29%
71%	71%			14%	14%

が14名 (8%), HLが32名 (19%)であった。移植時点における完全奏効 complete response (CR), 部分奏効 partial response (PR), 化学療法不応, 効果判定検査未施行の割合は, 25%, 45%, 29%, 1%であった。主な結果を表1に示す。また, 移植時点における原疾患の状態別および疾患タイプの全生存割合 overall survival (OS) を図1に示す。3年再発割合は, indolent 29%, aggressive 31%, MCL 35%, HL 81%と明らかにHLの再発割合が高かった ($p < 0.001$)。さらに3年再発割合について indolent lymphoma である FL と CLL/SLL を比較すると, 14%対46%と統計学的有意差を認めた ($p = 0.04$)。移植後CRを確認したFLあるいはCLL/SLL患者のうち, 微小残存病変 minimal residual disease (MRD) が測定可能な31名について検証した。MRD観察期間中央値25カ月で, 分子学的寛解はFL 15/16名, CLL/SLL 6/15名であった ($p = 0.002$)。分子学的寛解後の再発は認めなかった。多変量解析では, OSは化学療法感受性 (ハザード比 hazard ratio; HR = 3.6), HL (HR = 3.5), 急性GVHD (HR = 5.9) が, 無増悪生存割合はHL (HR = 4.2), 急性GVHD (HR = 3.1) が, それぞれ予後不良因子と

してあげられた。HL患者の成績は不良であるが, indolent および aggressive lymphoma 患者の成績は良好であることが前向き臨床試験で示されている。本試験の実実施計画書を確認できていないため, 臨床試験の質を正確に評価することは困難だが, 同種移植の多施設共同前向き臨床試験を登録症例数170名の規模で実施したことは, 研究グループとして評価に値する。

Kusumiらは, 悪性リンパ腫に対するミニ移植の成績を報告した²⁾。解析対象は, 1999年から2002年までの期間にミニ移植を受けた indolent lymphoma (FL, 辺縁帯B細胞リンパ腫, SLL, LPL, 皮膚T細胞リンパ腫) 45名, aggressive lymphoma [びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 末梢T細胞リンパ腫, 非特定 peripheral T-cell lymphoma (PTCL), unspecified, MCL, NK細胞リンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫 anaplastic large cell lymphoma (ALCL), 血管免疫芽球T細胞リンパ腫] 58名, highly aggressive lymphoma (リンパ芽球性リンパ腫 lymphoblastic lymphoma; LBL, 成人T細胞白血病/リンパ腫, Burkittリンパ腫) 9名の計112名であった。年齢

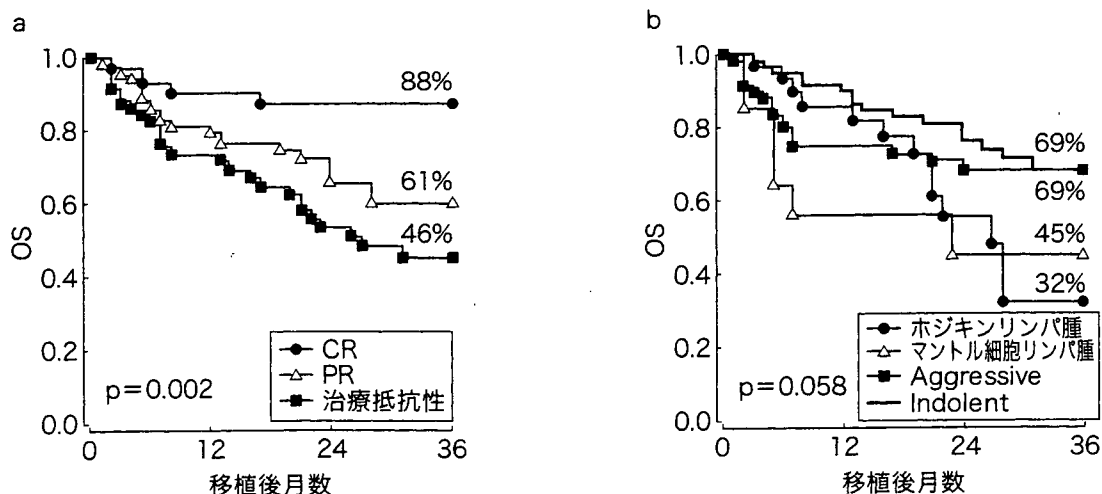


図1 悪性リンパ腫に対するミニ移植の全生存割合 (文献1より改変)

a: 移植時点における原疾患の状態別, b: 疾患タイプ別。

OS: overall survival, CR: complete response, PR: partial response

中央値49歳, 化学療法レジメン数中央値4であり, 自家移植後再発36%, 放射線治療後32%, 移植時化学療法感受性なしの患者が38%を占めた. 主な結果を表1に示す. 疾患タイプ別のOSを図2に示す. 多変量解析にてPFSの不良因子はPS 2~4, 診断から移植までの期間が1年以内, MTXを含まないGVHD予防, aggressive lymphomaであり, 再発/増悪の不良因子は放射線照射歴, 移植時中枢神経浸潤, 0~I度の急性GVHDであった. 悪性リンパ腫に対するミニ移植の後方視的臨床研究としては国内最大規模の本研究について, 悪性リンパ腫に対するミニ移植は治療関連死亡 therapy-related mortality (TRM) を減らし, GVHD発症が移植片対リンパ腫 graft-versus-lymphoma effect (GVL) 効果を誘導するかも知れないと結論づけている.

Stanford 大学から, リンパ系悪性腫瘍および急性白血病に対する全身リンパ節照射 total lymphoid irradiation (TLI) 800 cGy/10 Frおよび抗胸腺細胞グロブリン antithymocyte globulin (ATG) を前処置としたHLA適合血縁あるいは非血縁者間骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植の成績が報告された³⁾. Lowsky, Takahashiらが用いた移植

前処置は, TLI 80 cGyを day -11~-7, day -4~-0に施行し, ATG製剤であるThymoglobulin® 1.5mg/kg/dayを day -11~-7に投与するというレジメンであった. ドナーは血縁13名, 非血縁11名であり, リンパ系悪性腫瘍24名の内訳は, MCL 9名, DLBCL 5名, CLLまたは前リンパ球性白血病5名, FL 2名, HL 2名, PTCL 1名であった. 移植時点におけるCR, PR, 腫瘍増悪の割合は, 17%, 75%, 8%であった. 主な結果を表1に示す. 特筆すべきは, 非血縁者移植が46%を占めているにもかかわらず, 過去のミニ移植の臨床研究の中で, II~IV度の急性GVHDの発症頻度が最も低い点である. ATG併用レジメンの場合, GVHDの発症頻度が低下するのは周知の事実だが, 通常の欧米人に用いられるATG投与量より総量として少なくとも, TLIの併用によりGVHD発症頻度を著しく抑えられた. ここまでGVHDを抑制するとGVL効果の減弱が気になるところであるが, 短期的には良好な成績を示している. より多くの対象患者による長期観察の結果が待たれる.

Fred Hutchinsonがん研究センターのBaronらは, 骨髄破壊的造血幹細胞移植後に再発した患者147名に対するミニ移植の成績を報告した⁴⁾.

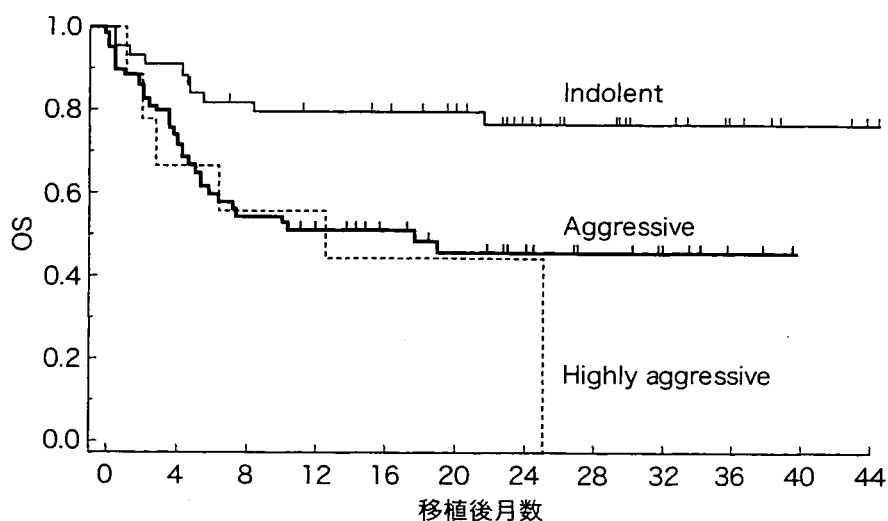


図2 悪性リンパ腫に対するミニ移植の全生存割合 (文献2より改変)

原疾患は悪性リンパ腫85名, 白血病/骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患40名, 多発性骨髄腫22名であった。初回移植の内訳は自家135名, 同種10名, 同系2名, 再移植の内訳はHLA適合血縁者間62名, 非血縁者間85名であり, 再移植の前処置は全身放射線照射 total body irradiation (TBI) 2 Gy + Flud 136名, TBI 2 Gy単独11名であった。主な結果を表1に示す。再発・再燃の割合はNHLが最も低く, HLおよび多発性骨髄腫が最も高かった。ミニ移植時CR/PRおよびミニ移植後の慢性GVHD発症は, 再発・再燃のリスクが低かった。OSの予後良好因子は, ミニ移植時CR/PR, comorbidityがないこと, ミニ移植後急性GVHD発症がないことであった。再移植の成績は疾患別ではNHLで特に良好であり, 再移植としての非血縁者間移植の成績は血縁者間移植と同等であった。非血縁群はドナーコーディネーター期間を待てるだけの病勢であったことを加味する必要があるが, 非常に良好な成績といえる。

B. 悪性リンパ腫 (全般) に対する骨髄破壊的同種移植

筆者らは, NHLに対する骨髄破壊的同種移植の多施設共同後方視的臨床研究の結果を報告した⁵⁾。解析対象は, 1990年から2001年までの期間に骨髄破壊的同種移植を受けたindolent lymphoma (FL 37名, MALTリンパ腫1名) 38名, aggressive lymphoma (DLBCL 44名, PTCL, unspecified 22名, 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型19名, ALCL 7名, MCL 5名, 他) 111名, LBL 84名, 計233名であった。年齢中央値は31歳, 化学療法レジメン数中央値は3, 17%の患者に自家移植歴があり, 移植時CRは39%であった。HLA適合血縁者間移植は154名 (66%), 非血縁者間移植は60名 (26%) であり, TBIを含むレジメンは193名 (83%), 非TBIレジメンは40名 (17%) であった。主な結果を表2に示す。TRMは98名 (42%) で, その68%はGVHD関連であった。疾患タイプ別のOSを図3に示す。多変量解析にて, TRMの不

表2 悪性リンパ腫に対する骨髄破壊的同種造血幹細胞移植に関する臨床研究

著者 (発表年, 文献)	患者数	組織型/疾患タイプ	前処置レジメン
Kim (2006) ⁵⁾	233	Indolent, 38 Aggressive, 111 LBL, 84	TBI-containing, 193 Non-TBI, 40
Law (2006) ¹⁸⁾	31	Low grade, 2 Intermediate, 26 High grade, 3	BCNU/VP-16/CY
Aksentijevich (2006) ¹⁹⁾	45	DLBCL	Bu/Cy, 17 Cy/TBI, 22 Bu/Cy/VP-16, 6
Feyler (2007) ²⁰⁾	18	PTCL-NOS, 9 T-cell leukemia/lymphoma, 5 ALCL, 3 Cutaneous TCL, 1	TBI-containing, 6 Non-TBI ± Campath, 12
Wulf (2005) ²¹⁾	10	PTCL, unspecified, 7 AILT, 2 T-PLL, 1	Flud/Bu/CY

(+): 移植時化学療法感受性あり, (-): 移植時化学療法感受性なし

良因子は化学療法抵抗性, 自家移植歴, 慢性GVHDであり, OSの不良因子は化学療法抵抗性, 自家移植歴, 放射線治療歴であった. NHLに対する骨髄破壊的同種移植は効果的な治療法であることが示されたが, ミニ移植の導入, GVHD予防の強化, B細胞リンパ腫に対するrituximab (R) やradioimmunoconjugateの併用などによって, TRMや再発を減らす必要があると考える.

C. 濾胞性リンパ腫に対するミニ移植

MD Andersonがんセンター (MDACC) のKhouriらは, 化学療法感受性のある再発FLに対する大量Rを併用した自家移植およびミニ移植の成績を報告した⁶⁾. 自家移植群21名はCy/TBI/大量R (8名) あるいはBCNU/VP-16/cytarabine/melphalan (BEAM) /大量R (13名) を, ミニ移植群47名はFlud/Cy/大量Rをそれぞれ受けた. 大量Rの投与スケジュールは, 移植前 (自家移植の場合, 採取のための救済化学療法開始前日および

day 7) の2回投与 (初回は375mg/m², 2回目は1000mg/m²) と移植後の2回投与 (day 1および8に1000mg/m²/回) であった. HLA適合同胞がいなければ自家移植, いればミニ移植を選択した. 両群とも年齢中央値53歳など患者背景に差はなかったが, 同種移植群は第2再発期以降の割合と化学療法レジメン数4以上の割合が高く, 自家移植後再発患者が17%含まれていた. 自家移植およびミニ移植の3年OS, 3年無病生存割合disease-free survival (DFS), 再発/増悪割合は, 84%対84%, 84%対85%, 5%対3%であった. 死因は, 自家移植では二次性白血病2名, ウイルス脳炎1名であったが, ミニ移植では急性GVHD 2名, 慢性GVHD 2名, 不明1名であった. 大量Rを併用したミニ移植は自家移植と同等の安全性と有効性が確認されたが, さらに長期のOS, PFS, PDの成績についても注目したい. ランダム化臨床試験の実施が望まれる.

幹細胞ソース	観察期間 中央値	DFS/PFS	OS	急性GVHD II~IV度	慢性 GVHD	TRM	再発/ 増悪
BM, 159 PBSC, 70 Others, 4	31カ月	36% @5y	39% @5y	39%	48%	42%	21%
PBSC, 27 BM, 4	11.5カ月	44%@5y	47% @5y	29%	39%	31%	29%
BM, T細胞除去	51カ月	(+) 53% @3y (-) 6% @3y	(+) 52% @3y (-) 12% @3y	38% (I~IV)	24%	51%	(+) 30% (-) 75%
PBSC or BM	57カ月	33% @3y	39% @3y	33%	17%	39%	28%
PBSC	7カ月			40%	50%	30%	20%

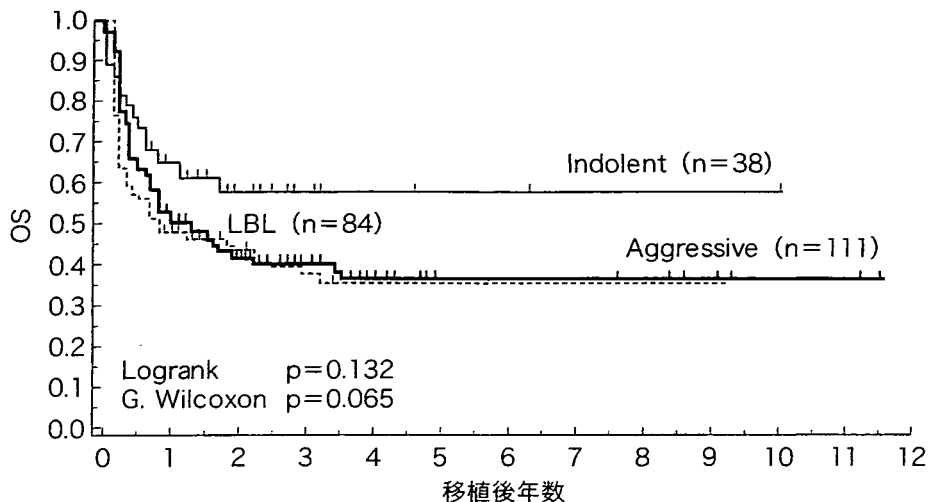


図3 悪性リンパ腫に対する骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の全生存割合
 LBL: lymphoblastic lymphoma (文献5より改変)

D. ホジキンリンパ腫に対するミニ移植

英国のPeggsらは、再発HL49名に対するミニ移植の成績を報告した⁷⁾。前処置はFlud/Mel 140mg/m²/Alemtuzumab, GVHD予防はCSPであった。ドナーは血縁31名と非血縁18名であった。自家移植後に再発・再燃した患者が90%を占め、移植時の原疾患の状態はCRまたはCRu 16%, PR 51%, 不応31%, 効果判定未施行2%であった。年齢中央値32歳, レジメン数中央値5, 診断から同種移植までの期間中央値4.8年, 自家移植から同種移植までの期間中央値2.3年であった。ドナーリンパ球輸注 donor lymphocyte infusion (DLI) 未施行の時点でのII~IV度の急性GVHD発症頻度は16%, 慢性GVHDは14%であった。移植後3カ月以降に残存あるいは増悪した病変を有する16名に対してDLIを施行したところ, DLI後の奏効9名(56%) (CR8名, PR1名), 急性GVHD 6名(38%), 慢性GVHD 5名であった。2年NRM 16% (血縁7%, 非血縁34%, p=0.0206)。過去のHLに対する骨髄破壊的同種移植のNRMよりも明らかに低かった。II~IV度の

急性GVHDまたは全身型慢性GVHDを発症した患者は, 0~I度の急性GVHDまたは限局型慢性GVHDを発症した患者と比べて再発が少ない傾向があった(20%対50%, p=0.3263)。4年OS 56% (血縁62%, 非血縁45%), current PFS 39% (血縁42%, 非血縁34%)。移植時のdisease statusごとのOSは移植時CRまたはCRu 100%, PR 51%, 不応36% (p=0.0398), 移植時の原疾患の状態ごとのcurrent PFSは移植時CRまたはCRu 83%, PR 34%, 不応22% (p=0.0389)であった。Peggsらは, 血縁者間移植ではNRMのリスクが低いので, [¹⁸F] FDG-PET/CTも導入した上で, より早期に同種移植を試みることを提案している。

CIBMTR からHL 146名に対するHLA適合非血縁者間ミニ移植の成績が報告された⁸⁾。レジメン数中央値3, 自家移植後89%, 化学療法感受性なし51%のHL患者に対し, reduced-intensity conditioning (65%)あるいはnonmyeloablative conditioning (35%)を用いた。主な結果を表1に示す。節外病変およびKarnofsky performance status < 90%がTRMのリスク因子であった。移植前処置の強度とTRM, 再発, PFS, OS, 死亡

との関連はなく、化学療法感受性と再発との関連もなかった。著者のDevettenらは、高リスクHLであることを考慮すると、本研究のTRMは許容範囲内であり、移植後2年以降の再発がほとんどないことは重要な知見としている。

E. Radioimmunotherapyを併用したミニ移植

B細胞リンパ腫に対するキメラ型抗CD20抗体rituximabの臨床的有用性は確立されている。加えて、抗CD20 radioimmunoconjugateに関する研究も精力的に進められてきた。radioimmunoconjugateは非標識抗体を上回る抗腫瘍効果を有し、今後の発展が大いに期待される分野である。自家移植や同種移植の前処置としてradioimmunoconjugateを用いた報告も出始めている⁹⁾。

シアトルからミニ移植における⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetanの臨床第II相試験の成績が報告された¹⁰⁾。前処置レジメンは、Zevalin 0.4mCi/kg (day -14), Flud 30mg/m² (day -7~-5), TBI 2Gy (day 0)であった。ドナーはHLA適合の血縁8名と非血縁6名であった。患者背景は、年齢中央値57歳、レジメン数中央値6、自家移植歴36%、化学療法感受性なし100%、LDH高値36%、ベースラインと比べた血球減少57%、25%以上の骨髄浸潤36%であった。主な結果を表1に示す。生着不全はなく、全例においてday 28時点におけるCD3/CD33キメリズム80%以上ドナータイプを達成し、day 100時点におけるNRMもなかった。III度の急性GVHD発症はなく、II度の急性GVHD発症が7名であった。1カ月時点におけるCRは1名、PRは6名、不変は3名であった。原疾患の増悪による死亡は3名、day 100以降のGVHD+感染症による死亡は2名であった。

MDACCからも同様の試験について報告があっ

た¹¹⁾。B細胞リンパ腫患者7名に対し、day-14にZevalin 0.2~0.3 mCi/kgを投与した上で、MDACCが従来から施行しているFlud/Cy/大量Rによるミニ移植が実施された。患者背景は、年齢中央値56歳、CR 1名、PR 5名、化学療法不応1名であった。主な結果を表1に示す。生着不全はなく、早期死亡は2名（原疾患の増悪1名、感染症+GVHD 1名）であった。

その他、MALTリンパ腫からDLBCLへの移行を認めた患者およびMCLの患者に対する同様の試みについて、ドイツのグループから報告されている¹²⁾。

米国FDAでは⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y-Zevalin®) および¹³¹I-tositumomab (¹³¹I-Bexxar®) がすでに承認されており、日本でも⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetanの承認取得が目前である。日本においても、radioimmunoconjugateを前処置とした自家移植や同種移植の安全性と有効性を検証する臨床試験が計画・実施されることが望まれる。

むすび

非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の最近の報告をいくつか紹介した。悪性リンパ腫に対する同種移植の研究は、後方視的臨床研究が大多数を占めており、第II相および第III相前向き臨床試験の報告が極端に少ない。Selection biasを極力排除し、同種移植の至適なタイミングを明らかにする目的で、初期治療あるいは救済化学療法の時点から治療レジメンを規定した、包括的な同種移植の前向き臨床試験が実施されることが望まれる。そのためには、化学療法や抗体療法を専門とする血液内科医、悪性リンパ腫のエキスパートとの連携が不可欠である。また、欧米における一部の臨床試験や厚生科学研究岡村班における成人T細胞白血病/リンパ腫に対するミニ移植臨床試験のように、今後の

臨床試験は疾患タイプあるいは病理組織型ごとに計画されるべきであろう。加えて、移植前処置レジメンやGVHD予防法のみならず、再発時の治療法、再発の高リスク患者に対する移植後補助療法、 $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CTを用いた評価法についても、臨床試験によって検証すべきである。

文献

- 1) Corradini P, Doderio A, Farina L, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia*. 2007; 21: 2316-23.
- 2) Kusumi E, Kami M, Kanda Y, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 205-13.
- 3) Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1321-31.
- 4) Baron F, Storb R, Storer BE, et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4150-7.
- 5) Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*. 2006; 108: 382-9.
- 6) Khouri IF, Saliba RM, Hosing CM, et al. Autologous stem cell (AUTO) vs non-myeloablative allogeneic transplantation (NMT) after high-dose rituximab (HDR) -containing conditioning regimens for relapsed chemosensitive follicular lymphoma (FL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106: 48.
- 7) Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005; 365: 1934-41.
- 8) Devetten MP, Hari P, Carerras J, et al. Unrelated donor nonmyeloablative/reduced intensity (NST/RIC) hematopoietic stem cell transplantation (HCT) for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma (HL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108: 601.
- 9) Gopal AK, Rajendran JG, Gooley TA, et al. High-dose $[^{131}\text{I}]$ tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adults $>$ or $=$ 60 years old with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1396-402.
- 10) Gopal AK, Rajendran JG, Pagel JM, et al. A phase II trial of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan-based reduced intensity allogeneic peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation for relapsed $\text{CD}20^+$ B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108: 316.
- 11) Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Efficacy and safety of yttrium 90 (^{90}Y) ibritumomab tiuxetan in autologous and nonmyeloablative stem cell transplantation (NST) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108: 315.
- 12) Fietz T, Uharek L, Gentilini C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following conditioning with ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 59-63.
- 13) Khouri IF, Saliba RM, Lee MS, et al. Longer follow-up confirms a low relapse rate after non-myeloablative allogeneic transplantation (NMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including patients with PET or gallium-avid disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106: 44.
- 14) Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. Reduced intensity allogeneic transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: extended follow-up of an alemtuzumab-containing regimen. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106: 401.
- 15) Van Besien K, Carreras J, Zhang MJ, et al. Reduced intensity vs myeloablative conditioning for HLA matched sibling transplantation in follicular lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106: 656.
- 16) Avivi I, Canals C, Taghipour G, et al. Matched unrelated donor stem cell transplantation for

- patients with diffuse large cell B cell lymphoma: a retrospective analysis of 118 patients registered through the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006; 108: 602.
- 17) Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, et al. Improved outcome following reduced intensity allogeneic transplantation in Hodgkin's lymphoma relapsing post-autologous transplantation. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005; 106: 657.
- 18) Law L, Horning S, Wong R, et al. High-dose carmustine, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 703-11.
- 19) Aksentijevich I, Jones R, Ambinder R, et al. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 965-72.
- 20) Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40: 443-50.
- 21) Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 271-3.