

11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

表 16 高齢者 AML における予後因子 (英国 MRC)

因子	寛解率	無再発生存	全生存
染色体核型	2×10^{-14}	3×10^{-3}	8×10^{-11}
白血球数	4×10^{-6}	5×10^{-4}	6×10^{-13}
年齢	2×10^{-6}	有意差なし	1×10^{-4}
二次性 AML	5×10^{-7}	8×10^{-3}	1×10^{-6}
PS	3×10^{-4}	有意差なし	2×10^{-6}
FAB 分類 M 3 病型	2×10^{-4}	3×10^{-7}	有意差なし

それぞれの p 値を示す。

(Blood 98 : 1302-1311, 2001 より引用)

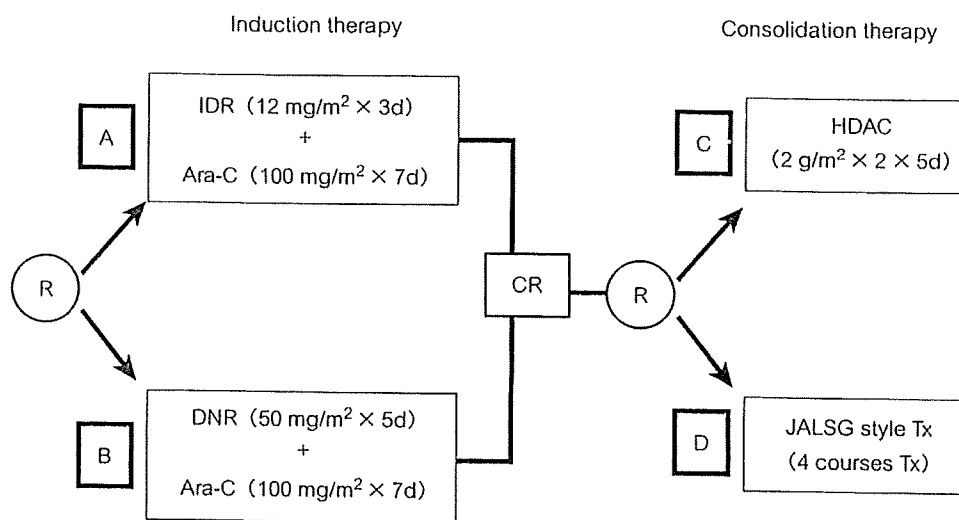


図 7 AML201 の概要

AML201 試験では寛解導入療法を A 群と B 群に無作為に割り付けし、寛解導入療法における IDR と DNR の効果を比較した。さらに、寛解例を C 群と D 群に割り付け、寛解後療法における HDAC と JALSG スタイルの治療法を比較した。

IDR : イダルビシン, Ara-C : シタラビン, DNR : ダウノルビシン, HDAC : 高用量 Ara-C

を行い比較した^{27, 28)}。寛解導入療法に用いるアントラサイクリン系薬剤として IDR $12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ 日}$ (IDR 総量 36 mg/m^2 , A 群)と増量 DNR $50 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ 日}$ (DNR 総量 250 mg/m^2 , B 群)を無作為に割り付け、通常量 Ara-C ($100 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ 日}$ 持続投与, Ara-C 総量 700 mg/m^2)との併用療法を行った。1 コースの治療で寛解に入らないときにはもう一度同じ治療を繰り返し、2 コースまでの結果を持って寛解率を比較した。

図 7 に AML201 の概要を示す。2001 年 12 月から

2005 年 12 月までに APL を除く AML 症例が総計 1,064 例登録され、1,057 例が評価可能例であった。患者の年齢中央値は 47 歳 (15 ~ 64 歳)で、A 群に 532 例、B 群に 525 例が割り付けられた。両群間で患者年齢、白血球数、FAB 病型、など背景因子には認めなかった。寛解率は A 群において 78.2% (95%CI, 74.7 ~ 81.7%), B 群において 77.5% (95%CI, 73.9 ~ 81.1%)であり、両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.79$)。観察期間中央値 48 カ月の長期成績への影響では、A 群の 5 年 OS は

47.6% (95% CI, 42.8 ~ 52.4%), B 群では 48% (95% CI, 43.3 ~ 52.8%) とここにも有意差はなく ($p = 0.54$), 寛解例の 5 年無再発生存 (relapse-free survival: RFS) においても A 群 40.6% (95% CI, 35.6 ~ 45.6%), B 群 40.7% (95% CI, 35.4 ~ 45.4%) とここにも有意差はなく ($p = 0.97$), 全体として A, B 群間で長期予後に差はないと考えられた。

これまでの様々な検討により, 一旦寛解にいたっても地固め療法が実施されなければ, ほとんどの例で再発することが知られている。寛解後治療の重要性は以前より認識され, どのような寛解後療法が最も適するののかについても様々なトライアルが実施されてきた。そうして, 十分な強度を持った地固め療法の必要性が明らかになっている。代表的な臨床試験として, 寛解到達例を対象に寛解後療法に用いる Ara-C の量 (3 g/m^2 , 400 mg/m^2 , 100 mg/m^2) を比較したものがあ ³⁰⁾。この 3 群間で, DFS に明らかな差をみたというもので, それぞれの 4 年 DFS は 39%, 25%, 21% と, 大量療法を実施したグループで有意に改善していた。同様の検討は他のグループでもなされており ³⁰⁾, 強度のある地固め療法を支持する結果が得られている。

地固め療法においては, 大量 Ara-C 療法が最も強力な化学療法の 1 つと考えられているが, JALSG では Ara-C とアントラサイクリン系の薬剤を組み合わせた地固め療法であっても十分量が投与されれば一定の DFS が得られることを示してきた。AML201 プロトコールにおける寛解後療法では, HDAC (high-dose Ara-C: 高用量 Ara-C) (C 群) と JALSG スタイル (D 群) を, 寛解症例を無作為割り付けして比較した ^{31, 32)}。C 群の HDAC の投与量は $2 \text{ g/m}^2 \times 2$ (12 時間おき) / 日 $\times 5$ 日で, アントラサイクリン薬剤の併用は行わなかった。D 群の JALSG スタイルの地固め療法は AML97 プロトコールで実施された A 群 (アントラサイクリン系薬剤 + 通常量 Ara-C, 4 コースで終了) を採用した。寛解到達 825 例のうち 781 例が無作為割り付けを受け, C 群 389 例, D 群 392 例がそれぞれの治療を受けた。それぞれの 5 年 OS は, C 群 57.8%, D 群

55.9% で有意差は認められなかった ($p = 0.96$)。5 年の RFS は C 群, D 群それぞれ 42.7%, 38.9% であり, ここにも差は認められなかった ($p = 0.73$)。サブグループ解析として JALSG スコアによる予後グループごとの成績を比較しても, C 群, D 群に明らかな差は認められなかった。諸外国より HDAC が最も有効と報告されている CBF (core binding factor) leukemia, すなわち $t(8; 21) / inv(16)$ を持つ例 (218 例) ¹⁰⁾ に限って比較すると 5 年 OS は, C 群 75.0%, D 群 65.8% で有意差は認められなかった ($p = 0.17$)。一方, このグループでは 5 年の RFS は C 群 56.5%, D 群は 38.7% であり, これは有意な差を認めた ($p = 0.05$)。

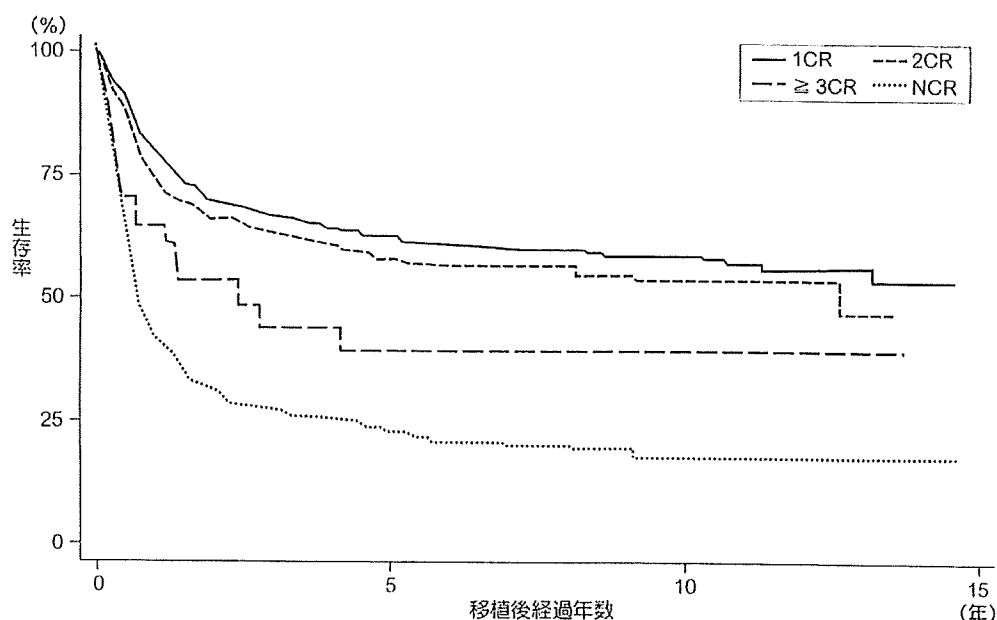
比較的強力な地固め療法後に, 引き続いて実施される外来化学療法を想定したいわゆる「維持療法」については, その有用性に対して 2 つの意見がある。長期間の維持療法を実施する方が予後を改善できるという意見と, 十分な地固め療法がなされれば維持療法は必ずしも必要ないというものである。前者の意見を代表するのは, German AML cooperative group のランダム化試験である ^{33, 34)}。寛解後に 1 コースの地固めを実施し, そのまま経過観察する群と維持療法を 4 コース実施する群との比較では, RFS に有意な差がみられている (中央値 13 カ月 vs 8 カ月)。このグループはその後維持療法の有用性を示す結果を出している。寛解後に 2 コースの地固め療法 + 維持療法を受けるグループと, 3 コースの地固め療法を受けるグループ間で RFS に差が出たとするものである。しかしながら本研究では, 両群間に OS の差はみられていない。

JALSG では, AML97 トライアルにおいて 4 コースの強化された地固め療法のためのグループと, 従来の 3 コースの地固め療法 + 6 コースの維持療法のグループを比較した。ここでも, 両群間に DFS, OS ともに差を認めていない ³⁴⁾。世界的には治療期間の短縮を狙って, 地固め療法を強化し維持療法を行わない治療形体がとられている。

2. 造血幹細胞移植

AML 治療戦略における造血幹細胞移植 (hemato-

11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)



対象症例	症例数	移植後 1年			移植後 5年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察症例数
① 1CR	741	79.0%	75.8 ~ 81.8%	547	62.3%	58.4 ~ 66.0%	287
② 2CR	276	72.7%	67.0 ~ 77.6%	192	58.2%	51.6 ~ 64.1%	103
③ ≥3CR	32	64.5%	45.2 ~ 78.5%	20	38.8%	20.2 ~ 57.1%	9
④ NCR	469	40.8%	36.2 ~ 45.2%	178	22.6%	18.4 ~ 27.0%	55

図8 成人AMLに対する血縁者間同種造血幹細胞移植の成績

同種造血幹細胞移植は、化学療法後の再発例に対しても一定の治療効果が得られる。

(文献35より引用)

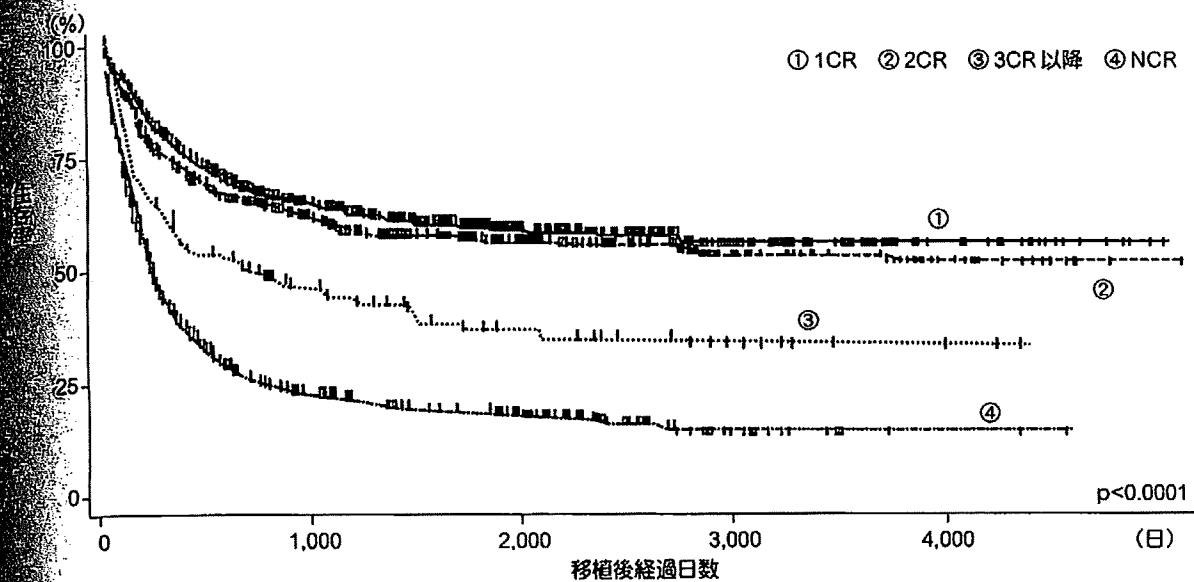
poietic stem cell transplantation : HSC T) の位置づけは、①再発・難治例に対するサルベージ療法としての移植と②第一寛解期の寛解後療法としての移植とに分けて考える必要がある。

1 サルベージ療法としての移植

化学療法難反応例、あるいは一旦寛解に到ったものの再発をきたした例では、一般にその後化学療法で治癒を得ることは困難と考えられている。殊に一度も寛解を得られない症例や、寛解から再発までの期間が短期間(1年未満)の症例では、化学療法反応性は悪い。一方で、こうした例に対して同種造血幹細胞移植(allogeneic HSC T)が実施されると、一定の割合で長期生存例が得られる。日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書によると、第二寛解期の血縁者間同種骨髄移植で5年OSが58%と報告されている。第三寛解期、非寛解期においてもそ

れぞれ39%、23%の5年OSが得られており(図8)、化学療法のみでは達成困難な治療成績が得られている³³⁾。再発後の患者を対象としたallo-HSC Tと化学療法の前方向無作為化比較試験の実施は極めて困難でもあり、こうした観察結果よりサルベージ療法としてallo-HSC Tが実施されれば、一定の治療効果が得られることは明らかとみなされている。これは、幹細胞源が血縁者間同種末梢血幹細胞、非血縁骨髄(骨髄バンクを介した同種骨髄移植)であっても同様の傾向で、国内では実地医療として、可能であればallo-HSC Tを実施する方向で治療が検討されている。図9に、日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の移植病期別生存率を示す。

最近、成人においても症例が大きく増えている臍帯血移植でも、やはりサルベージとして実施されると一定の長期生存をもたらすことができる。国内の



群	症例数	死亡数	3年生存率	5年生存率
1CR	670	260	62 ± 4%	57 ± 4%
2CR	513	216	58 ± 5%	54 ± 5%
3CR以降	123	74	42 ± 9%	35 ± 10%
NCR	732	570	20 ± 3%	17 ± 3%

図9 AMLに対する非血縁者間同種骨髄移植の成績

非血縁ドナーでも血縁者と同等の移植成績が得られている。

(日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書(2007年度集計))

急性骨髄性白血病(M2、M3を除く)

骨髄バンク、臍帯血バンクネットワークの解析では両者の成績に差はみられていない³⁶⁾。

② 第一寛解期の allo-HSCT

寛解後療法として化学療法、自家造血幹細胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation: auto-HSCT), allo-HSCT のいずれが最も優れているかについては、HLA 一致同胞の有無を利用した前方向無作為化比較大規模臨床試験が4つのグループによって実施されている。その結果、どの試験においても OS における allo-HSCT の優位性は示されなかった (表 17)。抗腫瘍効果 (再発予防効果) としてみると、この3者の中で allo-HSCT が最も優れているが、それが生存率の向上に反映されていない。その理由として、移植関連有害事象が高いこと、allo-HSCT に割り付けられた群での移植実施率が必ずしも高くないこと (解析は intention-to-

treat), 化学療法群の患者において再発後に移植を受け予後が改善している、等が挙げられている。

近年 AML の多様性が明らかとなり、染色体を中心とした予後因子解析が進んだ。そうして、多様性の大きな AML 全体に同一の治療戦略を適応することは、必ずしも正しくないという考えが出てきた。前述の化学療法と自家・同種移植の比較試験ではすべての AML を同一条件で扱っており、化学療法予後良好群患者に対しても第一寛解期の allo-HSCT を実施していた。

こうした反省に立って、リスク別の患者集団を設定し、化学療法、自家移植、同種移植を比較した試験成績が SWOG/ECOG から発表された (表 18)。しかしながら、各群の症例数が少ない、予後良好群における化学療法の成績が著しく低い等の問題点が指摘されており、さらに多数例での検討を求められて

11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

表 17 AML 第一寛解期における化学療法と造血幹細胞移植の比較

治療グループ	治療法	症例数	再発率 (%)	全生存率 (%)
英国 MRC (55 歳以下)	化学療法	191	53	45
	自家骨髄移植	190	35	57
	同種骨髄移植	378	19	55
EORTC + GIMEMA (45 歳以下) **	化学療法	126	57	46
	自家骨髄移植	128	40	56
	同種骨髄移植	168	24	59
USA (55 歳以下)	化学療法	117	61	52
	自家骨髄移植	116	48	43
	同種骨髄移植	113	29	46
GOELAM (50 歳以下)	化学療法	78	55	55
	自家骨髄移植	86	45	50
	同種骨髄移植	88	28	53

*全生存率に統計学的有意差を認める

**一部では 59 歳まで

表 18 染色体リスク別の寛解後療法の比較 (SWOG/ECOG)

染色体グループ	寛解後療法	患者数	5 年生存率 (%)
良好群	同種骨髄移植	19	63
	自家骨髄移植	26	71
	化学療法	22	35
中間群	同種骨髄移植	47	52
	自家骨髄移植	37	36
	化学療法	44	55
不良群	同種骨髄移植	18	44
	自家骨髄移植	20	17
	化学療法	20	17

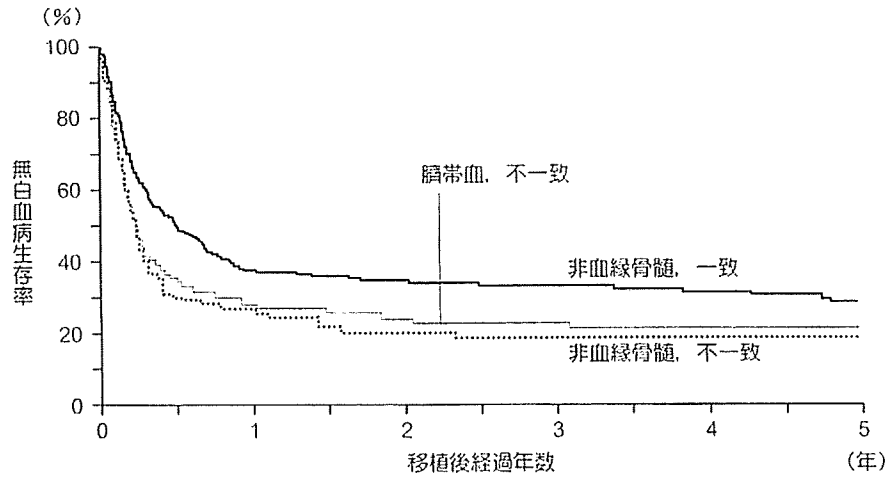
(Slovak ML. et al. Blood 96 : 4075-4083, 2000 より引用)

いる。また、こうした層別化には染色体核型が用いられているが、全体の約 40% を占める正常核型症例に対してはいわゆる「中間群」に分類されることになってしまう。このため、正常核型例をさらに層別化する因子が求められており、*FLT3* 遺伝子異常はその有力な候補である。JALSG AML97 トライアルにおいても同様の結果が示されており³⁷⁾、さらに最近実施されたメタ解析では、中間群では特に若年齢において第一寛解期での allo-HSCT の有用性が示されている³⁸⁾。

3 新たな移植法

(1) ミニ移植

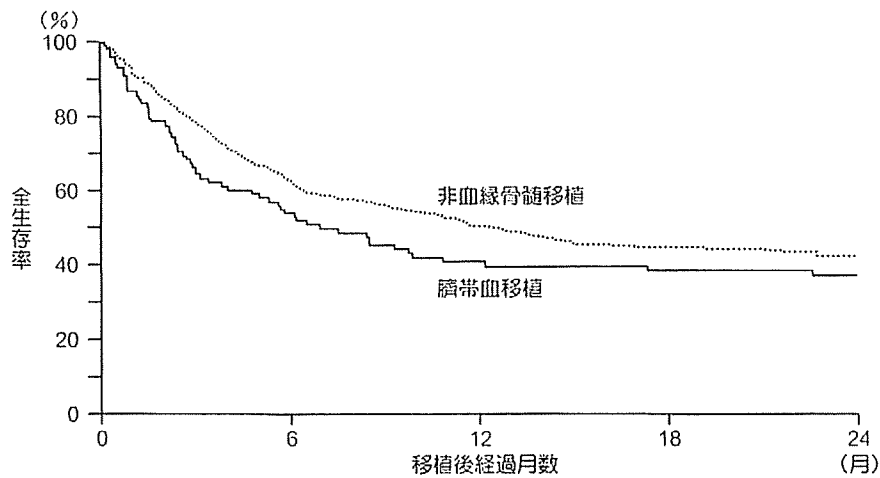
標準的な allo-HSCT では、宿主に残存する腫瘍細胞を根絶しドナー細胞の拒絶を予防する目的で、移植前処置として大量化学療法・全身放射線照射が実施される。しかし、同種移植における抗腫瘍効果には、前処置に加えて同種免疫反応 (graft-versus-leukemia : GVL) の関与が大きいことが明らかになり、前処置ではなく、この免疫反応による抗腫瘍効果を目的とした同種移植法が開発されてきた。すな



No, at Risk						
非血縁骨髄, HLA 一致	367	138	120	99	60	42
非血縁骨髄, HLA 不一致	83	23	16	14	8	5
臍帯血, HLA 不一致	150	38	28	24	12	5

図 10 成人における HLA 不一致臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植 (HLA 一致および一座不一致) の比較

臍帯血移植のほとんどは HLA 不一致で実施されている。MDS を含む白血病を対象とした非血縁者間骨髄移植との比較では、臍帯血移植は HLA 一座不一致非血縁者間骨髄移植と同等の無白血病生存率であった。(文献 41 より引用)



No, at Risk					
非血縁骨髄移植	584	324	224	178	148
臍帯血移植	98	51	35	28	21

図 11 成人における臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植の比較

成人急性白血病のみを対象とした別の研究では、臍帯血移植と HLA 一致非血縁者間骨髄移植の全生存率に有意差は認められていない。(文献 42 より引用)

11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

わち、前処置の骨髄破壊的な殺細胞強度を低下させ、前処置関連有害事象の減少を狙いつつ、しかし移植が成立する程度の免疫抑制効果を持つ前処置を実施し、その後ドナー細胞を移植するものである。骨髄非破壊的移植 (non-myeloablative stem cell transplantation : NST), 毒性を軽減した造血幹細胞移植 (reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation : RIST) 等が含まれ、まとめてミニ移植の名称が用いられる。実際には、どの程度の殺細胞効果と免疫抑制効果を持たせるかによって前処置方法は様々であるが、免疫反応を通じた抗腫瘍効果に同種移植の目標をおいている点で共通している。

この移植法では、前処置関連毒性の軽減、晚期障害の軽減、高齢者・臓器機能障害例への適応拡大等が期待されている反面、治療強度が低下しているための再発の増加が危惧されている。

AML に対する成績では、単施設からの報告がみられる³⁹⁾。高齢者、あるいは臓器障害を抱えた患者に対する移植であるが、一定の成績がみられている。なかでもドイツからの報告⁴⁰⁾では、非寛解例が多数含まれているにもかかわらず1年DFS61%であり今後、適応が定まってくればその成果が期待される治療法である。

(2) 臍帯血移植

臍帯血は骨髄、末梢血幹細胞に続く新たな造血幹細胞源として注目されている。同種移植においてはドナーへの負担・危険性が全くない、コーディネートの時間が短縮できる、HLA 一致が必ずしも必要とされない等の利点があり、今後の進展が期待されている。わが国では既に5,000例を超す同種臍帯血移植が実施されていると思われるが、諸外国と比較して小児よりも成人に対する適応が多いのがその特徴である。HLA 不一致の場合でもGVHD (graft-versus-host disease : 移植片対宿主病) の発生率が低いことや、血球回復に時間がかかること、生着不全の割合が高いことなど、他の幹細胞源と異なる性質がある。

AML に対する臍帯血移植治療成績がわが国より発表され、第二寛解期移行での成績は非血縁骨髄移

植と同等であるが、第一寛解期では非血縁骨髄移植に劣る成績となっている⁴⁰⁾。諸外国の報告では^{41, 42)}、成人白血病に対する位置づけとしてHLA 一致非血縁者骨髄移植、HLA 一座不一致非血縁者間骨髄移植とほぼ同等の成績であった (図 10, 11)。

3. 成人 AML に対する治療戦略

AML の治療にも分子標的薬剤が導入されようとしている。日本国内では、再発・難治 AML に対して抗 CD33 抗体にカリキアマイシンを結合させた Gemtuzumab Ozogamicin (ゲムツズマブオゾガマイシン : GO, マイロターグ[®]) が使用可能となっている。MDS を中心に脱メチル化薬剤や lenalidomide などの臨床試験が国内でも実施されており、将来 AML, 特に MDS から進展した例や高齢で通常化学療法が実施しづらい例などに応用されていくと思われる。

今後は AML の遺伝子異常を中心とする生物学的特性に、年齢、臓器機能・全身状態を加味して治療されていくと思われる。幹細胞源と前処置移植法が極めて多様化し対象症例が広がっている allo-HSCT, 今後ますます薬剤が導入される分子標的薬を AML 治療戦略にどのように組み込むか、多くの疑問に答えられる質の高い臨床試験が必要となってくるであろう。

文 献

- 1) J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, et al : GLOBOCAN 2002 : Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC Cancer-Base No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004
- 2) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al Eds : Cancer Incidence in five continents 8, IARC Scientific Publications (155), Lyon, 2003
- 3) Ohno R : How high can we increase complete remission rate in adult acute myeloid leukemia ? Int J Hematol. 2000 Oct ; 72 (3) : 272-279, 2000
- 4) Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al : The incidence of secondary leukemias. Haematologica 8 : 937-945, 1999
- 5) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al : Proposals for the

- classification of acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33 : 451-458, 1976
- 6) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al : Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103 : 620-625, 1985
 - 7) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. by Jaffe, ES, Harris, NL, Stein, H, et al), IARC Press, Lyon, 2001
 - 8) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. by Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al), IARC Press, Lyon, 2008
 - 9) Slovak ML, Gundacker H, Bloomfield CD, et al : A retrospective study of 69 patients with t(6 ; 9)(p23 ; q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare 'poor prognosis' myeloid malignancies. *Leukemia* 20 : 1295-1297, 2006
 - 10) Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DAG : Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 66 : 445-450, 1987
 - 11) Kuriyama K, Miyazaki Y, Arimura K, et al : Morphological comparison of dysplastic changes between de novo acute myeloid leukemia (AML) with trilineage myelodysplasia and AML developed from de novo myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 19 : 121-125, 1995
 - 12) Tsutsumi C, Ueda M, Miyazaki Y, et al : DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 32 (9) : 828-835, 2004
 - 13) Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, et al : Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia : Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. *Br J Haematol* 120 (1) : 56-62, 2003
 - 14) Kuriyama K, Tomonaga M, Kobayashi T, et al, for the Japan Adult Leukemia Study Group : Morphological diagnoses of the Japan Adult Leukemia Study Group Acute Myeloid Leukemia Protocols : Central review. *Int J Hematol* 73 : 93-99, 2001
 - 15) Lowenberg B, Downing J, Burnett A : Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 341, 1051-1062, 1999
 - 16) Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al : Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutation in acute myeloid leukemia. *Blood* 93 : 3074-3080, 1999
 - 17) Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al : The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy : analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML10 and 12 trials. *Blood* 98 : 1752-1759, 2001
 - 18) Yoshida S, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al : De novo acute myeloid leukemia in the elderly : a consistent fraction of long-term survivors by standard-dose chemotherapy. *Leukemia Research* 25 (1) : 33-38, 2001
 - 19) Ohno R, Kobayashi T, Tanimoto M, et al : Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. AML-87 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Cancer* 71 (12) : 3888-3895, 1993
 - 20) Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, et al : Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 14 (1) : 204-213, 1996
 - 21) Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, et al, for the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) : No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia : the JALSG-AML92 study. *Int J Hematol* 70 : 97-107, 1999
 - 22) Goldstone AH, et al : Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients : the results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 98 : 1302-1311, 2001
 - 23) Grimwade D, et al : The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML : analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood* 92 : 2322-2333, 1998
 - 24) Kolitz JE : Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 134 : 555-572, 2006
 - 25) Matsuo T, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al : The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia* 17 (8) : 1538-1543, 2003
 - 26) 松田光弘, 金丸昭久 : 白血病 : 診断と治療の進歩 III 治療 1. エビデンスに基づく標準的治療法 (1) 急性白血病 *日本内科学会雑誌* 92 : 967-978, 2003
 - 27) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al : Randomized clinical trial induction therapy comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with previously untreated de novo acute myeloid leukemia (JALSG AML201 study). *Blood* 108 : 567a, 2006
 - 28) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al : Updated results of JALSG



11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

- AML201 study comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with de novo acute myeloid leukemia : effect of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 112 : 757a, 2008
- 29) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al : Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331 (14) : 896-903, 1994
- 30) Fopp M, Fey MF, Bacchi M, et al : Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia : one cycle of high-dose versus standard-dose cytarabine. Leukaemia Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 8 : 251-257, 1997
- 31) Miyawaki S, Ohtake S, Fujita H, et al : Postremission therapy in adults acute myeloid leukemia (AML) : a randomized comparison between high dose Ara-C therapy and conventional consolidation therapy (JALSG AML201 study). *Blood* 108 : 566a, 2006
- 32) Miyawaki S, Ohtake S, Fujita H, et al : Long-term follow-up of the randomized JALSG AML201 study comparing high dose Ara-C therapy with conventional consolidation therapy in adults acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 112 : 56a, 2008
- 33) Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al : 6-thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML9 : a randomized trial for the German AML Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 21 : 4496-4504, 2003
- 34) Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, et al : A randomized, post-remission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 104 (12) : 2726-2734, 2005
- 35) 日本造血細胞移植学会 平成 19 年度全国調査報告書 日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局, 2008, p80
- 36) Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network : Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 113 : 1631-1638, 2009
- 37) Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al : Postremission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML)-JALSG AML-97 Trial. Session Type : Poster Session 511-II. *Blood* 104 (11) : 2298, 2004
- 38) Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al : Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults : benefits for whom ? *Blood* 109 : 3658-3666, 2007
- 39) Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, et al : Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 120 (2) : 281-288, 2003
- 40) Bertz H, Potthoff K and Finke J : Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 21 : 1480-1484, 2003
- 41) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al : Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 351 (22) : 2265-2275, 2004
- 42) Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al : Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group : Eurocord-Netcord Registry : Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 351 (22) : 2276-2285, 2004

血液疾患診療ハンドブック

—診療の手引きと臨床データ集— 改訂版

定価 14,700 円 (本体 14,000 円 + 税 5%)

2005年9月30日初版(上巻)発行

編者 吉田彌太郎

2006年1月10日初版(下巻)発行

発行者 長山 泰男

2009年11月10日改訂版発行

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2412-8 C3047 ¥14000E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・ **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構 (**JCOPY**) に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム (**JCLS**) に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に (社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979) の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。

株式会社 医薬ジャーナル社

E B M I

血液疾患 の治療

大阪大学教授
埼玉医科大学教授
名古屋大学准教授
自治医科大学教授

金倉 讓
木崎 昌弘
鈴木 律伸
神田 善伸

編集

9. WHO 分類第 4 版による骨髓異形成症候群 (MDS) の診断, 分類は?

1 序論

骨髓異形成症候群 myelodysplastic syndromes (MDS) は造血幹細胞に生じたクローン性疾患群で、血球減少、血球異形成、無効造血、急性骨髓性白血病進展のリスク増加を特徴としている。French-American-British (FAB) 分類によって作られた基本的な MDS 分類の枠組み¹⁾が第 3 版 WHO 分類²⁾に採用され、今回の改訂³⁾でも引き継がれている。第 4 版 WHO 分類における MDS 分類の主な変更点は、① 1 系統に異形成を認める不応性血球減少 refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) カテゴリーが作られたこと、② 多系統に異形成を

表 1 MDS 病型の末梢血・骨髓所見

病型	末梢血所見	骨髓所見
refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD)	単血球減少または二血球減少*1。芽球をみることは稀。(存在しないか、<1%)*2。	一系統の異形成。芽球<5%、環状鉄芽球<赤芽球の15%。
refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	貧血あり。芽球なし。	環状鉄芽球が赤芽球の15%以上。赤芽球系の異形成のみ。芽球は5%未満。
refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	血球減少。芽球は1%未満*2。Auer小体なし。単球は1000未満。	二系統以上の血球10%以上で異形成あり。芽球は5%未満。Auer小体なし。環状鉄芽球の割合は問わない。
RA with excess blasts-1 (RAEB-1)	血球減少。芽球は5%未満。Auer小体なし。単球は1000未満。	一もしくは多血球系統の異形成。芽球は5~9%。Auer小体なし。
RAEB-2	血球減少。芽球は5~19%。Auer小体は問わない。単球は1000未満。	一もしくは多血球系統の異形成。芽球は10~19%。Auer小体は問わない*3。
MDS-unclassified (MDS-U)	血球減少。芽球は1%未満。	異形成はいずれの系統でも10%未満だが特有の染色体異常あり。芽球は5%未満。
MDS associated with isolated del (5q)	貧血。血小板数は正常または増加。芽球はない、または稀。	低分葉巨核球の増加。芽球は5%未満。染色体で del(5q) 単一異常。Auer小体なし。

*1 二血球系での減少はありうる。汎血球減少の場合は MDS-U に分類する。

*2 骨髓芽球が 5% 未満であっても、末梢血中の芽球が 2~4% の場合は RAEB-1 とする。RCUD、RCMD において末梢血中の芽球が 1% のときには MDS-U とする。

*3 Auer 小体があり、末梢血芽球が 5% 未満かつ骨髓芽球が 10% 未満の場合は RAEB-2 とする。

認める不応性貧血 refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) と環状鉄芽球を伴う RCMD [RCMD with ring sideroblasts (RCMD-RS)] が同一カテゴリーにされたこと、③血球異形成が明らか (10% 以上の細胞に異形成) でなくとも MDS に特有と考えられる染色体異常が存在すれば分類不能の MDS MDS unclassifiable (MDS-U) と診断されるようになったこと、④小児に見られる MDS を provisional entity として小児不応性血球減少症 refractory cytopenia of childhood (RCC) として取り上げたこと、などである。特に③に伴って MDS 診断に presumptive evidence を与える染色体異常が記載された。第 4 版にあげられている MDS の病型と末梢血・骨髓の特徴を表 1 に示す。

2 指針

ここでは基本的な診断の指針をあげる。

(1) 血球減少

MDS では必ず血球減少を伴う。一般には International Prognostic Scoring System (IPSS) での血球減少規定である、ヘモグロビン < 10g/dl, 好中球実数 < $1.8 \times 10^9/l$, 血小板数 < $100 \times 10^9/l$ が用いられるが、明らかな形態異形成や染色体所見がある場合などこの基準を満たさない例でも MDS と診断されることがある。血球減少の程度 (系統数) は予後と関連している。

(2) 芽球割合と異形成の判定

芽球割合、異形成の判定には骨髓細胞 500 個、末梢血白血球 200 個の分類、巨核球 30 個以上の観察が推奨される。末梢血/骨髓における芽球割合 20% が急性骨髄性白血病 acute myeloid leukemia (AML) との境界である。感染症を合併した MDS 例ではときに反応性に芽球が増加し 20% を超えることがある。感染症がコントロールされ、芽球数が低下することはしばしば経験されるので、診断に際して注意を要する。最近、芽球の同定に関する提言がなされた⁴⁾。血球異形成の種類を表 2 に挙げる。del(5q) 例の低分葉巨核球、del(17p) 例の低分葉好中球など一部では MDS 病型に特徴的な異形成がある。エリスロポエチン、G-CSF を含むサイトカイン (造血因子) 使用時、薬剤によって異形成が修飾されることが知られており、

表 2 血球異形成

赤芽球系細胞の異形成		顆粒球系細胞の異形成	
核	nuclear budding internuclear bridging Karyorhexis multinuclearity megaroblastic change	核	hypolobulation (pseudo Pelger-Huet) hypersegmentation
細胞質	ring sideroblasts vacuolisation periodic acid-Schiff positivity	細胞質	hypogranularity pseudo Chediak-Higashi granules
		大きさ	small size
		巨核球系細胞の異形成	
			micromegakaryocyte hypolobulated nuclei non-lobulated nuclei multiple, widely-separated nuclei

表3 MDSに見られる染色体異常

	頻度	
	MDS	治療関連 MDS
unbalanced		
+8	10%	
-7 or del(7q)	10%	50%
-5 or del(5q)	10%	40%
del(20q)	5~8%	
-Y	5%	
i(17q) or t(17p)	3~5%	
-13 or del(13)	3%	
del(11q)	3%	
del(12p) or t(12p)	3%	
del(9q)	1~2%	
idic(X)(q13)	1~2%	
balanced		
t(11;16)(p23;q13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(p23;q34)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

表4 International Prognostic Scoring System (IPSS)

	スコア					予後グループ	点数
	0	0.5	1	1.5	2		
骨髄芽球%	<5	5~10		11~20	21~30	Low	0
核型	良好	中間	不良			Int-1	0.5~1
血球減少	0~1	2~3				Int-2	1.5~2
						High	2.5以上

〔核型〕 良好：正常，-Y，del(5q)，del(20q)，不良：複雑核型（3個以上），7番染色体異常，中間：上記以外の核型

〔血球減少〕 ヘモグロビン<10g/dl，好中球<1800/ μ l，血小板<10万/ μ l

MDS 診断には薬剤使用に関する情報が必須である。芽球割合は予後と関連することが知られている。形態異常のない血球減少で、MDSを推定させる染色体異常（表3）がない場合には idiopathic cytopenia of undermined significance (ICUS)⁵⁾として経過を注意深く観察することになる。

(3) 染色体

第4版では presumptive diagnosis of MDS として、異形成が血球の10%に至らなくとも染色体所見によって MDS-U と診断できるようになった。MDS に特徴的とされる染色体異常を表3に挙げる。染色体異常も予後と関連しており、血球減少、芽球割合と合わせて IPSS が作

製されている⁶⁾ (表 4)。

3 エビデンス

MDS に対する第 4 版 WHO 分類の検証はまだ充分にはなされていない。後方視的解析、分子病態との関連など、これから第 4 版 WHO 分類を用いた研究がなされると思われる。

4 (本邦の) 患者に適応する際の注意点

本邦と欧米を比較すると例えば国内 MDS 患者年齢は欧米より若年であるなど MDS 病型・病態の相違が指摘されている。特に骨髓細胞密度が低く、RCMD より RA 例が多く、血球異形成が軽度な例が本邦に多い。そのため再生不良性貧血 (軽症や中等症)、免疫性血球減少症との鑑別が問題とされることが多い。これに対して厚生労働省による特発性造血器障害調査研究班 (小澤班) では MDS の診断確度を判定するガイドラインを作製している。第 4 版 WHO 分類を用いる際にも、MDS の診断に際して参考となる。

一方で、血球異形成が規定に達していなくとも (血球の 10% 以上) 染色体異常に基づく診断 MDS が可能になるなど、染色体所見の重要性が増している。今後は分子生物学的解析の進歩と共に遺伝子異常に基づく疾患分類へと進んでいくことが予想される。

5 コメント

(1) refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) について

RC は、さらに refractory anemia (RA), refractory neutropenia (RN), refractory thrombocytopenia (RT) に分けられる。このカテゴリーの正確な診断には、①異形成が認められる血球系統数、②血球減少を示す系統数、③芽球の増加がないことが必要である。

RCUD は一系統のみに異形成を持つ MDS だが、RA, RN, RT は異形成を持つそれぞれの血球系統によって分けられている。例えば RA であれば赤芽球系細胞のみに異形成がある。

RCUD の診断には、血球減少を示す系統数も重要となる。多くは異形成がみられる、その一系統の血球減少を示すが、二系統の血球減少例も異形成が一系統であればこのカテゴリーに含まれる。しかし、一系統のみの異形成で汎血球減少を示す例は MDS-U とするよう定められている。

芽球に関しても増加していないことが RC (RCUD, RCMD どちらも) の特徴とされており、末梢血中で芽球は 1% 未満でなければならない。例え骨髓で芽球が 5% 未満であっても、①末梢血で 1% の芽球があれば MDS-U と診断する、②末梢血で 2~4% の芽球が同定される場合には RAEB-1 とするようになっている。

RCUD カテゴリーでは RA 例が最も多いが、RN, RT と診断される症例の存在は以前より指摘されていた。ただし、WHO 分類の中にも記載されているが、RT と慢性自己免疫性血小板減少症との鑑別は特に重要であるが、臨床的・形態的には時に極めて困難である。

表5 RCC と再生不良性貧血の比較

		赤芽球系	顆粒球系	巨核球系
RCC	骨髓生検	斑状分布 左方移動 分裂像の増加	著減 左方移動	著減 異形成 微小巨核球
	骨髓穿刺	核の分葉 多核 巨赤芽球様変化	偽ベルゲル異常 脱顆粒 顆粒減少 核-細胞質成熟解離	微小巨核球 分離多核 小型円形
再不貧	骨髓生検	成熟を伴う 単一の細胞集団（10 個未満） またはその消失	成熟を伴う 細胞集団が著減 または消失	消失または著減 異形成なし
	骨髓穿刺	少数の赤芽球 異形成なし または巨赤芽球様変化	成熟細胞減少 異形成なし	消失または著減 異形成なし

(2) refractory cytopenia of childhood (RCC) について

小児に見られる MDS として新たに RCC が取り上げられている。MDS は、小児造血器腫瘍の 5% 程度と大変まれな疾患であり、正確な診断が求められる。①血球減少症、②芽球は末梢血で 2% 未満かつ骨髓で 5% 未満、③血球異形成の存在によって特徴付けられ、病型としては RC, RAEB 共に見られる。しかし、75% 程度が低形成骨髓を呈するため、骨髓生検が診断に欠かせない。従って骨髓不全性疾患（再生不良性貧血、先天性造血障害など）との鑑別が難しい（表 5）。

■文献■

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51: 189-99.
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
- 3) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- 4) Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica.* 2008; 93: 1712-7.
- 5) Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res.* 2007; 31: 1461-8.
- 6) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in Myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89: 2079-88.

〈宮崎泰司〉

EBM ^{りつえきしっかん}血液疾患の^{ちりょう}治療 2010-2011 ©

発行 2009年10月20日 1版1刷

編集者 金 倉 謙
木 崎 昌 弘
鈴 木 律 朗
神 田 善 伸

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青 木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電 話 (03)3268-2701(代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三和印刷(株) <HI・HU>
ISBN978-4-498-12552-0 Printed in Japan

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。

Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group

Mari Sakai · Yasushi Miyazaki · Emi Matsuo · Yukiyoshi Moriuchi · Tomoko Hata · Takuya Fukushima · Yoshitaka Imaizumi · Daisuke Imanishi · Jun Taguchi · Masako Iwanaga · Hideki Tsushima · Yoriko Inoue · Yumi Takasaki · Takeshi Tsuchiya · Minoru Komoda · Koji Ando · Kensuke Horio · Yuji Moriwaki · Shinya Tominaga · Hidehiro Itonaga · Kazuhiro Nagai · Kunihiro Tsukasaki · Chizuko Tsutsumi · Yasushi Sawayama · Reishi Yamasaki · Daisuke Ogawa · Yasuhisa Kawaguchi · Shuichi Ikeda · Shinichiro Yoshida · Yasuyuki Onimaru · Masayuki Tawara · Sunao Atogami · Satoshi Koida · Tatsuro Joh · Masaomi Yamamura · Yuji Matsuo · Hisashi Soda · Hiroaki Nonaka · Itsuro Jinnai · Kazutaka Kuriyama · Masao Tomonaga

Received: 26 August 2008 / Revised: 9 January 2009 / Accepted: 27 January 2009 / Published online: 6 March 2009
© The Japanese Society of Hematology 2009

Abstract Imatinib has dramatically improved long-term survival of chronic myelogenous leukemia (CML) patients. To analyze its efficacy in a practical setting, we registered most of CML patients in Nagasaki Prefecture of Japan. Of these, 73 patients received imatinib as an initial therapy. The overall survival rate of these patients was 88.7% at 6 years, and the cumulative complete cytogenetic response rate was 82.5% at 18 months. These results are comparable with the data of other reports including the IRIS study; however, the administered imatinib dose was smaller in our study than that in other reports. To address these discrepancies, we measured the trough concentration of imatinib

among 35 patients. Although 39% of the patients were administered less than 400 mg/day, the trough level was comparable to those of previous reports. The trough level of imatinib showed a significant relationship with its efficacy, and was clearly related to dose of imatinib administered and dose of imatinib divided by body surface area (BSA). Considering the smaller BSA of Japanese patients as compared to those of foreign origin, the results suggest that a lower dose of imatinib could maintain enough trough level and provided excellent results for the treatment of CML in our registry.

Keywords CML · Imatinib · Trough concentration

The affiliation details of the members of Nagasaki CML Study Group are given in Appendix.

M. Sakai · Y. Miyazaki (✉) · E. Matsuo · T. Hata · T. Fukushima · Y. Imaizumi · D. Imanishi · J. Taguchi · M. Iwanaga · T. Tsuchiya · M. Komoda · K. Ando · K. Horio · S. Tominaga · H. Itonaga · K. Nagai · K. Tsukasaki · M. Tomonaga

Department of Hematology and Molecular Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan
e-mail: y-miyaza@nagasaki-u.ac.jp

Y. Moriuchi · H. Tsushima · Y. Inoue · Y. Takasaki · Y. Moriwaki · C. Tsutsumi · Y. Sawayama · R. Yamasaki · D. Ogawa · Y. Kawaguchi · S. Ikeda · S. Yoshida · Y. Onimaru · M. Tawara · S. Atogami · S. Koida · T. Joh · M. Yamamura · Y. Matsuo · H. Soda · H. Nonaka · I. Jinnai · K. Kuriyama
Nagasaki CML Study Group, Nagasaki, Japan

1 Introduction

Imatinib, an inhibitor of the BCR-ABL fusion protein, has dramatically changed the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) [1–3]. The International Randomized Interferon versus STI571 (IRIS) phase III clinical trial revealed that imatinib provided better long-term survival compared to interferon (IFN) plus cytosine arabinoside (AraC) for patients with CML in chronic phase [4–6]. Imatinib produces a complete cytogenetic response (CCR) by reducing the number of CML cells and enables the recovery of hematopoiesis without Philadelphia chromosome (Ph). Imatinib further reduces the volume of CML clone to the levels only detectable by molecular techniques [5]. Based on the results of several clinical trials including

the IRIS study, imatinib administration (400 mg/day) has become the standard treatment for CML patients in chronic phase. We previously conducted an analysis of registered CML patients in Nagasaki prefecture of Japan capturing more than 80% of patients in this prefecture (approximate population of 1.44 million) to determine imatinib efficacy in a practical setting rather than in a clinical trial situation [7]. Reflecting the practical situation of daily clinic, clinical features of patients in our registration were different from those reported in the IRIS study in some aspects: older age, advanced Sokal score at diagnosis, and lower daily dose of imatinib administered in the Nagasaki Study. However, interestingly the survival and cytogenetic/molecular responses of these patients were comparable to those of the IRIS study.

In 2008, after more than 6 years of imatinib use, we performed a survival analysis of our CML patients to identify the long-term effect of imatinib therapy in a practical setting. During this analysis, we again noticed a good survival in our series similar to the IRIS study despite lower dose of imatinib administered in the Nagasaki Study. Recently, some reports on plasma trough concentration of imatinib were published [8, 9]. In one report, the trough imatinib plasma levels were associated with both cytogenetic and molecular responses, demonstrating the importance of imatinib concentration above 1002 ng/ml for good responses [8]. In another report, which was a part of the IRIS study, the plasma imatinib level differed widely among patients administered with 400 mg/day, and showed a significant but not clinically meaningful relationship of imatinib concentration with body weight and body surface area (BSA) of the patients [9]. In the same study, there was a significant correlation between the imatinib trough level (day 29 of treatment) and the long-term response as judged by cytogenetic or molecular analysis [9]. With these reported data, we hypothesized that the plasma concentration of imatinib rather than the administered dose might explain the clinical results of imatinib in our registration that would represent the practical daily clinic for CML patients.

To address this issue, we measured the trough concentration of plasma imatinib in patients administered with different doses of imatinib, and tested the relationship between its concentration and efficacy. We found that the imatinib trough concentration was comparable or higher in our analysis compared to those reported in the IRIS study and the French group studies, and it was significantly related to the clinical efficacy in a practical setting. These results suggested that the imatinib trough level would be a useful marker to determine the dose of imatinib administered in each patient balancing its efficacy and adverse effects.

2 Patients and methods

2.1 Patients

One hundred and thirty CML patients from 11 major hospitals were registered for the Nagasaki CML Study Group, Nagasaki Prefecture, Japan. As shown in our previous report, the registration included approximately 85% of the patients in the Nagasaki-Prefecture Tumor Registry [7]. The 130 patients included 74 newly diagnosed patients from December 2001 to March 2008 and 56 patients who were alive in December 2001, at the beginning of the registration when imatinib became widely available in Japan. Informed consent was obtained from 36 of the 130 patients to measure the trough concentration of imatinib, and it was measured in 35 patients (one sample was not suitable for the analysis). This study was approved by the Ethical Committees of the participating hospitals.

2.2 Measurement of plasma imatinib concentration

Peripheral blood was obtained from 36 patients within 24 ± 2 h from the last imatinib administration. The plasma was immediately separated at 4°C by centrifugation and kept at -20°C until measurement. One sample was found not suitable for the analysis, so finally, 35 samples were analyzed. The plasma imatinib concentration of the 35 patients was measured at the Toray Research Center, Inc. (Nihonbashi, Tokyo, Japan) using liquid chromatography-tandem mass spectrometry method [10].

2.3 Clinical parameters including the response to the therapy

Overall survival (OS) was calculated from the day of diagnosis to the date of death (regardless of the cause of death), or the last follow-up date. The daily dose of imatinib was calculated as an average dose: total amount of imatinib taken was divided by the number of days of the certain period. Complete cytogenetic response (CCR) was defined as no Ph-positive metaphases in the sample. Real time reverse transcriptase-mediated quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) was performed to identify the molecular response. In some cases, fluorescent in situ hybridization (FISH) analysis for *bcr-abl* fusion gene of peripheral blood neutrophils was also performed. In the cases only RQ-PCR or FISH results for *bcr-abl* fusion were available, CCR equivalent responses (*bcr-abl/abl* level <0.01 by RQ-PCR or below the detection limit of *bcr-abl* signal by FISH) were included in CCR. A threefold log reduction in the *bcr-abl* transcripts by RQ-PCR was determined to be a major molecular response (MMR). The

overall response to imatinib was evaluated using the criteria proposed by European LeukemiaNet [11].

2.4 Statistical analysis

Categorical parameters of the clinical characteristics were compared using the Chi-square or Fisher exact test, and the continuous parameters were compared using two-sample *t* test or the Wilcoxon rank-sum test. The imatinib dose between the two groups was treated as continuous or categorical data. The probabilities of CCR and OS were estimated by the Kaplan–Meier method. Linear regression was used to correlate baseline plasma trough concentration of imatinib with body weight, BSA, and imatinib dose divided by BSA. All statistical analyses were performed using JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC). A *P* values of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were completed by April 30 2008.

3 Results

3.1 Characteristics of patients and long-term efficacy of imatinib as an initial treatment

The registration of CML patients started in December 2001. By March 2008, 130 patients were enrolled in this study including 99 patients who were registered before and 31 patients who were registered after July 2005 (Table 1).

Table 1 Clinical features of the patients

	All	Initial treatment	
		Imatinib	Others
Number of patients	130	73	57
Male/female	71/59	40/33	31/26
Age at diagnosis (median)	15–84 (56)	17–84 (57)	15–80 (55)
Clinical phase at diagnosis			
CP	105	61	44
AP	22	10	12
BC	2	2	0
Unknown	1	0	1
Time after diagnosis, years (median)	0.2–25.2 (5.5)	0.2–7 (3.2)	1.7–25.2 (9.6)
Sokal score at diagnosis			
Low	47	23	24
Intermediate	44	29	15
High	30	19	11
Unknown	9	2	7

CP Chronic phase, AP accelerated phase, BC blastic crisis

Imatinib was the first treatment for 73 patients, and 96% (70 out of 73 patients) including the 31 patients registered after July 2005, were still undergoing the imatinib treatment. Of the 130 patients 17 were died between 2001 and 2008 (12 patients by disease progression, 3 due to other malignancies, 1 by cerebral hemorrhage, and 1 by rhabdomyolysis).

The median daily dose of imatinib administered was 400 mg (range 0–600 mg) among 70 patients who were initially treated with and continued taking imatinib; 33% (23 of 70 patients) received less than 400 mg/day. To compare the long-term imatinib response between the IRIS study and the Nagasaki registry, a practical setting, we analyzed survival and cytogenetic response among 73 patients who received imatinib without prior treatment. The overall survival rate was 88.7% (95% CI = 79.3–98.1) at 5 years (Fig. 1a), and the accumulated rate of complete cytogenetic response was 82.5% (95% CI = 70.7–94.3) after 18 months of treatment (Fig. 1c). Data for cases in chronic and accelerated phase were also calculated separately (Fig. 1b, d).

The ELN has categorized the imatinib response as optimal, suboptimal, and failure based on the chronological monitoring of hematological, cytogenetic and molecular responses. We applied this response criterion to 70 patients (including those with other than chronic phase CML at diagnosis) who were initially treated with and also currently being treated with imatinib. Cytogenetic and molecular data were available for 51 out of 70 patients (death, 6 patients; lost follow-up, 4; insufficient data, 9). Imatinib response was judged as failure in 9 of these 51 patients, suboptimal in 6, and optimal in 36. Four of the 9 patients in the failure-response category had received imatinib 300 mg/day or less, but 8 out of 36 in the optimal response category had received less than 400 mg/day.

3.2 Trough concentration of imatinib and treatment response

Since the overall survival and cytogenetic response rate to imatinib was comparable to those observed in the IRIS study despite low dose of imatinib, we measured the plasma trough concentration of imatinib in 35 patients including 11 patients who had received IFN or other medication before imatinib was introduced (Table 1). Two patients were excluded from the analysis because of the additional IFN treatment and impaired renal function. The clinical features of the remaining 33 patients are listed in Table 2. Although 6 patients were in the accelerated phase at the time of diagnosis, all were in a chronic phase under imatinib for at least 6 months when the samples were obtained. The median dose of imatinib was 400 mg (range 100–600 mg), and 13 patients (39%) were treated with