

特 集

白血病

獨協医科大学 内科学 (血液)

新井 幸宏 三谷 絹子

はじめに

白血病は、造血細胞の自律的増殖を特徴とする造血器の腫瘍性疾患である。血液細胞が造血幹細胞あるいはその分化過程において形質転換をおこし、異常クローンが発生し全身に白血病細胞の増殖浸潤をおこす。近年の研究ではがん遺伝子及びがん抑制遺伝子に変異を受けることにより発症する遺伝子病であると考えられている。白血病の発症には他の悪性腫瘍と同様に多くの遺伝子変異が蓄積する必要があるが、慢性骨髄性白血病 (CML: chronic myelocytic leukemia) の BCL/ABL 遺伝子や急性前骨髄球性白血病 (APL: acute promyelocytic leukemia) の PML/RAR α 遺伝子は単独で白血病を発症させることがマウスモデルで示されている¹⁾。

白血病研究の歴史は、1849年に Virchow が、「白血病とは；正常造血において血球は種々の成熟血球に分化する。ある種の病的状態においては、ある種の血球への分化が阻害される。正常な血球分化の障害が白血病であり、われわれはこの病気の経過は知っているが、原因については理解していない。」と記載したことに始まる。その25年後に Neumann が Virchow の分類した脾性白血病、リンパ性白血病の他に骨髄性白血病を唱え、3つの病型の白血病が存在するものと考えられた。当時の白血病は今日の慢性白血病と考えられ、急性白血病が新たに加わったのは1889年の Ebstein の記載以降であると考えられている²⁾。

現在、白血病は大きく、未分化な白血病細胞が増殖する急性白血病と分化した各段階の白血病細胞が増殖する慢性白血病に分類されている。

疫 学

本邦における発生率は年々増加傾向にある。1999年に厚生労働省が発表した集計では、罹患数は7,837人 (男性4,499人、女性3,338人)、粗罹患率は人口10万人あたり6.2人 (男性7.3人、女性5.2人)、年齢調整罹患率は人口10万人あたり5.0人 (男性6.2人、女性4.0人) である。本邦に比して欧米では粗罹患率がやや高く、人

口10万人あたり7~8人であり、欧米では慢性リンパ性白血病が多いことによる。年々増加する原因は年齢の高齢化によるものであり、発生率は年齢とともに高くなり、70歳では男性23.3人、女性13.6人、80歳では男性29.0人、女性14.1人であり、多くは骨髄異形成症候群 (MDS: myelodysplastic syndrome) からの移行である。急性と慢性の比率は4:1である。死亡数は6,700人である。

病型別にみると急性白血病は人口10万人あたり4.0人で、年齢中央値は60歳である。うち急性骨髄性白血病 (AML: acute myelocytic leukemia) が約70%を占める。慢性骨髄性白血病は全白血病の20%を占め、人口10万人あたり1.5人で50~60歳に多い。

慢性リンパ性白血病 (CLL: chronic lymphocytic leukemia) は本邦では全白血病の2~3%と少なく、60~70歳に多い。人種差があるのが特徴で、欧米では人口10万人あたり2.7~3.3人で全白血病の30%を占めている。

分 類

急性白血病は放置すると未治療なら死の転帰をとるが、慢性白血病の一部は未治療でも数年の経過をとる。急性と慢性の発症機構は全く異なっており、急性の病気が慢性化するわけではない。腫瘍化している細胞系列により、骨髄性とリンパ性に分け、その他の造血器疾患も含めて、表1のように分類されてきた。現在でもこの分類は使われている。白血病の分類については、従来、1976年に提唱された FAB (French-American-British) 分類が主体であった³⁾。この分類はミエロペルオキシダーゼ (MPO) 染色を中心とした細胞染色法と細胞形態学を基本とした分類法であるが、近年では免疫学的形質、染色体所見や遺伝子所見も取り入れた包括的記載である WHO (World Health Organization) 分類が主体となっている⁴⁾。WHO 分類で記載されている染色体異常は病型の決定に不可欠なだけでなく、治療法の選択や予後予測にも重要である。

表1 造血器疾患分類（従来の分類）

1 急性骨髄性白血病
2 急性リンパ性白血病
3 慢性骨髄性白血病
4 慢性リンパ性白血病群 慢性リンパ性白血病 前リンパ球性白血病 毛様細胞白血病 大顆粒リンパ球性白血病
5 慢性骨髄増殖性疾患群 真性赤血球増多症 本態性血小板血症 慢性好中球性白血病 骨髄線維症
6 成人T細胞白血病・リンパ腫
7 骨髄異形成症候群 不応性貧血 環状鉄芽球を伴う不応性貧血 芽球増加を伴う不応性貧血 芽球増加を伴う不応性貧血の移行期 慢性骨髄単球性白血病
8 その他 混合性白血病 低形成白血病

主要徴候

近年では、白血病も早期診断が行われる傾向にあり、早期発見出来れば無症状のこともある。また健康診断において血液学的異常を指摘され、診断されることもある。

骨髄内の白血病細胞占拠の程度により正常造血が抑制され、以下の徴候がみられる。

- 1) 好中球減少による徴候：易感染による発熱，肺炎，敗血症など。
- 2) 赤血球減少による徴候：倦怠感，動悸，息切れ，めまい，失神など。
- 3) 血小板減少による徴候：鼻出血，口腔・歯肉出血，消化管出血，脳出血，不正出血など。

その他，白血病細胞の浸潤によりリンパ節腫脹（特にリンパ系腫瘍で著明），肝・脾腫，歯肉腫脹，皮疹，骨痛，関節痛などがみられる。

また白血病細胞内のアズール顆粒に由来する組織因子により凝固が亢進し，線溶系の過剰亢進を惹起する播種性血管内凝固症候群（DIC：disseminated intravascular coagulation）を併発し，重篤な出血傾向を示すこともある。

検査所見

末梢血

急性白血病では，白血球増加（75％），白血球減少（25％）貧血（90％），血小板減少（80％），汎血球減少（15％），芽球出現を認める。単球系白血病では血清・尿中のリゾチームが増加する。

慢性骨髄性白血病では白血球増加が主で，血液像では芽球の割合は1～3％程度であるが，芽球以後の幼若顆粒球の出現がみられ，好塩基球や好酸球の増加もみられる。好中球アルカリホスファターゼ活性の低下が特徴的である。

慢性リンパ性白血病では白血球増加が主で，そのほとんどが小型～中型の成熟リンパ球である。進行に伴い貧血や血小板減少を認める。

生化学検査では，血清LDH，尿酸，CRPの上昇を認める。

骨髄検査

骨髄は白血病細胞の増殖により過形成状態となり，そのため正常造血巣は低形成状態となる。芽球の割合は従来のFAB分類では30％以上であったが³⁾，WHO分類では20％以上としている⁴⁾。表2にFAB分類とWHO分類の対比を示している。

細胞遺伝学的検査

現在のWHO分類では形態のみの評価ではなく細胞遺伝学的項目も加味されている。

骨髄または末梢血の一部から，種々の白血病細胞に特徴的な表面抗原（表3），染色体（表4），遺伝子異常（表4）を検討する。

白血病診断のための表面抗原は骨髄系：CD13，CD33，単球系：CD14，Bリンパ球系：CD10，CD19，CD20，Tリンパ球系：CD2，CD3，CD5，CD7である（表3）。時に，本来発現している抗原が消失し，また混合性白血病（biphenotypic leukemia）では骨髄系とリンパ系の両方が発現していることもあり，診断のためのスコアリングシステムが存在する（表5）。

WHO分類では代表的な染色体異常が記載されている。主なものでは，AMLではt（8；21），t（15；17），inv（16），11q23異常が，ALLではt（9；22），t（4；11），t（1；19），t（12；21）が，CMLではt（9；22）がある（表4）。染色体分析は治療方針決定に重要である，しかし，染色体分析には時間がかかり，染色体異常を分子遺伝学的手段で検出する遺伝子診断も同時に行うことが多い（表4）。

表2 急性白血病のWHO分類とFAB分類の比較

WHO 分類	FAB 分類
急性骨髄性白血病 (AML)	
1) 定型的遺伝子異常を伴う AML	
a) t (8 ; 21) (q22 ; q22) ; (AML1/ETO) を伴う AML	M2
b) 急性前骨髄球性白血病 [t (15 ; 17) (q22 ; q12) ; (PML/RAR α) を伴う AML と variant]	M3
c) inv (16) (p13q22) または t (16 ; 16) (p13 ; q22) ; (CBF β /MYH11) を伴う AML	M4, M4Eo
d) 11q23 (MLL) を伴う AML	M4, M5a, M5b
2) 多血球系異形成を伴う AML	
a) 骨髄異形成症候群から転化した AML	
b) 多血球系異形成を伴う初発 AML	
3) 治療関連 AML および骨髄異形成症候群	
a) アルキル化剤関連 AML	
b) II 型トポイソメラーゼ阻害剤関連 AML	
c) その他	
4) 上記以外の AML	
a) 最未分化型 AML	M0
b) 未分化型 AML	M1
c) 分化型 AML	M2
d) 急性骨髄単球性白血病	M4
e) 急性単球性白血病	M5a, M5b
f) 急性赤白血病	M6
a) 分化タイプ	
b) 未分化タイプ	
g) 急性巨核芽球性白血病	M7
h) 急性好塩基球性白血病	
i) 骨髄線維を伴う急性汎骨髄症	
j) 骨髄肉腫	
急性混合性白血病	
急性リンパ性白血病 (ALL)	
1) 前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病	
a) t (9 ; 22) (q34 ; q11) ; (BCR/ABL) を伴う ALL	
b) t (4 ; 11) (q21 ; q23) ; MLL を伴う ALL	
c) t (1 ; 19) (q23 ; p13.3) ; E2A/PBX を伴う ALL	
d) t (12 ; 21) (p13 ; q22) ; TEL/AML1 を伴う ALL	
e) 高二倍体	
f) 低二倍体	
2) 前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病	
3) パーキット型急性リンパ性白血病	

表3 フローサイトメーターを用いた細胞表面マーカーの種類

細胞表面マーカー	
造血前駆細胞	CD34, CD38, HLA-DR, TdT
B 細胞	CD19, CD20, cCD22, CD22, cCD79a, CD79a, FMC7
T 細胞	CD2, cCD3, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
NK 細胞	CD11b, CD16, CD56, CD57
骨髄球	CD13, CD33, CD117, MPO
単球	CD11b, CD11c, CD14, CD64
赤芽球	glycophorin A, hemoglobin A
巨核球	CD41, CD61

MPO : myeloperoxidase, CD : cluster of differentiation,

cCD : cytoplasmic cluster of differentiation

表4 WHO分類で明記されている染色体と遺伝子異常

疾患	染色体転座	責任遺伝子
慢性骨髄性白血病	t (9 ; 22) (q34 ; q11)	BCR/ABL
急性骨髄性白血病	t (8 ; 21) (q22 ; q22)	AML1/ETO
	t (15 ; 17) (q22 ; q12)	PML/RAR α
	inv (16) (p13q22)	CBF β /MYH11
	t (16 ; 16) (p13 ; q22) 11q23	CBF β /MYH11 MLL
前駆B細胞性急性リンパ性白血病	t (9 ; 22) (q34 ; q11)	BCR/ABL
	t (4 ; 11) (q21 ; q23)	MLL/AF4
	t (1 ; 19) (q23 ; p13.3)	E2A/PBX
	t (12 ; 21) (p13 ; q22)	TEL/AML1

表5 混合性白血病に用いられるスコアリングシステム

score	B-lymphoid	T-lymphoid	myeloid
2	cCD79 α cIgM cCD22	CD3 anti-TCR	anti-MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD65
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

骨髄系またはリンパ系のスコアがそれぞれ2点をこえる場合を biphenotypic leukemia と定義する

MPO : myeloperoxidase

TCR : T cell antigen receptor

TdT : terminal deoxynucleotidyl transferase

診 断

上記の徴候・検査所見が認められたら病型診断を行う。診断に必要な検体は血液または骨髄である。染色はライト・ギムザ染色を行う。AMLでは骨髄芽球が増加するが、芽球の核は円形で微細なクロマチン構造を認め、核小体を有することが多い。細胞質は好塩基性で濃青色～灰青色を呈する。アズール顆粒やアウエル小体を認めることもある。APLでは前骨髄球、単球性白血病では単芽球が増加する。次に特殊染色としてMPO染色を行い、芽球の3%以上が陽性であればAML、3%未満であればALLと診断する。但し、FAB分類でのAMLのうち、AML-M0とM7はMPO陰性である。M7の診断には電顕が用いられる。

CMLでは各成熟段階の顆粒球系細胞の増加が特徴である。

治 療

1) 急性骨髄性白血病 (AML) (急性前骨髄球性白血病を除く)

急性白血病の治療はどの教科書にも記載されているように“total cell kill”の概念に基づいて行われる⁵⁾。診断時には 10^{12} 個の白血病細胞が存在するが、抗癌剤を用いて白血病細胞を 10^9 個以下に減少させると細胞回転の速い正常造血が回復する。しかし、この時点で治療を終了すると残存している白血病細胞が再増殖し再発する。最近では白血病細胞が分子遺伝学的異常を有する場合にはRT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 法にて 10^5 個に1個の微小残存病変が検出されるようになった。まず第1に行われるものとして寛解導入療法(骨髄の白血病細胞を5%未満にする治療)を行う。通常は1回であるが、数回行い寛解(CR: complete remission)に入ることもある。CR後には地固め療法、強化療法、造血幹細胞移植を行う。急性骨髄性白血病は成人に多く、急性白血病の70%を占める。予後不良因子としては白血病細胞の生物学的特性(分類病型(FAB-M0, M6, M7)、芽球のMPO陽性率(50%未満)、腫瘍量(初診時白血球数(50,000/ μ l以上)、血清LDH高値)、年齢(60歳以上)、performance status (PS)が3以上、中枢神経(central nervous system: CNS)浸潤の存在、感染症の存在、初回寛解導入療法の結果(2回以上の寛解導入療法)、染色体異常(-5, -7, del(5), abnormal 3q, 複雑異常)の存在、治療関連性白血病、MDSからの移行などである。本邦では、栗山らが日本白血病治療グループ(JALSG: Japan Adult Leukemia Study Group)においてAML87, AML89, AML92に登録された症例を分析し予後因子を抽出し、スコアリングシステムを作成し、現在も使用されている(表6)⁶⁾。Grimwadeらは1612例の大規模研究で染色体核型に基づ

表6 JALSGにおけるAMLのスコアリングシステム⁶⁾

	予後良好因子	スコア
芽球のペルオキシダーゼ反応陽性率	> 50 %	+ 2
年齢	≤ 50 歳	+ 2
初診時白血球数	≤ 20,000/mm ³	+ 2
FAB分類	M0, M6, M7 以外	+ 1
performance status	0, 1, 2	+ 1
寛解導入療法の回数	1	+ 1
染色体異常	t (8; 21) または inv (16)	+ 1
Risk Group	総スコア	
Good risk group	8 ~ 10 (7 ~ 8)	
Intermediate risk group	5 ~ 7 (4 ~ 6)	
Poor risk group	0 ~ 4 (0 ~ 3)	

染色体分析のデータがない場合は、寛解導入療法の回数と染色体異常の項目は算定せず、() 内のスコアを用いる。

く予後分類を決めた⁷⁾。寛解率と5年生存率に関して明らかな3群を形成している。これらの染色体異常のうち、8; 21 転座型の M2, inversion 16 型の M4 および 15; 17 転座型の M3 は化学療法のみでも長期生存が得られる(表7)。当科ではこの3つのタイプ以外の症例では原則、造血幹細胞移植を考慮することとしている。

急性骨髄性白血病は数種類の抗癌剤を投与する多剤併用療法が基本となる。基本となる薬剤としてはアントラサイクリン系抗癌剤とシタラビン (Ara-C) の併用療法が行われている。ダウノルビシン (DNR) 3日投与と Ara-C の持続静注7日投与またはイダルビシン (IDR) 3日投与と Ara-C の持続静注7日の2群の投与が検討され、2群間のCR率は53%, 62%であり、無病生存率は10.5%, 14.5%と IDRの方が優れていた⁸⁾。また、Wiernikらの報告でも、CR率はIDR:DNR = 70%:59%, と IDRの方が優れている⁹⁾。本邦では、JALSGが中心となって、臨床研究を行っている(図1)。寛解に入った後は微小残存白血病細胞を減少させるために、地固め療法、強化療法を行う。寛解後療法は大量Ara-Cを用いるのが基本である。MayerらはCR例に対し、Ara-Cを100 mg/m², 400 mg/m², 3 g/m²の3群に分け無作為試験を行ったところ、4年無病生存率は21%, 25%, 39%, 4年全生存率は31%, 35%, 46%と3 g/m²群で有意に優れていた(図2)¹⁰⁾。また、8; 21 転座型の M2, inversion 16 型の M4 を有する core binding factor leukemia (CBF leukemia) は大量Ara-Cの有効性が高いと言われている¹¹⁾。本邦でも2000年に大量Ara-Cの導入が行われてからは、寛解後療法に大量Ara-Cを用いた多施設共同研究が試行中である。より抗腫瘍効果を高めるために造血幹細胞移植が行われる。European

表7 染色体核型による予後グループ分類

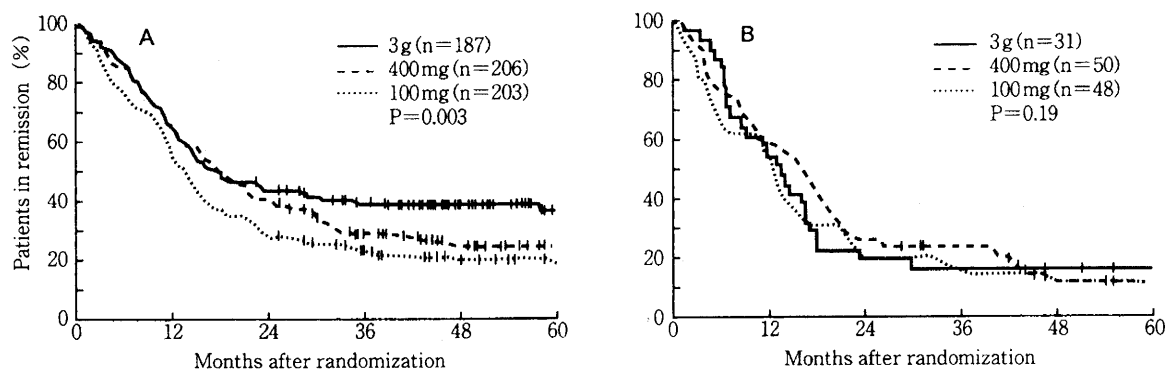
予後グループ	染色体異常
予後良好群	t (8; 21)
寛解率: 91 %	t (15; 17)
5年生存率: 65 %	inv (16)
予後中間群	正常
寛解率: 86 %	+ 8
5年生存率: 41 %	+ 21
	+ 22
	del (7q)
	del (9q)
	11q23
	その他の構造/数異常すべて
予後不良群	- 5
寛解率: 63 %	- 7
5年生存率: 14 %	del (5q)
	3q 異常
	複数異常

Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (EORTC/GIMEMA) のAML8 studyでは未治療のAMLに対し、寛解導入療法にて寛解後、HLA合致ドナーがいる場合には同種移植、ドナーがいない場合は自家移植または通常化学療法に無作為割り付けを行った。5年無病生存率は同種移植群55%, 自家移植群48%, 化学療法群30%であり、移植群と化学療法群で有意差がみられた。しかし、全生存率は59%, 56%, 46%と有意差はみられなかった¹²⁾。またBGMT87 studyにおいても同様に無病生存率は移植群で有意に高かった¹³⁾。逆にCassilethらは無病生存率では移植群、化学療法群に

図1 JALSG AML201.

I. 寛解導入療法 (IDR使用群とDNR使用群とに無作為割付)									
A群 (IDR+Ara-C)									
		day		1	2	3	4	5	6 715
IDR	12 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓			
Ara-C	100 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	↓
		骨髓検査	▲						▲
B群 (DNR+Ara-C)									
		day		1	2	3	4	5	6 715
DNR	50 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓	↓	↓	
Ara-C	100 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	↓
		骨髓検査	▲						▲
II. 寛解導入療法 (Ara-C大量療法群と conventional な地固め療法群に無作為割付)									
C群 (Ara-C大量療法 3回)									
		day		1	2	3	4	5	
Ara-C	2,000 mg/m ²	3 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	↓
		骨髓検査	▲						
D群 (AML97の短期終了寛解後療法)									
D-1 (地固め第一コース: MA)									
		day		1	2	3	4	5	
Ara-C	200 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	
MIT	7 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓			
		骨髓検査	▲						
D-2 (地固め第二コース: DA)									
		day		1	2	3	4	5	
Ara-C	200 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	
DNR	50 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓			
		骨髓検査	▲						
D-3 (地固め第三コース: AA)									
		day		1	2	3	4	5	
Ara-C	200 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	
ACR	20 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓			
		骨髓検査	▲						
D-4 (地固め第四コース: A triple V)									
		day		1	2	3	4	5	6 7 8 9 10
Ara-C	200 mg/m ²	24 hr iv		↓	↓	↓	↓	↓	
ETP	100 mg/m ²	30 min iv		↓	↓	↓	↓	↓	
VCR	0.8 mg/m ²	iv							↓
VDS	2 mg/m ²	iv							↓
		骨髓検査	▲						

MIT: mitoxantrone, ACR: aclarubicin, VDS: vindesine

図2 AMLにおける寛解後療法におけるAra-C投与量の比較¹⁰⁾. A: 全症例, B: 60歳以上の症例.

Ara-Cを100 mg/m², 400 mg/m², 3g/m²の3群に分け生存率を検討したところ, 4年全生存率は31%, 35%, 46%と3g/m²群で有意に優れていた.

図3 JASLG APL97.

A群) 治療前白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満かつAPL細胞 $1,000/\text{mm}^3$ 未満			
ATRA	$45 \text{ mg}/\text{m}^2$	経口, 分3	連日
B群) 治療前白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上 $1,000/\text{mm}^3$ 未満 あるいはAPL細胞 $1,000/\text{mm}^3$ 以上			
		day	1 2 3 4 5 6 7
ATRA	$45 \text{ mg}/\text{m}^2$	経口, 分3	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
IDR	$12 \text{ mg}/\text{m}^2$	30 min iv	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Ara-C	$80 \text{ mg}/\text{m}^2$	24 hr iv	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
C群) 治療前白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上			
		day	1 2 3 4 5 6 7
ATRA	$45 \text{ mg}/\text{m}^2$	経口, 分3	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
IDR	$12 \text{ mg}/\text{m}^2$	30 min iv	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Ara-C	$100 \text{ mg}/\text{m}^2$	24 hr iv	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
D群) A) B) C) 群において, 途中APL細胞が $1,000/\text{mm}^3$ 以上のとき, 次の治療を追加投与する.			
DNR	$12 \text{ mg}/\text{m}^2$	30 min iv	2日間
BHAC	$800 \text{ mg}/\text{m}^2$	24 hr iv	5日間

差はなく, 全生存率では化学療法群がやや優れていたと報告している¹⁴⁾. EORTC/ GIMEMAのAML10 studyでは46歳未満の症例に対して, HLA合致同胞がいれば同種移植, ドナーがいらない場合には自家移植に割り付けた. 細胞遺伝学的リスクで分類し評価した. 予後不良群の無病生存率は同種移植群が自家移植群より優れていたが, 予後良好群, 中間リスク群では有意差がなかった¹⁵⁾. 以上のようにAML全体では第一寛解期に行う造血幹細胞移植は予後不良因子を持つものに対して検討する必要がある. 近年, 高齢者AMLにおいて移植前処置を軽減したミニ移植が行われている. フルダラビンと2Gyの全身放射線を前処置として第一寛解期AMLに対してミニ移植を行った所, 1年無病生存率が42%と良好な成績を得た¹⁶⁾. AMLは化学療法では70~80%に寛解が得られるが, 長期に寛解を維持するものは20~30%に過ぎず, 再発は免れない. 再発例は予後不良であり, 難治性AMLと言われる. 難治性の原因は薬剤に対する耐性のクローン増加が主な原因であり, この克服には①新規薬剤による治療, ②薬剤の組み合わせによる治療の工夫, ③薬剤の投与量を増量した大量療法, ④G-CSFを用いた耐性細胞の感受性増強などが行なわれる¹⁷⁾. 難治性AMLは化学療法にてCRが得られても, 長期に生存する例はまれであり, 造血幹細胞移植を含めた治療を行う. 新規薬剤のひとつに, モノクローナル抗体療法(MoAb: monoclonal antibody)がある. 現在, 作用機序の違いから①非結合MoAb, ②抗腫瘍性化学物質結合MoAb, ③放射性同位元素結合MoAbの3種類がある. CD33抗原は造血細胞の顆粒球, 単球, 一部の赤芽球, 巨核球に発現しており, AMLでは90%に発現している.

本抗原に対する抗体療法として, gemtuzumab ozogamicin (CMA676)がある¹⁸⁾. これはヒト化抗CD33抗体とcalicheamicinを結合したもので, DNAの特異的塩基対と結合し, これを切断することで細胞傷害活性を発揮する. 殺細胞効果はDNRの1,000倍とされている¹⁹⁾. 米国における第Ⅱ相試験では, CD33陽性再発AMLに対する効果として完全寛解率16%, 全寛解率は30%であった²⁰⁾. 本邦では第Ⅱ相試験が終了している. 他にAMLの約30%の症例においてFLT3の遺伝子変異が報告されており²¹⁾, 現在, 欧米を中心にFLT3阻害剤の開発が進んでいる. また, 細胞の分化, 増殖に関わるシグナル伝達経路の一つにRAS遺伝子があり, このRASはAMLの25%に変異が認められている. ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤はこのシグナル伝達を阻害する薬剤であり, 米国において臨床試験が行われた²²⁾.

2) 急性前骨髄球性白血病 (APL)

1988年, 中国のグループがAPLに対して全トランス型レチノイン酸(ATRA: all-trans retinoic acid)による寛解導入療法を行い, 有効性が確認され²³⁾, その後の報告でも有効性が示された²⁴⁾. このATRAはt(15;17)の産物であるPML/RAR α キメラ転写因子を標的とし, その転写抑制機能を失活させ, 白血病細胞の分化誘導およびアポトーシスを起こす^{25, 26)}. 現在では寛解導入療法としてATRA $45 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の経口投与が行われ, 約1カ月で寛解となる. 白血球増加例はアントラサイクリン系抗癌剤とシタラビン併用療法が行われ再発率の減少を得, 5年生存率も70%以上と良好である^{27~29)}. 本邦ではJASLGが中心となって臨床研究を行っている(図3).

表8 ALLにおける化学療法の成績³⁸⁾。寛解率は80～90%であるが、無白血病生存率は30～40%である。

Group	Year	n(pts)	Age *	Induction	Consolidation	Maintenance	CR	LFS
Studies with > 500 patients								
GMALL 02/84	1993	562	28	V,P,A,D,C,AC, M, MP	V,DX,AD,AC,C,TG,VM	MP,M	75%	39% at 7y
FGTALL	1993	581	33	V,P,D/R,C [AD,AC]	AD,AC,A	MP,M,V,C,P,AD,AC	76%	30% at 10y
MRC-UKALLX	1997	618	> 15	V,P,A,D	[AC,VP,D,TG]	MP,M,V,P	82%	28% at 5y
MRC/ECOG	1999	920		V,P,D,A,C,AC,MP	HDM,A [AC,VP,V,DX,D,C,TG] ± SCT	MP,M,V,P	89%	
GMALL05/93	2001	1,163	35	V,P,A,D,C,AC,M,MP	V,DX,AD,AC,C,TG,VM,AC,HDM,A,C [HDAC,Mi]	MP,M	83%	
GIMEMA0288	2002	794	28	V,P,A,D,C [HDAC,Mi]	V,HDM,HDAC,DX,VM	MP,M,V[AC,MI,VM, HDAC,HDM,DX]	82%	29% at 9y
Total (% = weighted mean)		4,638					82%	31%
Recent Studies with > 100 patients								
PethemALL-93	1998	108	28	V,P,D,A,C	HDM,V,D,P,A,C,VM,AC	MP,M,[V,P,MI,A,C, VM,AC]	86%	41% at 4y
CALGB	1998	198	35	V,P,D,A,C	C,MP,AC,V,A,M,AD,DX,TG,P	MP,M,V,P	85%	36% at 3y
Sweden	1999	120	44	HDAC,C,D,V,BX	AD,HDAC,V,BX,C,D,VP ± SCT	n.r.	85%	36% at 3y
MDACC	2000	204	39	V,AD,DX,C	HDM,HDAC,C,P	MP,M,V,P	91%	38% at 5y
Lombardia	2001	121	35	I,VA,P, [C]	I,V,C,VM,HDAC,HDM,DX ± SCT	MP,M	84%	49% at 3y
Netherlands	2001	193	33	Standard	HDAC,VP16 + allo/auto SCT	—	82%	35% at 5y
Total (% = weighted mean)		944					86%	38%

* median age or range if not available

Abbreviations : n. r. : not reported. CR : complete remission. LFS : leukemia free survival. V : vincristine. P : prednisone. A : asparaginase. D : daunorubicin. C : cyclophosphamide. AC : cytarabine. M : methotrexate. MP : mercaptopurine. DX : dexamethasone. AD : adriamycin. TG : thioguanine. VM : teniposide. R : rubidazole. VP : etoposide. HDAC : high dose AC. HDM : high dose M. SCT : stem cell transplantation. MI : mitoxantrone. BX : betamethasone. I : Idarubicin

ATRAの副作用としては皮膚乾燥、高脂血症、肝障害であるが、重要なものにATRA症候群がある^{30,31)}。治療に伴い、急激な白血球増加に伴い、発熱、全身浮腫、呼吸不全、間質性肺炎、心嚢水貯留といった徴候を認める。必ずしも白血球増多の時期と相関しない^{23,32)}。本症候群が認められた場合には、ATRAの中止、ステロイドの投与を行う。

APLに対する他の治療法としてはAm80と亜ヒ酸がある。Am80は新しいレチノイン酸化合物で、*in vitro*ではATRAの10倍の分化誘導作用をもつとされている。飛田らはATRA療法後に再発した24例にAm80を投与し58%に寛解を得たと報告している³³⁾。本邦では未承認である。亜ヒ酸はATRAとは異なる作用機序を持ち、低濃度では分化誘導を高濃度ではアポトーシスを起こす³⁴⁾。本邦では浜松医科大学の大西らのグループが再発APLに対して亜ヒ酸を投与した所、78%に再寛解が得られたと報告した³⁵⁾。副作用としてはQT延長症候群が多く、ATRA症候群類似の症候群も見られる³⁶⁾。本薬剤は2004年12月に承認され、現在では再発・難治性APLに適応がある。

3) 急性リンパ性白血病 (ALL)

小児ではほとんどが急性リンパ性白血病であるが成人では約20%程度である。CR率は高いが、長期生存は30%と低く、特にフィラデルフィア染色体異常を有するものは、長期生存は0%である。この原因としては寛解後再発率の高さがあげられる³⁷⁾。Hoelzerらが報告したように、ALLの予後不良因子としては、①年齢(60歳以上)、②初診時白血球数(30,000/ μ l以上)、③フィラデルフィア染色体の存在、④寛解に至るまでの期間である³⁸⁾。治療はAMLと同様に寛解導入療法、地固め療法、強化療法を行うが、AMLと異なる点は寛解導入療法に用いる薬剤を多種類用いることである。しかし、ALLはランダム化試験が少なく、標準的治療法が存在しない。ALLにおける化学療法の成績を表8に示す。当科ではアントラサイクリン系抗癌剤を軸として、ビンカルカロイド系、アルキル化剤、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロンを組み合わせた治療を行い、途中で骨髄検査を行い、白血病細胞の残存程度により薬剤の追加を行う。寛解導入療法に要する期間は49日である。中枢神経への浸潤がほとんどの症例でみられるため、予防と

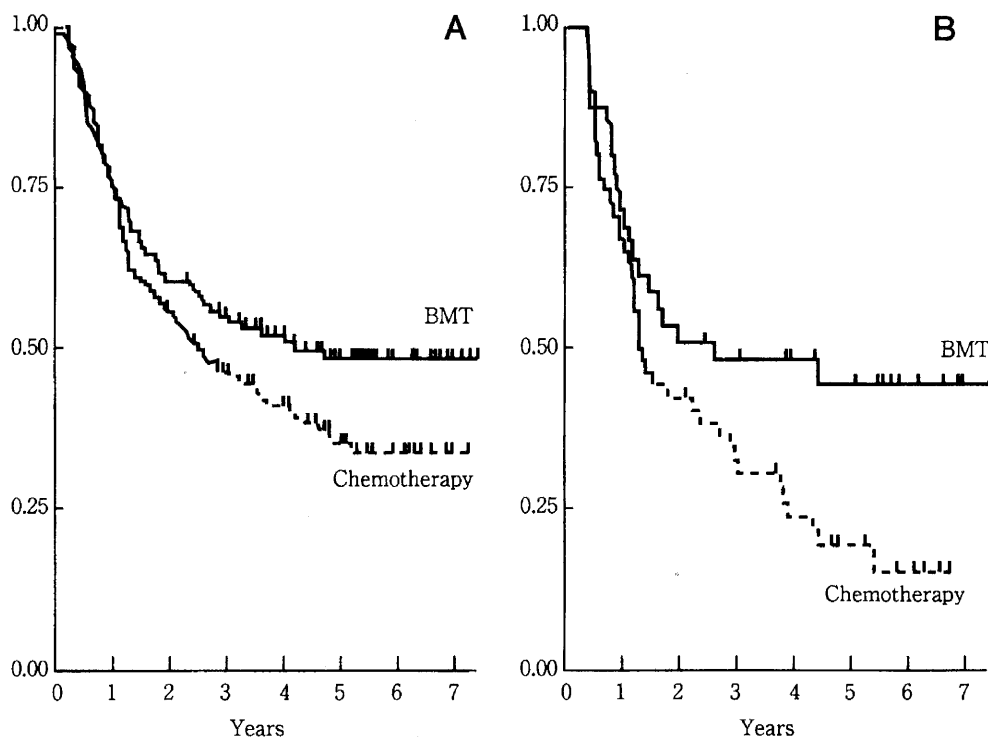


図4 ALLにおける移植群と化学療法群の全生存率の比較⁴¹⁾。A：全症例。B：高リスク群。
15歳～40歳におけるALL症例について移植群と化学療法群での生存率を検討した。
全症例では生存率に有意差はみられなかったが（BMT群：化学療法群＝48％：35％），高リスク群ではBMT群で有意に高かった。（BMT群：化学療法群＝44％：20％）

して、メソトレキセート（MTX）の髄注を定期的に行う。最近では、Kantarjianらが、hyper-CVAD療法を施行し、91％という良好な寛解率を報告している³⁹⁾。

寛解後はAMLと同様に大量Ara-Cや大量MTXの投与を行い、Hoelzerらの提唱したリスク因子の有無により、造血幹細胞移植を検討する³⁸⁾。日本造血細胞移植学会が出した「移植ガイドライン」では上述の予後不良因子のいずれかを有する場合を高リスク群として、この群には第一寛解後に造血幹細胞移植を積極的にまたは一般的に考慮するとされている⁴⁰⁾。Sebbanらの報告した造血幹細胞移植と化学療法の無作為比較試験では、リスク因子を有する群では5年生存率は移植群44％に対し、化学療法群20％と有意であったが、標準リスク群では造血幹細胞移植は予後を改善しなかった（図4）⁴¹⁾。リスク因子のない標準リスク群では造血幹細胞移植の適応はないものと考えられる。

FAB分類のALL-L3であるバーキット白血病（BL：Burkitt leukemia）はWHO分類では成熟B細胞性腫瘍に分類されている。BLは以前には予後不良と考えられていたが、Hoelzerらの報告によると大量MTXとAra-C、シクロホスファミド（CY）投与にてCR率75％、4年全生存率が50％と良好であり、寛解後1年以上経過して

からの再発はない⁴²⁾。Cancer and leukemia group B（CALGB）の報告も同様の結果であり⁴³⁾、現在は造血幹細胞移植の適応はないと考えられている。

4) 成人T細胞性白血病（ATL：adult T-cell leukemia）

レトロウイルスであるHTLV-1（human T cell leukemia virus type-1）の感染により発症する末梢性T細胞腫瘍であり、日本南西部での発生が多い。HTLV-1キャリアの累積発症率は2.5％で、発生までに数十年の潜伏期間がある⁴⁴⁾。HTLV-1の感染経路は母乳であるが血液もしくは輸血により生じることもある。発症年齢の中央値は55歳で、やや男性に多い。臨床的にくすぶり型（全体の5％）、慢性型（全体の20％）、急性型（全体の50～60％）、リンパ腫型（全体の20％）に分けられる⁴⁵⁾。典型的な腫瘍細胞は花弁状（flower cell）の切れ込みをもつ核が特徴的である。リンパ節や末梢血に浸潤し、リンパ組織以外で多い浸潤臓器は皮膚である。高カルシウム血症を認めることが多いが、他の白血病に比して血球減少はまれである。ATLは白血病の中でも難治性であり、この原因としては、1) ATL細胞の薬剤抵抗性、2) 免疫不全を基盤とする日和見感染症の合併、3) 高Ca血症をはじめとする合併症が考えられている⁴⁶⁾。

Day	①	2	3	4	5	6	7	⑧	9	10	11	12	13	14	⑮	⑯	⑰	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
VCAP																												
VCR 1mg/m ²	○																											
CPA 350mg/m ²	○																											
ADM 40mg/m ²	○																											
PDN 40mg/m ²	○																											
AMP																												
ADM 30mg/m ²								○																				
MCNU 60mg/m ²								○																				
PDN 40mg/m ²								○																				
VECP																												
VDS 2.4mg/m ²																○												
ETP 100mg/m ²																○	○	○										
CBDCA 250mg/m ²																○												
PDN 40mg/m ²																○	○	○										
G-CSF		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

図5 LSG プロトコール⁴⁷⁾.

G-CSFを用いて、抗癌剤のdose intensityを高めた治療法で、35%の完全寛解率、38%の部分寛解が得られている。VCAP, AMP, VECFを1コースとし、これを7サイクル行う。

現在、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) が中心に行なっている LSG15 プロトコールが標準的治療となっている (図5)。本プロトコールは G-CSF を用いて抗癌剤の dose intensity を高めた治療法で、35%の完全寛解、38%の部分寛解が得られている。平均生存期間は13カ月、5年生存率は17%である⁴⁷⁾。

また、近年 ATL に対する造血幹細胞移植の有効性が検討されており^{48, 49)}、特に GVHD (graft versus host disease) が認められた症例では、生存期間の延長が得られたとの報告がある⁵⁰⁾。

5) 慢性骨髄性白血病 (CML)

本疾患は近年、めざましく治療法が進歩している。20年前は代謝拮抗剤であるハイドロキシウレアによって白血球数をコントロールするのみの治療が主体であったが、1980年頃からインターフェロン α (IFN- α) の投与が開始され、長期生存を目指した治療が行われるようになった⁵¹⁾。また、フィラデルフィア染色体陽性白血病細胞を除去し、治癒を期待する治療として造血幹細胞移植がある⁵²⁾。現在では本疾患の原因遺伝子となっている BCR/ABL 蛋白のチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害する imatinib mesylate が治療の第一選択となっている⁵³⁾。自己リン酸化を経て活性化される BCR/ABL チロシンキナーゼに対し、imatinib はリン酸化に必要な ATP 結合部位にはまり込み、酵素活性を抑制して細胞の増殖抑制や細胞死を誘導して抗腫瘍効果を発揮する (図6)^{53, 54)}。また、本薬剤は血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体及び SCF 受容体である c-kit のチロシンキナーゼ活性を阻害

し、活性化分子による細胞内シグナル伝達を阻害する⁵⁵⁾。慢性期 CML を対象とした、imatinib 単剤と IFN α + Ara-C 併用の比較試験が多施設共同試験で行われた。治療18カ月時点での大細胞遺伝学的効果 (Major CR) は imatinib 群で 87.4%、IFN α + Ara-C 併用群で 34.1% と imatinib 群で有意に優れていた (図7)⁵⁶⁾。また、Kantarjian らは⁵⁷⁾、imatinib で治療した初診慢性期 CML 187 例と過去に IFN α で行った 650 例の比較を行った結果、30カ月生存率は 98% と 88% であり、imatinib 治療の方が有意に優れていたと報告した。慢性期では 400 mg/day (600 mg まで増量可) を1日1回、経口投与する。移行期または急性転化期では 600 mg/day (800 mg まで増量可) を1日1回、経口投与する。副作用は浮腫、筋肉痛、皮疹など軽微なものであり、ほとんど対症療法により軽快する⁵⁸⁾。造血抑制も認められるが、慢性期では grade 4 の好中球減少は 10% 未満である。未治療例よりも前治療歴のある慢性期 CML や進行期 CML では正常造血能が低下しているために血液毒性が出現しやすい。副作用が出現した際の目安として、末梢血の好中球数、血小板数により投与量を調整する。

imatinib の耐性については、慢性期で 4~13%、移行期で 51% と進行期で多く認められる。耐性機序については BCR/ABL 遺伝子の増幅や転写レベルの増加、ABL キナーゼドメインの点突然変異が報告されている^{54, 59~61)}。耐性の克服には imatinib 増量や抗癌剤併用が考慮されている。imatinib 登場前までは 55 歳未満の慢性期 CML で HLA 合致ドナーがいる場合には造血幹細胞移植の適応であったが、現段階では、55 歳未満の慢性期 CML で

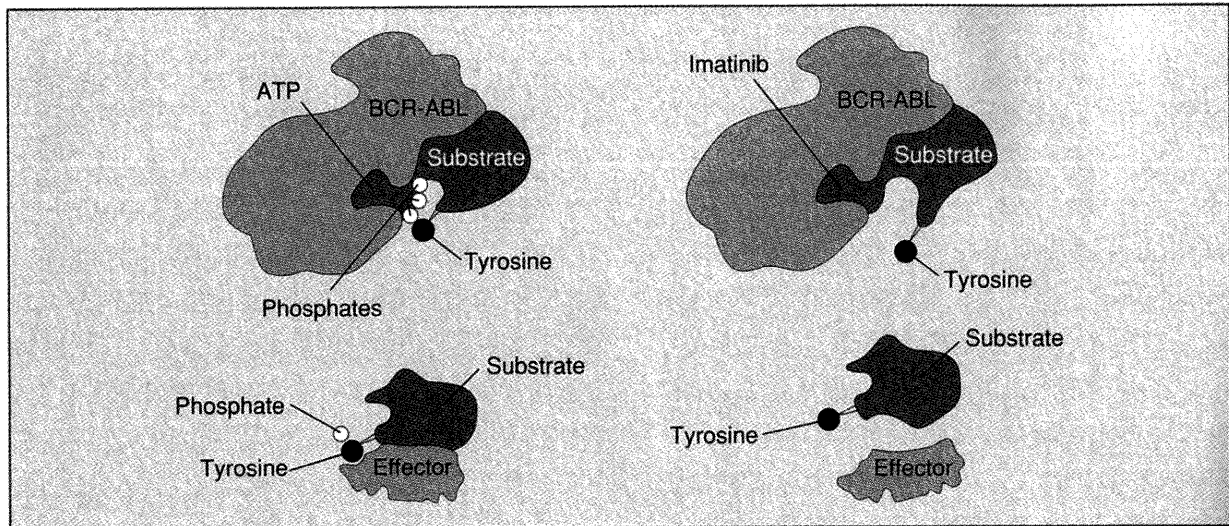


図6 imatinibの作用機序。(Goldman JM, Melo JV: Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.*, 344: 1084-1086, 2001.より引用.)

自己リン酸化を経て活性化されるBCR/ABLチロシンキナーゼに対して、imatinibはリン酸化に必要なATP結合部位にATPと拮抗してはまり込み、酵素活性を選択的に抑制する。

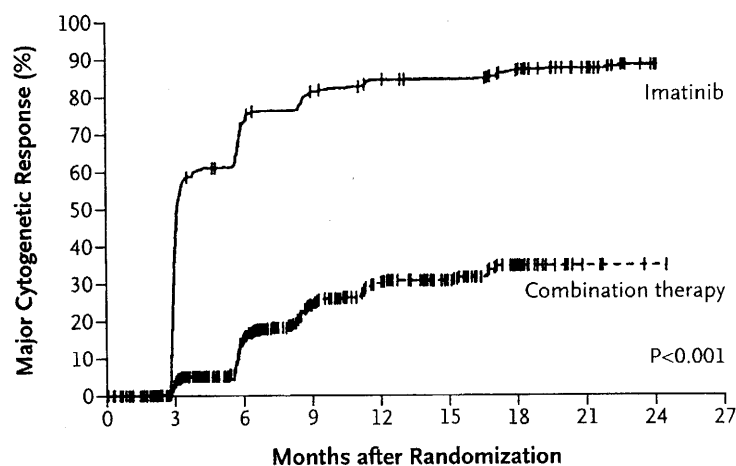


図7 CMLにおける細胞遺伝学的効果⁵⁶⁾。

imatinib群とインターフェロン+少量Ara-C群における大細胞遺伝学的効果は治療開始18カ月の時点で87.4%、34.1%とimatinib群で有意に高かった。

HLA同胞合致ドナーがいる場合も含めて全例にimatinibを投与し、6～12カ月の細胞遺伝学的完全寛解 (CCR)を検討し、無効と判断されたならば造血幹細胞移植を考慮に入れることが必要であろう (図8)⁶²⁾。

6) 慢性リンパ性白血病 (CLL)

欧米では発生頻度が多いが、本邦では全白血病の3%とまれな疾患で、その95%がB細胞型である。成熟Bリンパ球のモノクローナル増殖が認められる。表面マーカーはCD5, CD23, CD19, CD20が陽性であり、CD5陽性という観点から、悪性リンパ腫のマントル細胞リン

パ腫と鑑別を要する。まれであるため経過・治療についての報告も少ない。発症年齢は60～70歳に多い。また、低γグロブリン血症に伴う易感染性や自己免疫性溶血性貧血を合併する。通常、無症状のことが多いが、進行例では、全身倦怠感、貧血、全身性リンパ節腫脹、肝・脾腫等による臓器圧排症状が認められる。病期分類にはRai分類⁶³⁾が用いられ、臨床病期0～Iは無治療で経過観察とする。治療はRai分類のⅡ～Ⅳで以下の活動性がみられたときに開始する⁶⁴⁾。① 本症に起因して、次の症状がある場合、a) 過去半年以内で10%以上の体重減少、b) 働けないまたは日常活動が出来ないほどの重篤

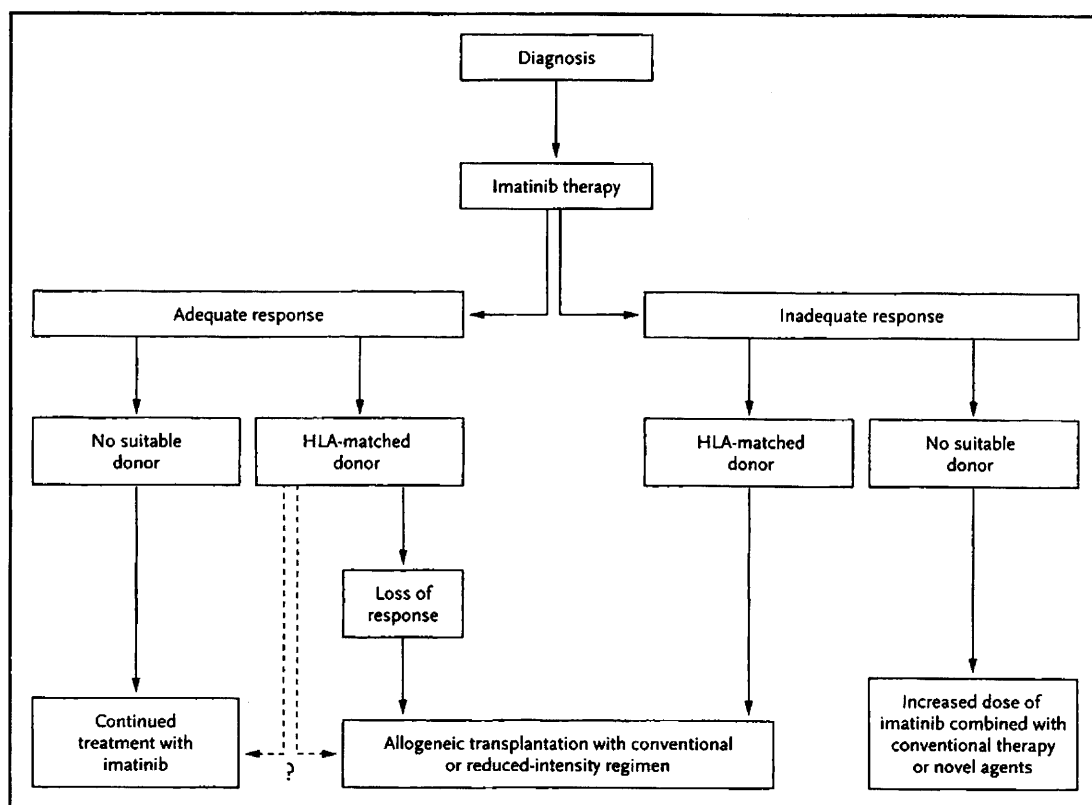


図8 CMLの治療戦略⁶²⁾.

慢性期CMLでHLA同胞合致ドナーがいる場合も含めて全例に imatinib を投与し、6～12カ月のCCRを検討し、無効と判断されたならば造血幹細胞移植を考慮に入れる。

な倦怠感、c) 感染症がみあたらず38℃以上の発熱が2週間以上続くとき、② 骨髄機能低下による貧血、血小板減少が出現または増悪するとき、③ ステロイドが無効の自己免疫性溶血性貧血または血小板減少があるとき、④ 左肋骨弓下6 cm以上の脾腫または進行性の脾腫があるとき、⑤ 径10 cm以上のリンパ節塊があるか進行性のリンパ節腫脹があるとき、⑥ 2カ月以内に50%以上または半年以内に2倍以上のリンパ球数増加があるときである。

従来は悪性リンパ腫に準じた治療が行なわれてきたが、現在ではプリン誘導体のフルダラビンが主体である。フルダラビンの効果をCA、CAP、CHOPそしてCAと比較した大規模無作為比較試験の結果^{65, 66)}、骨髄抑制や感染症の頻度はフルダラビンで増加する傾向があり生存率の改善は得られていないが、progression-free survivalの有意な延長が認められたことより、フルダラビンは現時点での第一選択薬である。副作用としては骨髄抑制、遷延性のリンパ球減少による重症免疫不全、重症の自己免疫性溶血性貧血があり、ペントスタチンとの併用で致死肺障害をおこす。

CAMPATH-1HはCD52に対するヒト化モノクローナ

ル抗体である。CD52は成熟Bリンパ球の95%以上に発現しており、欧米ではフルダラビン耐性CLLに対する治療薬として認可を受けている^{67, 68)}。他にCD20に対する抗体療法としてリツキシマブがある。ヒトIgG1κの定常部とIgG1型マウス抗20抗体重鎖および軽鎖の可変部がキメラ化された抗体で⁶⁹⁾、本邦では悪性リンパ腫のみに保険適応であるが、CALGBでは未治療CLLをリツキシマブとフルダラビンの同時あるいは交互投与による治療が行なわれ、同時投与で90% (CR率47%)、交互投与で77% (CR率28%) の奏功率が得られている⁷⁰⁾。

造血幹細胞移植は今のところ、十分なデータはない。近年、疾患の進行に伴い、ZAP-70 (70-kD zeta-associated protein) の発現が認められることにより、この発現が治療の必要性を示す予測因子と考えられている⁷¹⁾。

おわりに

医学の進歩に伴い、不治の病と言われてきた白血病は抗癌剤の併用、大量使用や分子標的療法の開発に伴い、治療の可能性がもたらされた。今後、より確実な遺伝子レベルでの病態解明が進み、新規薬剤の開発が行われるものと思われる。

文 献

- 1) 三谷絹子：白血病の分子病態。臨床血液，**45**：1168-1176, 2004.
- 2) 柴田 昭：造血器悪性疾患 概念と分類。血液病学。三輪史郎，青木延雄，柴田 昭（編），文光堂，東京。pp 900-906, 1995.
- 3) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. : Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol., **33** : 451-458, 1976.
- 4) Jaffe WS, Harris NL, Stein H, et al, editors : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics, Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
- 5) Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS. : Experimental evaluation of potential anticancer agents. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. Cancer Chemother Rep., **35** : 1-111, 1964.
- 6) 栗山一孝，吉田真一郎，今西大介，他：JALSGにおけるAMLの化学療法—スコアリングシステムを用いた予後判定—。臨床血液，**39** : 98-102, 1998.
- 7) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. : The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML : analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood., **92** : 2322-2333, 1998.
- 8) The AML Collaborative Group : A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemias. Br J Haematol., **103** : 100-109, 1998.
- 9) Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al. : Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood., **79** : 313-319, 1992.
- 10) 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** : 896-903, 1994.
- 11) Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. : Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res., **58** : 4173-4179, 1998.
- 12) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. : Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. N Engl J Med., **332** : 217-223, 1995.
- 13) Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, et al. : Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission : the BGMT 87 study. Leukemia., **10** : 1874-1882, 1996.
- 14) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. : Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med., **339** : 1649-1656, 1998.
- 15) Suciu S, Mandelli F, de Witte T, et al. : Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1) : an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. Blood., **102** : 1232-1240, 2003.
- 16) 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** : 281-288, 2003.
- 17) 宮脇修一：難治性急性骨髄性白血病に対する治療—どのように治療するか—。医学のあゆみ，**202** : 43-48, 2002.
- 18) Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, et al. : Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy : a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. Blood., **93** : 3678-3684, 1999.
- 19) 竹下明裕：AMLの治療：新薬の展望。臨床血液，**44** : 1133-1143, 2003.
- 20) Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. : Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol., **19** : 3244-3254, 2001.
- 21) Yokota S, Kiyoi H, Nakao M, et al. : Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome

- among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia*, **11** : 1605-1609, 1997.
- 22) Cortes J, Albitar M, Thomas D, et al. : Efficacy of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Blood*, **101** : 1692-1697, 2003.
- 23) Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. : Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **72** : 567-572, 1988.
- 24) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. : All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, **337** : 1021-1028, 1997.
- 25) Kakizuka A, Miller WH Jr, Umesono K, et al. : Chromosomal translocation t (15 ; 17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*, **66** : 663-674, 1991.
- 26) de The H, Lavau C, Marchio A, et al. : The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t (15 ; 17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell*, **66** : 675-684, 1991.
- 27) Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al. : All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*, **85** : 1202-1206, 1995.
- 28) Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. : Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*, **90** : 1014-1021, 1997.
- 29) Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. : A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*, **94** : 1192-1200, 1999.
- 30) Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. : The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*, **117** : 292-296, 1992.
- 31) Toh CH, Winfield DA. : All-trans retinoic acid and side-effects. *Lancet*, **339** : 1239-1240, 1992.
- 32) Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH Jr, et al. : Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med*, **324** : 1385-1393, 1991.
- 33) Tobita T, Takeshita A, Kitamura K, et al. : Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood*, **90** : 967-973, 1997.
- 34) Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. : In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia : As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with down-regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood*, **88** : 1052-1061, 1996.
- 35) Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, et al. : Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia : need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia*, **16** : 617-622, 2002.
- 36) Camacho LH, Soignet SL, Chaneil S, et al. : Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*, **18** : 2620-2625, 2000.
- 37) Pui CH, Evans WE. : Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, **339** : 605-615, 1998.
- 38) Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O, et al. : Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology 2002 (American Society Hematology Educational Book)*. p 162-192, 2002.
- 39) Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. : Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, **18** : 547-561, 2000.
- 40) 日本造血細胞移植学会 : 造血幹細胞移植の適応ガイドライン. 名古屋, 2002.
- 41) Sebban C, Lepage E, Vernant JP, et al. : Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission : a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, **12** : 2580-2587, 1994.
- 42) Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. : Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **87** : 495-508, 1996.
- 43) Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al. : Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small

- noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia : results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol.*, **19** : 4014-4022, 2001.
- 44) 鈴宮淳司 : 成人T細胞白血病/リンパ腫. 新WHO分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 木崎昌弘, 押味和夫 (編), 中外医学社. 東京, pp 208-212, 2004.
 - 45) Shimoyama M. : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.*, **79** : 428-437, 1991.
 - 46) 松岡雅雄 : 成人T細胞性白血病 (ATL) とその他の類縁疾患. *日本内科学雑誌*, **92** : 986-991, 2003.
 - 47) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. : A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.*, **113** : 375-382, 2001.
 - 48) Borg A, Yin JA, Johnson PR, et al. : Successful treatment of HTLV-1-associated acute adult T-cell leukaemia lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.*, **94** : 713-715, 1996.
 - 49) Kawa K, Nishiuchi R, Okamura T, Igarashi H. : Eradication of human T-lymphotropic virus type 1 by allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet.*, **352** : 1034-1035, 1998.
 - 50) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. : Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **27** : 15-20, 2001.
 - 51) Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. : Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med.*, **122** : 254-261, 1995.
 - 52) Radich JP, Olavarria E, Apperley JF. : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.*, **18** : 685-702, 2004.
 - 53) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. : Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.*, **2** : 561-566, 1996.
 - 54) Goldman JM, Melo JV. : Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.*, **349** : 1451-1464, 2003.
 - 55) Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, et al. : CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood.*, **90** : 4947-4952, 1997.
 - 56) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.*, **348** : 994-1004, 2003.
 - 57) Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, et al. : Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase : comparison with historic data. *Cancer.*, **98** : 2636-2642, 2003.
 - 58) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. : Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.*, **344** : 1031-1037, 2001.
 - 59) Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. : High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood.*, **99** : 3472-3475, 2002.
 - 60) Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. : Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood.*, **102** : 276-283, 2003.
 - 61) Corbin AS, La Rosee P, Stoffregen EP, et al. : Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood.*, **101** : 4611-4614, 2003.
 - 62) Peggs K, Mackinnon S. : Imatinib mesylate-the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.*, **348** : 1048-1050, 2003.
 - 63) Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. : Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.*, **46** : 219-234, 1975.
 - 64) Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, et al. : Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia : recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol.*, **29** : 152-163, 1988.
 - 65) Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. : Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus

- cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*, **347** : 1432-1438, 1996.
- 66) Lepage M, Chevret S, Cazin B, et al. : Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, **98** : 2319-2325, 2001.
- 67) Osterborg A, Fassas AS, Anagnostopoulos A, et al. : Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, **93** : 151-153, 1996.
- 68) Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. : Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*, **15** : 1567-1574, 1997.
- 69) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. : Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, **16** : 2825-2833, 1998.
- 70) Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. : Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia : results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*, **101** : 6-14, 2003.
- 71) Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. : ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, **351** : 893-901, 2004.