

2章

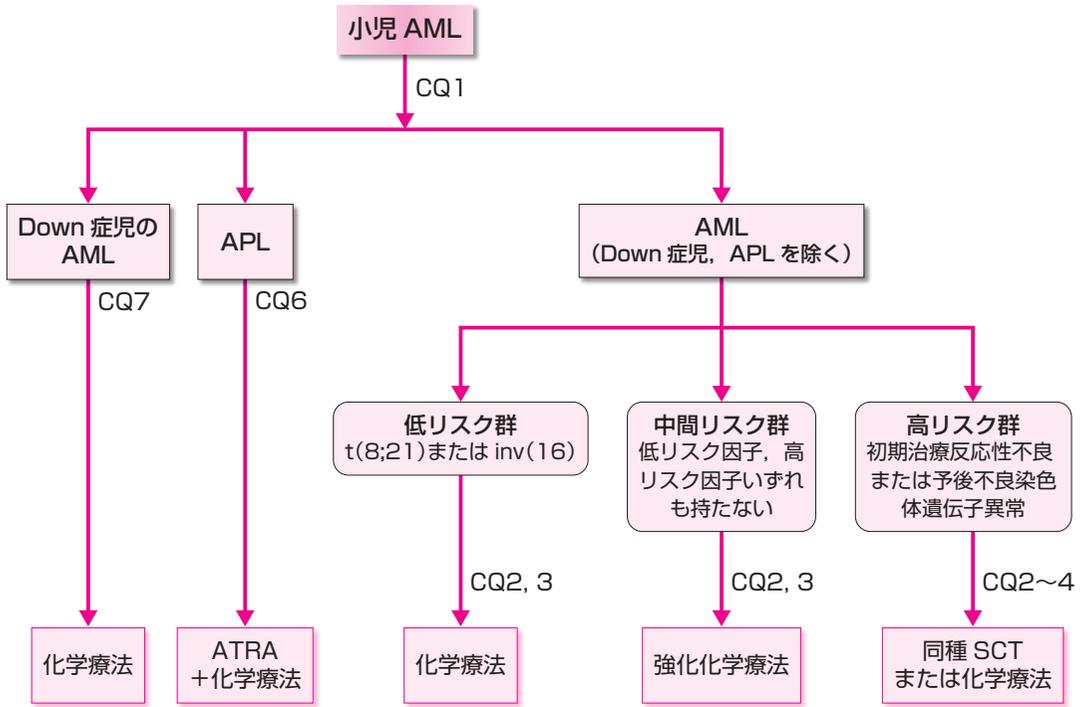
急性骨髄性白血病 AML

クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ 2 小児 AML の標準的寛解導入療法は何か
- ▶ CQ 3 小児 AML の寛解後の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 小児 AML 治療における造血細胞移植の役割は何か
- ▶ CQ 5 再発小児 AML の標準的治療は何か
- ▶ CQ 6 小児 APL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 7 Down 症候群の AML の標準的治療は何か

I アルゴリズム

急性骨髄性白血病 (AML)



CQ は対応する臨床的クエスチョンの番号を示す。

II はじめに

小児の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) は、本邦では年間約 180 人の発症頻度である。臨床的には、年間の発症数が約 10 例の急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL)、約 25 例の Down 症候群に合併した AML (myeloid leukemia associated with Down syndrome : ML-DS)、これらを除いた *de novo* AML の 3 病型に大別され、それぞれ異なった治療が行われる。従来、形態診断に基づく FAB 分類が用いられていたが、最近では染色体や遺伝子異常を加味した WHO 分類が用いられる。*de novo* AML は化学療法の強化、層別化治療、支持療法の進歩により治癒率は約 70% に達する。予後不良である高リスク群は第一寛解期における同種 SCT の適応があり、再発 AML も再寛解導入療法により第二寛解期に導入できた場合には同種 SCT の適応となる。APL は、オールトランスレチノイン酸 (ATRA) と化学療法の併用により 90% 近い治癒率が得られるが、近年は三酸化ヒ素 (ATO) により化学療法の軽減が期待されている。ML-DS は、非 Down 症児に比べて、シタラピンの感受性が高いと同時に治療関連毒性が強いため、*de novo* AML よりも減弱した治療が行われ、APL と同様に良好な成績が得られている。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1

小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

背景

AML は heterogeneous な疾患群である。AML の多様性は芽球形態の違いとしても表われ、従来、形態学的特徴による FAB 分類が汎用されてきた。しかし、予後と密接に相関する染色体核型、遺伝子異常が次々と明らかになり、それらの染色体核型、遺伝子異常に関する知見を組み入れた WHO 分類が治療方針を決定する上でより有用な病型分類として広まっている。

推奨 1

白血病細胞の形態、細胞表面マーカーの結果から FAB 分類にもとづいた診断を行い、染色体や遺伝子診断の結果が判明した時点で WHO 分類にもとづいた病型分類を行う。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

解説

形態診断では、May-Giemsa 染色ないしは Wright-Giemsa 染色、さらにペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色などの特殊染色による骨髄塗抹標本の観察から FAB 分類にもとづいた診断を行う。ペルオキシダーゼ染色陽性またはアウエル小体を認める場合は AML 自体の診断は比較的容易であるが、ペルオキシダーゼ染色陰性の場合には急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) などとの鑑別が難しいこともあり、この場合は、細胞表面マーカーの結果を参考にして診断する。また、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL) は他の AML と治療方針が異なるため、細胞質内の豊富なアズール顆粒、アウエル小体、ファゴット形成、腎臓型の核形態や核分葉に注意して観察する。血液凝固異常などの臨床検査所見、HLA-DR 陰性、CD34 陰性、CD15 陰性などの細胞表面マーカー発現パターンが他の AML と異なっていることも参考になる。*PML-RARA* キメラ遺伝子検査も結果が早く得られるため有用である。

染色体核型、遺伝子異常の結果が判明した時点で、WHO 分類に基づいた病型分類を行う。*t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1*, *inv(16)(p13.1q22)* or *t(16;16)(p13.1;q22)/CEFB-MYH11* が予後良好核型、*Monosomy 7, 5q-*, *t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG*, *t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL*, *FLT3-ITD* が小児 AML の予後不良の核型ないしは遺伝子異常であるが、治療層別化に関わるものについては診断を慎重に行う必要が

ある。染色体とキメラ遺伝子の結果が合致しない場合は FISH 法 (fluorescence in situ hybridization) による検査が勧められる。染色体検査の残検体はカルノア固定を行い保存する。

その他, *MLL* 再構成も比較的高頻度にみられるため, *MLL* の FISH 検査をルーチンに行うことが勧められる。

推奨 2

骨髄穿刺で骨髄血が吸引困難ないしは骨髄低形成像を示す場合, また芽球比率が低く骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) との鑑別が問題になる場合は, 骨髄生検による病理組織診断を行う。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

解説

急性巨核芽球性白血病 (acute megakaryoblastic leukemia : AMKL) では, 骨髄線維症の合併から骨髄穿刺では骨髄血が吸引困難で骨髄芽球比率が低めに評価されることがあり, そのような場合は骨髄生検が必要となる。また, 小児では芽球比率の低い AML と MDS の鑑別は難しく, 骨髄芽球が 20% 未満では骨髄穿刺の再検査ないしは骨髄生検による病理組織診断を行うことが推奨される¹³⁾。

なお, Down 症候群に合併した AML (myeloid leukemia associated with Down syndrome : ML-DS), $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$ or $t(16;16)(p13.1;q22)$, $(15;17)(q22;q12)$ の染色体異常を伴う AML では骨髄芽球比率が 20% 未満でも AML として治療する¹⁴⁾。

検索式

2011 年版で引用された文献のうち 5 件を引用した。これに加えて PubMed で 2014 年 12 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い, 重要と思われる 8 件を引用した。それ以外で, 文献 9) は特に重要と思われたため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,248 件
2. 1. × cytogenetics OR gene 4,553 件
3. children OR childhood OR pediatric 806 件

文献

- 1) 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* 1998 ; 92 : 2322-33.
- 2) Wheatley K, Bunnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 1999 ; 107 : 69-79.
- 3) Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 630-9.

- 4) Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia : United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2674-81.
- 5) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-13.
- 6) Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia : results of an international retrospective study. *Blood* 2009 ; 114 : 2489-96.
- 7) Staffas A, Kanduri M, Hovland R, et al. Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 5905-13.
- 8) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
- 9) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, World Health Organization, 2008.

背景

AML の標準的寛解導入療法は、1970 年代に成人 AML において確立した“3+7”，すなわち、3 日間のダウノルビシン 45 mg/m^2 と 7 日間のシタラビン ($100\sim 200 \text{ mg/m}^2$ 持続静注または 2 分割静注) を組み合わせた治療法であり、小児 AML もこれになっている。その後、チオグアニンやエトポシドなどの第三の薬剤併用の意義、イダルビシンやミトキサントロンなど異なるアントラサイクリンとの比較、大量シタラビン療法の意義などが、小児および成人 AML を対象とした様々な臨床試験において検証されたが、いずれもその意義を証明するに至っていない。成人 AML においては、高用量のダウノルビシン (90 mg/m^2 を 3 日間) の併用が、標準量 (45 mg/m^2 を 3 日間) と比較して寛解導入率および生存期間の中央値の改善に寄与することが報告されている。また近年、“3+7” に抗 CD33 抗体と抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシンを結合させたゲムツズマブオゾガマイシンを併用することの意義についても検討されているが、その意義についてはいまだ確立していない。

推奨

de novo AML の寛解導入療法としてシタラビン持続静注とアントラサイクリンの併用を基本とした化学療法を用いる。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1A

解説

小児 AML における標準的初回寛解導入療法は、3 日間のアントラサイクリン (ダウノルビシン $45\sim 60 \text{ mg/m}^2$ 、またはイダルビシンやミトキサントロン $10\sim 12 \text{ mg/m}^2$) と 7 (~10) 日間のシタラビン ($100\sim 200 \text{ mg/m}^2$ 持続静注または 2 分割静注) の組み合わせが基本である。この 2 剤にエトポシドが併用されることが多く、寛解導入率は $80\sim 90\%$ に達している¹⁻⁴⁾。ゲムツズマブオゾガマイシンの併用については、小児 AML でのエビデンスは限られている^{5, 6)}。成人 AML で有用性が証明された高用量のアントラサイクリンの使用については、小児では晩期の心毒性が問題となるために行われていない^{1, 7)}。本邦では、ANLL91 研究、AML99 研究、AML-05 研究におけるエトポシド 150 mg/m^2 を 5 日間先行投与した後にシタラビン 200 mg/m^2 (12 時間持続投与) を 7 日間、ミトキサントロン 5 mg/m^2 を 5 日間併用する治療が標準的寛解導入療法として使用されている⁸⁾。このように、AML ではシタラビンとアントラサイクリンを併用した寛解導入療法を行うべきだが、 $1\sim 6\%$ の感染合併症などによる寛解導入中死亡が報告されている^{2-4, 8)}。特に、乳児については寛解導入療法における有害事象発生のリスクが

高いことから、適切な減量措置を講じる必要がある⁹⁾。

検索式

2011年版で引用された文献のうち1件を引用した。これに加えてPubMedで2014年12月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、225件のうち重要と思われる6件を引用した。それ以外で、文献1)、7)は特に重要と思われたため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230件
2. 1. × chemotherapy 5,022件
3. 2. × induction 1,456件
4. 3. × children OR childhood OR pediatric 225件

文献

- 1) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
- 2) Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al ; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia : medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011 ; 155 : 366-76.
- 3) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia : results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013 ; 122 : 37-43.
- 4) Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia : results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 11 : 543-52, 2010.
- 5) Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin : results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 369-77.
- 6) Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with De Novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk : results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3021-32.
- 7) Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1249-59.
- 8) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-13.
- 9) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, et al. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia : a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2013 ; 98 : 578-88.

背景

AML の治療において、寛解導入療法後の残存白血病に対する寛解後治療は、寛解を維持し、最終的に治癒に至らしむために必要不可欠である。AML の寛解後治療は、寛解導入療法と同様にシタラビンとアントラサイクリンを中心とした多剤併用化学療法からなる強化療法が行われる。再発リスクの高い群に対しては第一寛解期に同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) が行われる。

推奨

寛解導入療法後化学療法として大量シタラビン療法を含む複数回の多剤併用強化療法を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

解説

AML の強化療法は、寛解導入療法と同様にシタラビンとアントラサイクリンを中心とした多剤併用化学療法からなり、寛解導入療法と併せて計 2~5 コース行われ、再発リスクの高い群に対しては第一寛解期に同種 SCT が行われる¹⁾。4 コース以上の強化療法が有益であるとの明らかなデータはない²⁾。1990 年代以降、大量シタラビン療法を含む強化療法を行うことが標準治療と位置付けられており、特に t(8;21) や inv(16) 陽性の core binding factor (CBF)-AML において生存率向上に寄与することが、若年成人および小児においても証明されている³⁻⁸⁾。本邦の AML-05 研究、AML99 研究、CCLSG9805 研究をはじめとして、無イベント生存率 (event free survival : EFS) は 50~60%、全生存率 (overall survival : OS) は 60~70% に達している⁸⁻¹⁰⁾。AML の治療において維持療法は不要であり、フランスの LAME 89/91 研究では強化療法後の維持療法の有無によるランダム化比較試験を行った結果、無病生存率 (disease free survival : DFS) で両者間に有意差を認めず、OS において維持療法なし群が有意に成績良好であった^{11, 12)}。このように、AML では寛解導入療法後化学療法として大量シタラビンを含む複数回の多剤併用化学療法を行うべきだが、2~6% の感染合併症などによる死亡が報告されている^{2, 7)}。

検索式

2011 年版で引用された文献のうち 6 件を引用した。これに加えて PubMed で 2014 年 12 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、844 件のうち重要と思われる 4 件を引用した。それ以外で、文献 1)、5) は特に重要と思われたため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230 件
2. 1. × chemotherapy 5,022 件

3. 2. × children OR childhood OR pediatric 844 件

文献

- 1) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
- 2) Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia : Medical Research Council AML 12 trial. *Br J Haematol* 2011 ; 155 : 366-76.
- 3) 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* 1998 ; 58 : 4173-9.
- 4) Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8 ; 21)(q22 ; q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3767-75.
- 5) Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16 ; 16)(p13 ; q22) : results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1087-94.
- 6) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone : different impact on pediatric AML patients with t(8 ; 21) and with inv(16). *Blood* 2011 ; 118 : 5409-15.
- 7) Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia : results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 543-52.
- 8) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : The AML trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-13.
- 9) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, et al. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013 ; 27 : 2413-6.
- 10) 多賀 崇, 堀越泰雄, 片野直之, 他. CCLSG AML9805 研究の寛解導入不能例の予後およびサルベージ療法の有用性についての検討. *日小血会誌* 2003 ; 17 : 346-51.
- 11) Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia : dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit — multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005 ; 19 : 2082-9.
- 12) Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia : results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant*. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2774-82.

CQ4

小児 AML 治療における造血細胞移植の役割は何か

2

急性骨髄性白血病 AML

背景

現在行われている主な小児 AML 治療研究における同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) の適応は CBF-AML (低リスク群) では不要, 診断時の染色体・遺伝子異常, 初期治療反応性の有無により再発リスクの高いと判断される群 (高リスク群 : HR 群) では同種 SCT の適応としている。本邦で初めて層別化治療を行った AML99 研究においては, HR 群は全例, 非血縁者間 SCT も含めた同種 SCT の適応, 中間リスク群では HLA 一致同胞ドナーを有する症例のみ同種 SCT の適応とし, ドナーのいない場合は自家移植と化学療法のランダム化比較試験を行った。一方, 低リスク群は化学療法のみで治療を行い, いかなる SCT も適応外とした。JPLSG 研究である AML-05 では *FLT3-ITD* 陽性も高リスク群として同種 SCT の適応とし, 中間リスク群は SCT 対象外とした。AML の第一寛解期における SCT の位置づけは, 非 CBF-AML については SCT の有効性に関する明確なエビデンスはないが, 無効であるとのエビデンスにも乏しい。

推奨

第一寛解期の高リスク群に対しては同種 SCT の適応が考慮される。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

解説

第一寛解期に同種 SCT の適応があるのは, 表 1 に示した染色体・遺伝子異常を認める例および初期治療反応不良例などの高リスク群である。高リスク群の 5 年全生存率は 47~57% であり, 中間リスク群, 低リスク群の 72~87% と比較して明らかに不良であることから^{1, 2)}, 同種 SCT の適応である。成人においては化学療法と比較し, 同種 SCT の優位性を示す明確なデータが存在する^{3, 4)}。各国の小児 AML 治療研究において 13~30% の症例を高リスク群に分類し, 第一寛解期での SCT 適応としている⁵⁾。

表 1 急性骨髄性白血病のリスク分類と治療選択

リスク群	予後因子	治療
高リスク	1 コースの化学療法で完全寛解に入らず, 2 コース後に完全寛解に入った例。Monosomy 7, 5q-, t(16; 21)(p11; q22), Ph1, <i>FLT3-ITD</i> を有する例	同種 SCT
中間リスク	高リスク, 低リスクを除いた例	強化した化学療法
低リスク	1 コースの化学療法で完全寛解に入った t(8; 21), inv(16), t(16; 16) を有する例	化学療法

移植ドナーについては、HLA 適合同胞骨髄が第一選択となるが、HLA 適合非血縁骨髄も HLA 適合同胞とほぼ同等の成績が得られている⁶⁾。欧州 Eurocord (95 例) ならびに本邦 (141 例) の小児 AML に対する非血縁臍帯血移植の報告では、良好な成績が得られており、HLA 適合同胞が得られない場合に非血縁臍帯血移植も選択肢の一つとなる^{7, 8)}。低リスク群は化学療法単独で長期生存が望めるため、第一寛解期における SCT の適応はない^{1, 2, 9)}。

なお、本ガイドラインの記述は日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン」(2009)¹⁰⁾ に準じている。

検索式

2011 年版で引用された 7 件の文献をそのまま引用し、うち 2 件 (造血細胞移植学会の文献) は最新版に更新した。これに加えて PubMed で 2014 年 12 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、188 件のうち重要と思われる 1 件を引用した。それ以外で、文献 5)、8) は特に重要と思われるため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230 件
2. 1. × stem cell transplantation 1,946 件
3. 2. × children OR childhood OR pediatric 188 件

文献

- 1) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-13.
- 2) Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005 ; 19 : 2130-8.
- 3) Yamada M, Matsuo K, Emi N, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission : a metaanalysis. *Cancer* 2005 ; 103 : 1652-8.
- 4) Basara N, Schulze A, Wedding U, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009 ; 23 : 635-40.
- 5) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al ; AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
- 6) 日本における造血細胞移植. 平成 25 年度 全国調査報告書, 日本造血細胞移植データセンター / 日本造血細胞移植学会, 2014.
- 7) Michel G, Rocha V, Chevret S, et al ; Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia : a Eurocord Group analysis. *Blood* 2003 ; 102 : 4290-7.
- 8) Isoyama K, Oda M, Kato K, et al. Japan Cord Blood Bank Network. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 45 : 69-77.
- 9) Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia : results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012 ; 97 : 21-9.
- 10) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病, JSHCT monograph Vol.19, 2009. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf>

背景

小児 AML の 30～40% が再発し、骨髄単独再発が 80% 前後である。再発後の 5 年生存率は同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) 施行例を含めても 40% 未満と報告されており、再発後に同種 SCT を行わなかった場合は 0% との報告もある¹⁻⁴⁾。特に初回寛解より 1 年以内に再発した“早期”再発は、1 年以降に再発した“後期”再発に比べて、第二寛解率が低く予後不良例が多い^{3,4)}。

推奨

再寛解導入療法により第二寛解に導入できた場合に、同種 SCT を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

解説

再発および難治性 AML の予後改善を目的として、様々な薬剤やレジメンを用いた試験が行われているが、再寛解導入療法として確立した治療はまだない。現状として、再発小児 AML に対して、シタラビンとアントラサイクリン等を組み合わせた化学療法が行われている。諸外国においては、フルダラビン、シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) の 3 者併用療法 (FLAG) および、これにアントラサイクリンを加えた治療法の再寛解導入率は 58～78% と報告されており^{1,3)}、標準的治療となっている。その中で、アントラサイクリンとしてリポゾーマル・ダウノルピシン (DNX) を用いた FLAG+DNX は、再発小児 AML に対する世界初のランダム化比較試験において寛解率 69% と非併用群 (59%) よりも成績が良かった³⁾ (フルダラビンと G-CSF は本邦においては AML の適応外医薬品であり、DNX は未承認薬である)。再発例ではフロントラインの化学療法によりアントラサイクリン総投与量が 300 mg/m² を超えていることが多いため、アントラサイクリン併用の再寛解導入療法においては心毒性に対する十分な配慮が必要である。

再寛解導入療法により第二寛解が得られた場合、同種 SCT を行うことで 58～66% の 5 年生存率が得られており³⁻⁷⁾、ドナーソース別の 5 年生存率 (16 歳未満) は、本邦では、血縁骨髄 64%、非血縁骨髄 62%、非血縁臍帯血 63% と差がない^{4,5,7)}。

しかし、実際の AML 再発後寛解率は 60～70% であり¹⁻⁴⁾、本邦の非寛解期の同種 SCT の 5 年生存率は 20% 前後であることから^{5,7)}、日本造血細胞移植学会のガイドラインでは寛解が得られなくても「CO (clinical option) = 移植を考慮してよい」とされている⁸⁾。

検索式

2011年版で引用された文献のうち3件を引用し、うち2件（造血細胞移植学会の文献）は最新版に更新した。これに加えてPubMedで2014年12月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、502件のうち重要と思われる4件を引用した。それ以外で、文献3)は特に重要と思われたため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 11,814件
2. 1. × relapse 1,912件
3. 2. × children OR childhood OR pediatric 502件

文献

- 1) Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML : results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010 ; 24 : 1422-8.
- 2) Gorman MF, Ji L, Ko RH, et al. Outcome for children treated for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (rAML) : a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatric Blood Cancer* 2010 ; 55 : 421-9.
- 3) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia : Results of randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 599-607.
- 4) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, et al. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol* 2014 ; 100 : 171-9.
- 5) 日本における造血細胞移植. 平成 25 年度 全国調査報告書, 日本造血細胞移植データセンター / 日本造血細胞移植学会, 2014.
- 6) Bunin NJ, Davies SM, Aplenc R, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4226-32.
- 7) Isoyama K, Oda M, Kato K, et al ; Japan Cord Blood Bank Network. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 45 : 69-77.
- 8) 日本造血細胞移植学会 : 造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病, JSHCT monograph Vol.19, 2009. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf>

CQ6

小児 APL の標準的治療は何か

2

背景

APL は、t(15;17) とその転座から生じる *PML-RARA* 融合遺伝子を特徴とする AML の独立した一病型である。分化誘導剤であるトレチノイン（オールトランスレチノイン酸、ATRA）が有効であることから、他の AML とは異なった骨格による治療が行われる。APL は発症に伴ってしばしば致死的な播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation : DIC）を合併するため、形態学的に APL の診断がなされた時点で oncologic emergency として扱い、速やかに（染色体や遺伝子診断の結果を待つことなく）寛解導入療法を開始する^{1,2)}。

推奨

ATRA、アントラサイクリン、シタラビンを含む複数回の多剤併用強化療法を用いることを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

APL の key drug は ATRA とアントラサイクリンであり、この2剤とシタラビンによる寛解導入療法で小児 APL の場合は 95% 前後に完全寛解が得られる。導入中の主要な合併症は DIC と APL 分化症候群（ATRA 症候群）で、これらは時に致死経過をたどることがあるため、白血病治療と平行してこれらの合併症の予防、治療が必須である^{1,2)}。完全寛解到達後は、ATRA とアントラサイクリンを中心とする複数回の強化療法と ATRA による維持療法を行う。これらの治療により、小児 APL では約 75% の無イベント生存率（event free survival : EFS）、約 85% の全生存率（overall survival : OS）が得られる²⁻⁴⁾。本邦で行われた多施設共同研究 AML99-M3 では、完全寛解率 96.6%、7年 EFS 91.4%、7年 OS 93.1%、7年累積再発率 3.6%、などの成績が得られている⁵⁾。

PML-RARA 融合遺伝子をターゲットとした微小残存病変（minimal residual disease : MRD）の検出は、APL の診療上非常に有用である。MRD の持続的検出や再出現は血液学的再発予測の良い指標であり、この時点での早期治療介入により予後の改善が見込める⁶⁾。そのため、強化療法終了後に MRD 残存を認めた場合には、三酸化ヒ素（ATO）やゲムツツマブ オゾガマイシンを中心とした救済治療や造血細胞移植（stem cell transplantation : SCT）を考慮する¹⁾。

近年、成人初発 APL に対する第Ⅲ相試験において、従来の ATRA とアントラサイクリンによる治療を行った群と比較して、すべての治療相を分化誘導剤（ATRA およ

びATO)のみで行った群の方が、治療成績が優れている可能性のあること報告された⁷⁾。現在、世界的にATOの安全性有効性を検証する治療研究が行われており、今後はATOが初発APLの標準的治療に組み込まれていく可能性がある。

検索式

2011年版で引用された文献のうち3件を引用した。これに加えてPubMedで2014年12月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、98件のうち重要と思われる3件を引用した。それ以外で、文献7)は特に重要と思われたため引用した。

1. acute promyelocytic leukemia 1,729件
2. 1. × chemotherapy 867件
3. 2. × children 98件

文献

- 1) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 ; 113 : 1875-91.
- 2) Abla O, Ribeiro RC. How I treat children and adolescents with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014 ; 164 : 24-38.
- 3) Creuzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Brit J Haematol* 2010 ; 149 : 399-409.
- 4) Bally C, Fadlallah J, Leverger G, et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents : an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1641-6.
- 5) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia : the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Brit J Haematol* 2011 ; 152 : 89-98.
- 6) Esteve J, Escoda L, Martin G. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99) : benefit of an early intervention. *Leukemia* 2007 ; 21 : 446-52.
- 7) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 111-21.

Down 症候群の AML の標準的治療は何か

背景

Down 症候群児は白血病の合併頻度が高いことが知られているが、Down 症候群に発症した AML (myeloid leukemia associated with Down syndrome : ML-DS) は、ほとんどが 4 歳以下と発症年齢が低く、急性巨核芽球性白血病 (acute megakaryoblastic leukemia : AMKL) が多いなどの特徴を持ち、現在は独立した疾患として扱われている。ML-DS は非 Down 症候群児の AML に比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性が良いことが知られるようになり、治療も独立したものが行われるようになっている。

推奨

アントラサイクリンとシタラビンを中心とし、非 Down 症候群児の AML より減弱した治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

解説

ドイツを中心とするヨーロッパの BFM グループや米国などでは当初、非 Down 症候群児の AML に準じた治療を行っていたが、ML-DS は非 Down 症候群児の AML に比べ治療反応性が良好である一方、骨髄抑制をはじめとする治療関連毒性が強いことが問題となった。それを踏まえて、近年では非 Down 症候群児に比較し治療強度を弱くした治療研究が行われ、3 年無イベント生存率 (event free survival : EFS) が 75~90% と治療成績の向上が得られている¹⁻³⁾。

本邦では、1987~1997 年までの AT-DS 研究、2000~2004 年までの AML 99 Down プロトコル研究と ML-DS に特化した治療研究が行われ、3 年 EFS が 80~85% と欧米に比べて遜色ない良好な成績を報告している^{4,5)}。

このように、ML-DS にはアントラサイクリンとシタラビンを中心とし非 Down 症候群児の AML より減弱した治療がもっとも標準的な治療法であるが、症例数は少ないもののビンクリスチンとシタラビン少量療法を中心とした治療で 5 年 EFS 67% という報告もあることから⁶⁾、多数例において治療強度をさらに低くできる可能性がある。その一方で、再発例の予後が不良であることから⁷⁾、現時点でまだ明らかになっていない治療早期に判明する予後因子の解明が待たれている。

検索式

2011 年版で引用された文献のうち 4 件を引用した。これに加えて PubMed で 2014 年 12 月 31 日まで

の文献に関して以下のとおり検索を行い、181件のうち重要と思われる2件を引用した。それ以外で、文献6)は特に重要と思われたため引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia
12,248件
2. 1. × Down syndrome 639件
3. 2. × Chemotherapy 181件

文献

- 1) Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005 ; 19 : 1355-60.
- 2) Abildgaard L, Ellebaek E, Gustafsson G, et al. Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia : data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and review of the literature. *Ann Haematol* 2006 ; 85 : 275-80.
- 3) Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM, et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971 : a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012 ; 118 : 4806-14.
- 4) Kojima S, Sako M, Kato K, et al. An effective chemotherapy regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with Down's syndrome. *Leukemia* 2000 ; 14 : 786-91.
- 5) Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia : the Japanese Childhood AML Cooperate Study Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5442-7.
- 6) Al-Ahmari A, Shah N, Sung L, et al. Long-term results of an ultra low-dose cytarabine-based regimen for the treatment of acute megakaryoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 2006 ; 133 : 646-8.
- 7) Taga T, Saito AM, Kudo K, et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012 ; 120 : 1810-5.