

Thesis

掲載論文は学位論文(Thesis)であり原著論文ではない。
従って掲載論文を他論文で引用することを禁止する。

造血器腫瘍に対するフルダラビン／メルファラン／全身放射線照射を 前処置とした同種造血幹細胞移植の治療効果

臨床医学研究系 内科学 血液内科

阿南（根本） 朋恵

【背景】同種造血幹細胞移植は、造血器腫瘍に対する有力な根治療法である。これまで移植前処置は骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning: MAC) が用いられてきたが、前処置関連の有害事象により高齢者や合併症の多い患者においては適応が難しかった。このような理由から、前処置を軽減することで副作用を軽くし、移植片対白血病効果を重視した骨髄非破壊的前処置 (non-myeloablative conditioning: NMAC) や強度減弱型前処置 (reduced-intensity conditioning: RIC) を用いた移植が行われるようになってきた。

【方法】通常のMACによる前処置が難しい難治性骨髄性腫瘍 15 症例に対して、フルダラビン (FLU)、メルファラン (MEL)、全身放射線照射 (TBI) による RIC を前処置とした移植を行い、従来の MAC による移植を行った 23 症例と安全性、有効性を比較検討した。

【結果】対象症例 38 例中、15 例が RIC、23 例が MAC を前処置として移植を行った。全症例の RIC 群の 2 年全生存率 (Overall survival: OS) は 42.3%、MAC 群 43.5%、無イベント生存率 (Event free survival: EFS) は RIC 群 36.7%、MAC 群 39.1% であった。生着は RIC 群全症例で認められ、治療関連毒性は RIC 群に比較して MAC 群の方が多く認められた。単変量および多変量解析において OS、EFS ともに RIC 群と MAC 群の間に有意差は認められなかったが、移植時の PS や寛解の有無に関しては有意差が認められた。

【結論】FLU-MEL-TBI (4 Gy) を前処置とした造血幹細胞移植の高齢者または臓器障害を有する骨髄性造血器腫瘍での有効性が認められた。移植時の寛解の有無が予後に関与していると考えられ、今後は OS および EFS の改善を目指した至適なレジメンの検討が望まれる。

緒 言

同種造血幹細胞移植は造血器腫瘍に対する有力な根治療法であり、1957 年に白血病患者に対して同種骨髄移植が初めて試みられた¹⁾。1970 年代には急性白血病や再生不良性貧血に対する近代的骨髄移植のシステムが確立され²⁾、さらに、急性白血病に対する同種骨髄移植を非寛解期ではなく寛解期に実施することによって長期生存率が大きく向上することが明らかになり、同種骨髄移植は造血器腫瘍に対する治療的療法として位置づけられるようになった³⁾。移植前に行われる化学療法または放射線療法のことを移植前処置といい、残存した腫瘍を減少させることに加えて、ドナーの正常造血幹細胞が生着するための造血スペースの確保やレシピエントの免疫能

を抑制することで造血幹細胞の生着を容易にすることを目的に施行される⁴⁾。同種ドナーから採取した造血幹細胞移植片に含まれる免疫担当細胞によって、ドナー細胞が宿主の細胞を非自己として認識する病態が移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) であり、患者体内に残存する腫瘍も非自己として認識されることにより排除される効果を移植片対白血病 (graft-versus leukemia: GVL) 効果と呼んでいる。1990 年に Horowitz らにより GVHD に伴う GVL 効果の存在が明確にされ、同種造血幹細胞移植では強い GVL 効果が誘導されることにより抗腫瘍効果を示すことが明らかにされた⁵⁾。

従来、移植前処置は、残存した腫瘍細胞をできる限り根絶することを目的に busulfan (BU) および cyclophosphamide (CY) 大量投与 (BU-CY)⁶⁾、全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) 12 Gy および CY 120 mg/m² (TBI-CY)⁴⁾ などの骨髄破壊的前処置 (myeloablative

conditioning: MAC) が用いられて来た。前者では再発率、血縁者間移植以外での生着不全率が高く、後者は照射する放射線が高用量である点が高齢者には厳しい前処置であるとされている。また、難治性骨髄性腫瘍に対してはTBI 12 Gyおよび顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) 併用大量cytarabine (Ara-C) の前処置により高い有用性を示した報告があるが⁷⁾、この方法も適応患者には限りがあり、高齢者や合併症の多い患者における適応は難しいのが現状である。

GVL効果が明らかにされる以前は、同種造血幹細胞移植の実施に際しては、腫瘍量を減少させ治癒率を向上させることを目的に移植前処置が次第に強化されていった。その結果、ドナー由来の移植片の拒絶や再発率の低下などの効果が得られたものの、一方で、多くの移植症例では前処置関連毒性 (regimen related toxicity: RRT) による死亡例の増加によりその効果は相殺され、生存率の向上に至らなかった^{8,9)}。このような理由から、前処置の抗がん剤や放射線の投与量を軽減することでRRTを軽減し、抗腫瘍効果としてGVL効果を重視した骨髄非破壊の前処置 (non-myeloablative conditioning: NMAC) を用いた造血幹細胞移植が行われるようになってきた¹⁰⁾。

造血幹細胞移植において年齢は予後に関与する重要な要素であり、若年者では十分耐用可能なレジメンでも高齢者にとっては耐用能力を超えることがある。また、急性GVHDは高齢者においてより出現頻度が高く¹¹⁾、その点からも若年者と同様のレジメンを選択した場合、高齢者では治療関連死亡の危険性がより高くなることが推察される。このような理由から、NMACが登場するまでは、同種造血幹細胞移植の適応年齢は通常55歳以下であり、55歳を超える症例は高齢者とみなし移植不適応と考えられていた¹²⁾。また、55歳以下の症例でも主要な臓器に障害を有する症例では移植適応が限られていた。しかし、NMACによりRRTが軽減されたことで、以前では同種造血幹細胞移植が困難と考えられていた症例にも移植適応が拡大されるようになってきた¹³⁾。また、前処置の強度にも様々な工夫がされるようになり、MACとNMACとの間に位置するような強度減弱型前処置 (reduced intensity conditioning: RIC) と呼ばれる概念も生まれるようになった¹⁴⁾。RICの特徴は、MACよりRRTが少なく、NMACより前処置が強化されているため抗腫瘍効果が期待できる点である¹⁵⁾。

これまで報告されているRICのレジメンは様々であり、現時点ではその優劣ははっきりしておらず、至適前処置は確立されていない。主にプリンアナログ系薬剤であるフルダラビン (fludarabine: FLU) とアルキル化薬であるメルファラン (melphalan: MEL)¹⁶⁾、BU¹⁷⁻¹⁹⁾、CY^{20,21)}等との組み合わせが用いられ、さらに少量のTBIや抗胸腺グロブリン (anti-thymocyte globulin: ATG) が併用される場合もある^{22,23)}。FLUは、強力な免疫抑制作用をもちながら血液毒性以外の有害事象が軽度であるため、RICに広く

用いられている。アルキル化薬は、骨髄破壊に必要な大量投与時にも臓器障害が比較的少ないため、化学療法単独での前処置に用いられることが多い⁴⁾。アルキル化薬の一つであるMELは、大量投与により急性白血病や他の造血器腫瘍に対して長期寛解を維持できることに加え、RRTが少ないことが報告されている^{24,25)}。以上のように抗腫瘍効果を有し、しかもRRTが少ないという特徴から、FLUとMEL併用のRICは治療効果が期待できる移植前処置として臨床に導入されるに至った。米国MD Anderson Cancer Center (MDACC) において、高齢であることや臓器障害を有するなどの理由によりMACを用いた同種造血幹細胞移植が困難な造血器腫瘍に対して、前処置としてFLUとMEL併用のRICを用いた初めての移植例が報告され、移植片の生着という点で有利に奏効することから広く用いられるようになった¹⁶⁾。さらに、FLU、MELに減量したTBIを加えることにより、生着不全のリスクの高い非血縁者間移植、臍帯血移植を行う際にも良好な成績が得られることが報告されるようになった²⁶⁻²⁹⁾。

このような前処置に用いる薬剤の工夫などにより移植療法は進歩し多様化しており、近年では55歳を超える高齢者や臓器障害を有する患者でも同種造血幹細胞移植が可能となり、移植適応が拡大されている⁹⁾。また、高齢化に伴い、高齢の白血病患者数は増加しており、高齢者に対する移植のニーズが高まっている。このような背景から、55歳以上的高齢者や合併症のある症例でも根治を目指した安全で有効な移植療法の確立が必要と考えた。日常診療の場では、病勢コントロールの難しい、再発後や非寛解期で同種造血幹細胞移植を考慮しなくてはならない場合や、移植ソースとして条件の良い血縁ドナーを得られず、非血縁ドナーや臍帯血を用いた移植となる事もあり、移植条件の良い状態で移植治療を行える症例はむしろ少ないのが現状である。われわれはこのような日常診療での事象をふまえ、難治性骨髄性腫瘍の治療成績の向上を目的に、通常のMACが難しいと考えられた15症例の成人症例に対して、移植前処置にRICとしてFLU 125 mg/m²、MEL 80 mg/m² およびTBI 4 Gy (FLU-MEL-TBI) を用いたRICの安全性、有用性を後方視的に検討するとともに、OS、EFSを従来のMACによる移植を行った23症例と比較検討した。

対象と方法

本研究は埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認のもとで行われた (申請番号:808, 1084)。

2004年8月1日から2013年7月31日までの間に、埼玉医科大学総合医療センター血液内科において骨髄性造血器腫瘍 [急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML)、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm: MPN)、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) およびこれらの移行状態] と診断され、同種造血幹細胞移植を行った38症例を後方視的に検討した。

臨床的な検討項目は、診療録より前処置の方法、移植時年齢、性別、疾患名、移植時病期、cytogenetic riskとしての染色体異常、移植の既往、移植時performance status (PS)、造血幹細胞移植前の合併症のスコアにより移植症例の予後を予測しうるhematopoietic cell transplant comorbidity index (HCT-CI)、ドナーの種類、幹細胞ソースの種類、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 抗体の有無、移植後の生着の有無と生着日、移植後30日以内の早期の治療関連毒性 (RRT)、急性GVHDの合併、慢性GVHDの合併、再発の有無と再発するまでの期間、生存期間、死亡原因、晩期合併症、二次性発がんの有無を抽出した。

1. 移植前処置レジメン

骨髄性造血器腫瘍患者で、移植時年齢55歳以上の患者、あるいは55歳未満でも心臓、肺、腎臓、肝臓、中枢などの主要臓器障害または活動性の感染症を有する場合、または2回目の造血幹細胞移植を行う場合にRICを前処置とする同種造血幹細胞移植を選択した。用いたレジメンはFLU 25 mg/m² 点滴静注を5日間、MEL 80 mg/m² 点滴静注を1日間、TBI 4 Gy 2分割照射を1日間行った。

移植時年齢が55歳未満の患者で、主要臓器障害がない患者に対しては、MACとしてTBI総線量12 Gy 6分割3日間照射およびCY 60 mg/kg/day点滴静注2日間投与、またはTBI総線量12 Gy 6分割3日間照射、大量Ara-C 3 g/m² 1日2回点滴静注4日間をG-CSF (Lenograstim) 5μg/kg/day 4日間持続点滴静注を併用して投与した。これまでの治療経過の中でAra-Cへの感受性が期待される症例には、MACを用いたレジメンとしてG-CSF併用でのAra-C大量投与を選択した。

治療に際しての支持療法として、TBIによる脳浮腫と考えられる頭痛に対しては、グリセリン点滴静注を行った。MEL投与時には口腔粘膜障害予防のため、氷による口腔内冷却療法(クライオセラピー)を行った。Ara-C投与による全身アレルギー性症状の予防のためステロイド全身投与を、またアレルギー性角結膜炎予防のためステロイド点眼剤を併用した。

2. GVHD予防

GVHD予防法としては、血縁者間移植の場合はCyclosporin A (CyA) 3 mg/kg/day持続静注および短期Methotrexate (MTX) 10 mg/m² (day1) および7 mg/m² (day3, 6) 静注併用を用い、非血縁者間移植の場合はTacrolimus (FK506) 0.02 ~ 0.03 mg/kg/day 持続静注および短期MTX 10 mg/m² (day1) および7 mg/m² (day3, 6, 11) 静注併用を行った。臍帯血移植ではCyA 3 mg/kg/day持続静注単独投与を行った。

3. その他の支持療法

ドナー、レシピエントともにCMV抗体陰性の場合、CMV抗体陰性の輸血製剤を使用した。CMV抗体陽性の場合、血球回復後定期的に白血球CMV抗原を測定し、陽性化が見られた場合は、Ganciclovir (GCV) 5 ~ 10

mg/kg/dayによる早期治療を導入した。急性期のヘルペス感染症予防のため、Acyclovir 1000 mg/dayを移植前3日から移植後14日または生着までの間投与した。

4. 生着、キメリズム、微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) の評価

ドナー移植片の生着は白血球数1000/μL以上に回復し、その後3日以上維持されることとし、生着時(生着不全の場合は移植後1ヶ月後)、3ヶ月後、1年後に骨髄検査を行い、生着の状態、再発の有無を検討するとともに、ドナー、レシピエントのキメリズムを検討した。キメリズム検討の方法としては、性染色体FISH (fluorescence in situ hybridization) 法またはSTR-PCR (short tandem repeats-polymerase chain reaction) を用いた。また、一部の疾患に限られたが、PCRを用いてMRDの検出が可能な場合、mRNAキメラ遺伝子定量により追跡し分子生物学的寛解 (molecular complete remission: CR) の確認を行った。

5. 治療関連毒性 (RRT) の評価

治療関連毒性はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.0を用いて評価した。

6. 急性GVHD、慢性GVHDの診断

急性GVHDの診断は、皮膚生検、腸管粘膜生検による組織学的診断にて行った。慢性GVHDの診断には、皮膚生検、口唇生検、肝生検などの組織学的検査のほか、画像検査 (CT, MRI)、生理機能検査 (肺機能検査) を補助的に用いた。

7. 統計学的解析

RICおよびMAC両群間の比較検討は、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定、数値に関しては、t検定またはWilcoxon順位和検定を用いた。OSのエンドポイントまでの期間は移植日から最終観察日あるいは死亡日までとし、EFSのエンドポイントまでの期間は移植日から再発または最終観察日あるいは死亡日までとし、Kaplan-Meier法を用いた。またOS、EFSに関する予後因子のHazard ratio (HR) を単変量、多変量解析により検定した。統計解析ソフトJMP®10 (SAS Institute Inc.) を用い、P値は<0.05を有意とした。

結 果

1. 患者背景

根治療法として同種造血幹細胞移植が必要であると判断された難治性の骨髄性造血器腫瘍38例中、15例がRICを、23例がMACを前処置として移植を行った。対象患者の臨床的特徴をTable 1に示す。

RIC群の年齢中央値は56歳 (28-61歳)、MAC群の年齢中央値は37歳 (19-53歳) であり、RIC群はMAC群に比べ患者の年齢中央値が高い傾向にあった。男女比は、RIC群では男性11例、女性4例、MAC群では男性14例、女性9例で、両群ともやや男性患者が多かった。対象とした疾患は難治性のAML、MDS、MPNであり、RIC群ではAML11例、MDS3例、MPN1例で、MAC群ではAML15例、

MDS6 例, MPN2 例であった。このうち, AML 第 1 寛解期例は RIC 群 6 例, MAC 群 8 例であった。

Cytogenetic risk の定義としては, 2008 年 WHO 分類に示された骨髄性腫瘍の予後不良の病型を用いた³⁰⁾。AML における高リスク群は, 予後不良の染色体異常 (inv (3), t (11;19) 以外の Mixed-Lineage Leukemia (MLL) 遺伝子異常, 複雑核型異常) を有する場合, 他の腫瘍に対して抗がん剤を使用した後に発症した治療関連 AML, MDS や MPN などが先行し発症した AML, 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (plasmacytoid dendritic cell neoplasm) とした。MDS における高リスク群の定義は, 国際予後判定システム (IPSS) におけるスコア ≥ 2.5 とし, MPN における高リスク群としては急性白血病への移行の病態とした。Cytogenetic risk における中間/低リスク群は RIC 群で 6 例, MAC 群で 12 例であり, 高リスク群は RIC 群で 9 例, MAC 群で 11 例であった。PS 0 ~ 1 の全身状態の良い症例は RIC 群 11 例, MAC 群 20 例, PS 2 以上の症例は RIC

群 4 例, MAC 群 3 例であった。MAC 群において, PS 2 以上という全身状態不良な患者が 3 名含まれていたが, これらの症例は, 原病による下肢静脈閉塞 1 例, 糖尿病性網膜症により失明した 1 例および腰椎椎体圧迫骨折 1 例であり, いずれも日常生活の制限があるものの若年者であり, MAC に耐えられると判断した。HCT-CI を用いることにより移植前の併存疾患や臓器障害を評価できるが, HCT-CI 0 ~ 2 は RIC 群 13 例, MAC 群 21 例, 3 以上は RIC 群 2 例, MAC 群 2 例であった。MAC 群に comorbidity index (CI) の高い症例が含まれたが, いずれも主要臓器障害は有しておらず, 肥満, コントロールされた精神疾患, コントロールされた糖尿病などが存在するのみであり, MAC の適応と判断された。ドナーに関しては, RIC 群は血縁ドナー 7 例, 非血縁ドナー 8 例であり, MAC 群では血縁ドナー 11 例, 非血縁ドナー 12 例であった。また, 用いた幹細胞ソースは, RIC 群は骨髄 9 例, 末梢血 4 例, 臍帯血 2 例であり, MAC 群は骨髄 20 例, 末梢血 2 例,

Table 1.

Patient's characteristics				
			RIC(n=15)	MAC(n=23)
median age (range)			56(28-61)	37(19-53)
sex	male		11	14
	female		4	9
disease	AML	1CR	6	8
		PIF	2	6
		relapse	3	1
	MDS	RCMD	0	2
		RAEBt	3	4
	MPN		1	2
cytogenetic risk				
intermediate/low			6	12
high			9	11
PS	0, 1		11	20
	≥ 2		4	3
HCT-CI score				
0-2			13	21
≥ 3			2	2
donor	related		7	11
	unrelated		8	12
stem cell source				
bone marrow			9	20
peripheral blood			4	2
cord blood			2	1
CMV-Ab	negative		0	2
	positive		15	21

RIC:reduced intensity conditioning, MAC: myeloablative conditioning, AML:acute myeloid leukemia,1CR: first complete remission, PIF: post induction failure, MDS:myelodysplastic syndrome,RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RAEBt: refractory anemia with excess of blasts in transformation, MPN:myeloproliferative neoplasm, PS: performance status, HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, CMV-Ab: cytomegalovirus-antibody. Table1 is patient's characteristics data about the patients undergoing transplantation.

臍帯血 1 例であった。移植前の CMV 抗体に関しては、RIC 群での陰性例はなく、全例陽性であり、MAC 群では陰性 2 例、陽性 21 例であった。

2. 生着

Table 2 に移植後の結果を示した。RIC 群は 15 例全例で移植片の生着を認めたが、MAC 群では移植片の生着は 23 例中 20 例であり、2 例は生着不全、1 例は生着前に重篤な敗血症を合併した早期死亡例であった。

3. 早期の治療関連毒性 (RRT)

RRT に関しては CTCAE ver4.0 により評価を行った。RIC 群では発熱性好中球減少症 7 例、口内炎や下痢などの粘膜障害 2 例、敗血症 2 例、高ビリルビン血症 2 例を認めた。MAC 群では発熱性好中球減少症 17 例、口内炎や下痢などの粘膜障害 20 例、敗血症 3 例、高ビリルビン血症 3 例、AST および ALT 上昇 3 例、結膜炎 2 例、急性腎機能障害 2 例、播種性血管内凝固症候群 1 例、意識消失発作 1 例であった。MAC 群では口内炎、下痢など粘膜障害

が RIC に比較して高頻度に生じ、疼痛のコントロールのための塩酸モルヒネ投与や摂食不良による高カロリー輸液を必要とする症例が多い傾向があった。MAC 群の 1 例では意識消失発作が生じ、大量 Ara-C による中枢神経への影響と想定された。また、MAC 群のほうが発熱性好中球減少症、敗血症の合併例が多く認められた。

4. GVHD の合併

急性 GVHD Grade 1 以下の症例は、RIC 群で 9 例、MAC 群で 10 例に認められ、Grade 2 の症例は、RIC 群 5 例、MAC 群 5 例であった。Grade 3 以上の重症の急性 GVHD は RIC 群 1 例、MAC 群 7 例に認められ、MAC 群で重症度の高い急性 GVHD 発症頻度が高い傾向を示し、RIC 群 1 例と MAC 群 4 例が致命的な転帰となった。MAC 群における生着不全の 2 症例は、血球回復が認められないまま重度の急性 GVHD を合併した。慢性 GVHD は評価可能症例において、RIC 群では 11 例中 7 例 (64%) に認められ、MAC 群では 16 例中 8 例 (50%) に認められ、やや RIC 群に多い

Table 2.

		RESULT	
		RIC (n=15)	MAC (n=23)
Engraftment Failure		15 0	20 3
Early toxicity <day30 (≥Grade3)	febrile neutropenia	7	17
	mucositis/diarrhea	2	20
	sepsis	2	3
	AST/ALT increased	0	3
	T-Bil increased	2	3
	conjunctivitis	0	2
	acute kidney injury	0	2
	DIC	0	1
	syncope	0	1
acute GVHD	Grade≤1	9	10
	Grade 2	5	5
	Grade3、4	1	7
	not evaluable	0	1
chronic GVHD	none	4	8
	limited	1	0
	extensive	6	8
	not evaluable	4	7
	(death <180days)		
Veno occlusive disease		1	1
CMV colitis		0	2
pulmonary aspergillosis		0	2
secondary malignancy		0	0
death		8	14
cause of death	relapse	5	5
	GVHD	2	4
	infection	1	5

AST: Asparate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, T-Bil: total bilirubin, DIC: Disseminated intravascular coagulation, GVHD: graft-versus-host disease

傾向があった。RIC群では広範囲な皮膚、肝臓、肺病変を生じた症例が1例認められ、移植後15ヶ月で致命的な転帰となった。

5. その他の合併症

肝静脈閉塞症 (Veno occlusive disease) をRIC群で1例、MAC群で1例に生じた。その他、MAC群ではCMV腸炎を2例で、肺アスペルギルス症を2例で合併した。長期観察例も存在する中で、今回検討したRIC群、MAC群のいずれから二次がんの発症は認められなかった。

6. 死因

RIC群8例(53%)が死亡し、死因は再発5例、GVHD2例、重症感染症1例であった。MAC群では14例(61%)が死亡し、死因は再発5例、GVHD4例、重症感染症4例であった。

7. OS, EFS

RIC群、MAC群ともに観察期間中央値は18か月であった。全症例でのRIC群の2年OSは42.3%、MAC群43.5%であった (Fig. 1)。また、全症例でのEFSはRIC群36.7%、MAC群39.1%であり、OS、EFSともにp値は0.05以上であり、RIC群とMAC群間に有意差は認められなかった (Fig. 1)。

全患者のOSおよびEFSに影響する因子を単変量解析および多変量解析により検討した (Table 3)。MAC群に対するRIC群の比較において、OSのHRは単変量解析0.77、多変量解析0.80、いずれもp値0.05以上で有意差は認めなかった。EFSのHRでは単変量解析0.86、多変量解析0.50、いずれもp値0.05以上で有意差は認められず、今回の検討では、前処置の強度によりOS、EFSに差は生じないと考えられた。

全移植症例を対象として、性別、年齢、ドナー、PS、寛解に関して、OSおよびEFSに影響する因子かどうかを単変量解析および多変量解析により検討した (Table 3)。

女性に対する男性との比較、年齢50歳未満に対する50歳以上との比較、血縁ドナーに対する非血縁ドナーとの比較は、OS、EFSにおいて単変量および多変量解析ともにp値は0.05以上であり、有意差を認めなかった。移植前のPSが1以下に対する2以上の症例との比較は、OSのHRは単変量解析3.67、p値0.05未満、多変量解析3.06、p値0.053で、単変量解析では有意差は認めしたが、多変量解析では有意差は認めなかった。また、EFSに関しては、HRは単変量解析3.45、p値0.05未満、多変量解析4.11、p値0.23であり、単変量解析では有意差を認め、PS2以上の症例はOSおよびEFSを悪化させる可能性が示唆されたが、多変量解析では有意差は認めなかった。移植時における疾患の状態が寛解症例に対する非寛解症例との比較は、OSのHRは単変量解析3.46、p値0.05未満、多変量解析3.02、p値0.05未満で、単変量・多変量解析ともに有意差を認め、移植時における疾患の状態がOSの予後予測因子となりえると考えられた。また、EFSに関しては、HRは単変量解析2.70、p値0.05未満、多変量解析3.02、p値0.10であり、単変量解析では有意差を認め、移植時非寛解の症例はOSを悪化させる可能性が示唆されたが、多変量解析では有意差が認められなかった。

考 察

今回の後方視的研究では、高齢者や主要臓器障害を有するためMACが困難な難治性骨髄性腫瘍患者を対象に、FLU-MEL-TBI (4 Gy) によるRICを前処置として同種造血幹細胞移植を施行した症例の臨床的解析を行った。FLUとMEL併用のRICを用いた初めての報告はMD Anderson Cancer Center (MDACC) よりなされたが¹⁶⁾、この報告によると、FLUの強力な免疫抑制作用と、MELの強力な抗腫瘍効果に加え前処置関連毒性が比較的少ないという特徴をいかし^{24, 25)}、FLUとMEL併用のRIC

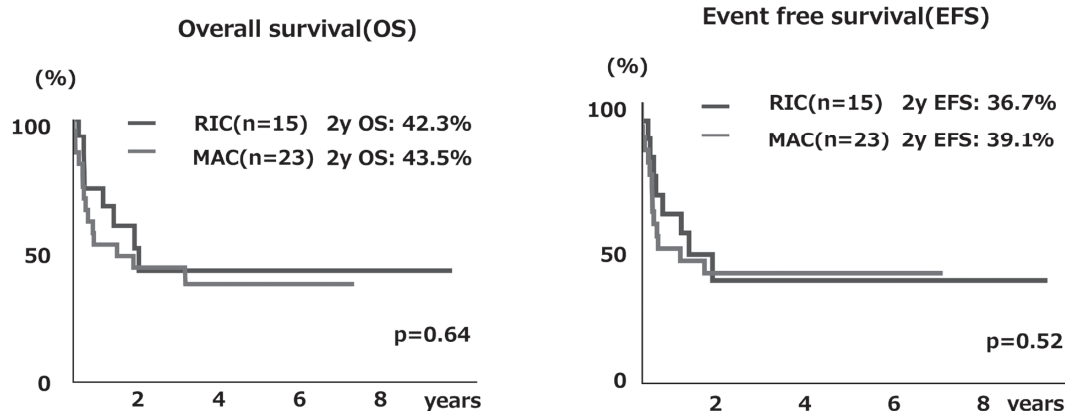


Fig. 1. Figure 1 showed that two-years OS and two-years RFS following RIC and MAC allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of our study. Two-years OS estimates were 42.3% for RIC patients and 43.5% for MAC patients. Two-years RFS estimates were 36.7% for RIC patients and 39.1% for MAC patients. No statistically significant difference between RIC and MAC patients in association with OS ($P=0.64$) and RFS ($P=0.52$).

Table 3.

Univariate and multivariate analysis for OS and EFS

Variable	OS				EFS			
	univariate HR(range)	p	multivariate HR(range)	p	univariate HR(range)	p	multivariate HR(range)	p
MAC	1.0		1.0		1.0		1.0	
RIC	0.77 (1.34-10.71)	0.56	0.80 (0.29-2.11)	0.66	0.86 (0.36-1.97)	0.73	0.50 (0.15-1.56)	0.23
Female	1.0		1.0		1.0		1.0	
Male	1.09 (0.46-2.76)	0.83	0.71 (0.27-2.01)	0.51	0.99 (0.43-2.38)	0.97	0.65 (0.30-2.18)	0.65
Age <50y	1.0		1.0		1.0		1.0	
Age ≥50y	0.80 (0.31-1.87)	0.61	0.94 (0.35-2.46)	0.90	0.97 (0.43-2.34)	0.95	1.71 (0.61-4.71)	0.30
Related donor	1.0		1.0		1.0		1.0	
Unrelated donor	1.06 (0.45-2.49)	0.88	0.88 (0.34-2.22)	0.78	1.16 (0.51-2.67)	0.72	1.03 (0.43-2.47)	0.94
PS0/1	1.0		1.0		1.0		1.0	
PS2/3	3.67 (1.26-9.61)	<0.05	3.06 (0.98-8.84)	0.053	3.45 (0.12-0.83)	<0.05	4.11 (1.23-12.71)	0.23
CR	1.0		1.0		1.0		1.0	
not CR	3.46 (1.34-10.71)	<0.05	3.02 (1.02-10.35)	<0.05	2.70 (1.12-7.54)	<0.05	3.02 (1.02-10.35)	0.10

HR: Hazard ratio, P: P-value, P<0.05 was considered significant.

が考案された。現在では様々な施設でFLUとMEL併用のRICを用いた移植が行われ^{16, 17, 31, 32)}、さらに少量TBI²⁶⁻²⁹⁾やATG^{33, 34)}を加えるなどの工夫がされている。また、少量TBI追加による生着不全の軽減は主に臍帯血移植にて行われており、その効果は複数の研究で報告されている^{35, 36)}。

移植片の生着に関して他の報告と比較したところ、われわれの検討ではRICによる生着率は100%と良好であり、他のFLU-MEL-TBIの報告においても生着率は約95%と高率であった。このことから、FLU-MEL-TBIは移植片の生着率の良好なレジメンと考えられた。前処置関連の有害事象については、RICでは一定率の発熱性好中球減少症や粘膜障害は生じたが、MAC群と比べ明らかに移植早期の合併症の発生率は少なかった。FLUおよびMELの投与量は同様であるがTBIを8～9 Gyまで増量したレジメンの報告があり、これらの報告でも同様のRRTが認められている³¹⁻³³⁾。粘膜障害が多い理由として、MELやTBI、免疫抑制剤として短期MTXを使用したことが原因と考えられる。今回の検討ではMELによる粘膜障害軽減を目的として口腔内冷却療法を行っており、その有用性は報告されている³⁷⁾。また、同種移植時の免疫抑制療法としてMTXがカルシニューリン阻害薬とともに用いられるのが一般的であるが³⁸⁻⁴³⁾、口腔内粘膜障害や骨髄抑制などの有害事象

が発生した場合は、MTXからミコフェノール酸モフェチルなど他の免疫抑制剤への変更も選択肢として検討すべきと考えられる^{44, 45)}。

GVHDに関して、Grade 3以上の重篤な急性GVHDの発症頻度はRIC群の方がMAC群よりも低い傾向が認められた。ドナーの血縁、非血縁、HLA一致不一致、あるいは幹細胞のソースに関して各群に特徴的な偏りはなく、この理由については明らかではない。高線量TBIによる粘膜障害が急性GVHDの悪化を招くという報告もあり⁴⁶⁻⁴⁸⁾、今回用いたレジメンではTBI線量が4 Gyと少ないことが急性GVHDの発症抑制に影響した可能性も想定される。一方RICは、これまでの報告でも再発例が多いことが問題となっていたが⁴⁹⁻⁵²⁾、今回の検討でも再発例が15例中5例(33%)で認められた。RICは急性期の毒性や感染症による死亡率が低い、再発例が多いため結果としてOSが良好である優位点が相殺され、MAC群と比べた際にOS、EFSの差が生じなかった可能性があると考えられる。

骨髄性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績について、MACを前処置とした場合とRICあるいはNMAを前処置とした場合のOS、EFS、無再発生存率(Relapse free survival: RFS)に関して、われわれの報告と

他の報告との比較を Table 4⁵³⁻⁵⁵⁾に示す。Walterらの報告では、AML第1寛解期、微小残存病変(MRD)陰性で移植を施行した症例の3年OSはMAC群76%、NMA群48%であり、3年RFSはMAC群71%、NMA群42%で、MAC群のOS、RFSは良好な成績であった⁵³⁾。しかし、MRD陽性例では3年OSがMAC群25%、RIC群41%で、MRD陰性群と比べてOSは不良であり、寛解であることが予後に関与する事が示唆された。Ringdenらの報告では、AML、慢性骨髄性白血病(CML)慢性期で移植を施行した症例の3年OSはMAC群62%、RIC群76%であり、3年RFSはMAC群75%、RIC群90%であり、RIC群のほうがMAC群よりOS、RFSともに良好であった⁵⁴⁾。この報告では、RIC群の方が粘膜障害や出血性膀胱炎、CMV感染症が少なく、輸血・高カロリー輸液依存からの早期離脱が可能であったとされており、このような有害事象が少ないことがOSの改善につながったと考えられた。また、Hemmatiらの報告では、AML第1寛解期で移植を施行した症例の5年OSはMAC群56%、RIC群65%であり、5年RFSはMAC群54%、RIC群64%であった。さらに、5年再発率がMAC群で32%、RIC群で36%とほぼ同等であり⁵⁵⁾、AML第1寛解期の状態ではRICはMACと同等の長期的治療効果が期待できると考えられた。

われわれの報告では、全症例での2年OSはMAC群

43.5%、RIC群42.3%であり、2年EFSはMAC群39.1%、RIC群36.7%とであった。しかし、疾患状態が良好であるAML第1寛解期に移植を施行した症例の2年OSはMAC群75%、RIC群83%であり、2年RFSはMAC群62.5%、RIC群83%と良好な成績を示していた。検討した症例数が少ないため選択的バイアスの影響を受けている可能性はあるが、AML第1寛解期に移植をした他3つの報告(Table 4)と比較すると⁵³⁻⁵⁵⁾、われわれの症例のOS、RFSは他の報告と遜色ない結果であった。以上の結果より、AML第1寛解期症例に対するRICレジメンとしてのFLU-MEL-TBIは有用である可能性が示唆された。

OS、EFSに関する移植前の患者の状態について単変量および多変量解析にて検討を行ったところ、非寛解の状態であることや全身状態が不良の症例では同種造血幹細胞移植の予後が不良であることが明らかとなった。今後、非寛解の症例に対しては、新規治療薬も導入し可及的に寛解を目指し移植を行うことが肝要と考えられる。また、移植前のPSが2以上の症例に関しては、RIC、MACともに予後不良であることが明らかとなり、PSの悪い症例に対してはさらに強度を減弱した治療を検討するべきかもしれない。しかしながら、同時に再発率を高める可能性も想定されるため、より至適なレジメンの検討が望まれる。

また、OSの悪化に関与した因子を検討したところ、

Table 4.

Comparison of our study with MAC vs RIC of other regimens

study	year	disease	source	n	regimen	OS	EFS	RFS	relapse	
our study	2014	AML,MDS MPN	BM,PB, cord	MAC	23	TBI+AraC +G-CSF, TBI+CY	2y 43.5%	2y 39.1%	-	n=5
				RIC	15	Flu+Mel +TBI	2y 42.3%	2y 36.7%	-	n=5
		AML in CR1		MAC	8	TBI+AraC +G-CSF, TBI+CY	2y 75%	-	2y 62.5%	n=2
				RIC	6	Flu+Mel +TBI	2y 83%	-	2y 83%	n=2
Walter RB, et al	2014	AML in CR1 MRD(-)	BM,PB	MAC	155	BU-based, TBI-based	3y 76%	-	3y 71%	3y 22%
				NMA	86	Flu+TBI, Clo+TBI	3y 48%	-	3y 42%	3y 28%
Ringden O, et al	2013	AML, CML CP1	BM,PB	MAC	19	BU-based, TBI-based	3y 62%	-	3y 75%*	5y 35%
				RIC	18	BU-based, TBI-based	3y 76%	-	3y 90%*	5y 12%
Hemmati PG, et al	2010	AML in CR1	BM,PB	MAC	56	TBI+CY	5y 56%	-	5y 54%	5y 32%
				RIC	37	Flu+BU +ATG	5y 65%	-	5y 64%	5y 36%

RFS:relapse free survival,TBI: total body irradiation, AraC: cytarabine, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, Flu: fludarabine, Mel: melphalan, BM: bone marrow, PB: peripheral blood, y: years, MRD:minimal residual disease, Clo:clofarabine, CP: chronic phase, * according to intermediate cytogenetics

MAC群では強力な前処置による同種造血幹細胞移植を行わないと治癒が望めないような、病期が進行していて疾患リスクが高い症例や、非寛解の症例が存在していたことが理由として挙げられる。一方、comorbidity index (CI) の高いRIC群は高齢者が多く、若年者に関しては臓器障害を含む症例であり、MAC群と比較して患者の全身状態は不良と考えられた。多変量解析ではMAC群、RIC群でOSの有意差は認められなかったが、これら患者背景もOSに関与している可能性が考えられた。

近年、移植医療をめぐる問題として、通常はMACの適応年齢である若年者で、臓器障害もなく、寛解状態にある患者にも治療毒性の少ないRICを選択すべきかという点が取り上げられている。この問題に関しては、現在、欧米で前方視的ランダム化臨床試験が行われており、その結果が期待される^{56, 57)}。RIC群の急性期の粘膜障害はMAC群と比較して少ないことが明らかであったが、TBI 4 Gyによる発熱性好中球減少症など感染症の合併は低いことも問題である。

今回われわれは、高齢者または臓器障害を有する造血器腫瘍症例に対して、FLU-MEL-TBI (4 Gy) による前処置を用いた造血幹細胞移植を施行し、骨髓性造血器腫瘍での有効性を示した。また、重篤な治療関連毒性が少なかったことから、高齢者または臓器障害を有する患者にも許容できる前処置であると考えられた。しかし、今回の検討は単施設での後方視的解析であり、症例数も少ないため選択的バイアスの影響を受けている可能性がある。よりエビデンスレベルの高い検討を行うためには、今後多施設共同の大規模な前方視的解析が必要と思われる。

謝 辞

本研究全般にご指導を頂きました、埼玉医科大学総合医療センター血液内科 木崎昌弘教授、渡部玲子准教授に深甚なる謝意を表します。

参考文献

- 1) Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959;38:1709-16.
- 2) Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:895-902.
- 3) Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1979;301:597-9.
- 4) Bensinger WI. High dose preparatory regimens. Thomas'hematopoietic cell transplantation 4th-ed. Wiley Blackwell, Chichester, West Sussex 2009;pp316-32.
- 5) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
- 6) Tutschka PJ, Copelan EA, Kapoor N. Replacing total body irradiation with busulfan as conditioning of patients with leukemia for allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt3):2952-4.
- 7) Mori T, Aisa Y, Watanabe R, Yamazaki R, Kato J, Shimizu T, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute myelogenous leukemia with a conditioning regimen of total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:651-7.
- 8) Jillella AP, Doria R, Khan K, Zelterman D, Ahmad YH, Smith BR, et al. Cyclophosphamide, cytosine arabinoside and TBI as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1095-100.
- 9) Giralt SA, LeMaistre CF, Vriesendorp HM, Andersson BS, Dimopoulos M, Gajewski J, et al. Etoposide, cyclophosphamide, total-body irradiation, and allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1994;12:1923-30.
- 10) Champlin R, Khouri I, Shimon A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111:18-29.
- 11) Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992;80:1838-45.
- 12) 日本造血幹細胞移植学会. 造血幹細胞移植の適応ガイドライン-急性骨髄性白血病(成人) 2002;13-19.
- 13) Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;24:2541-52.
- 14) Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-33.
- 15) Shimini A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:369-79.
- 16) Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, et al. Melphalan and purine analog-containing

- preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-7.
- 17) Shimoni A, Harden I, Shem-Tov N, Rand A, Herscovici C, Yerushalmi R, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia* 2007;21:2109-16.
- 18) Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Shin HJ, et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:541-7.
- 19) Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, et al. Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:697-702.
- 20) Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Eng J Med* 2000;343:750-8.
- 21) Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, Jun G, Fayad L, Younes A, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4407-12.
- 22) Kroger N, Zabelina T, Renges H, Kruger W, Kordes U, Rischewski J, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* 2002;81:627-31.
- 23) Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007;109:4582-5.
- 24) Serosy G, Leyland-Jones B, Soochan P, Chenson BD. The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol* 1988;6:1768-82.
- 25) Singhal S, Powles R, Treleaven J, Horton C, Swansbury GJ, Mehta J, et al. Melphalan alone prior to allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for hematologic malignancies: alloengraftment with potential preservation of fertility in women. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1049-55.
- 26) Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, et al. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:314-8.
- 27) Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:463-7.
- 28) Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological disease. *Clin Cancer Res* 2004;10:3586-92.
- 29) Nakamura Y, Mori T, Kato J, Aisa Y, Nakazato T, Shigematsu N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine, melphalan, and total body irradiation as a conditioning for elderly patients with myeloid malignancies. *Rinsho Ketueki* 2012;53:318-22.
- 30) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer Lyon; 2008. p.109-48.
- 31) Oran B, Goralt S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Hhouri I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:454-62.
- 32) Bryant A, Nivison-smith I, Pillai ES, Kennedy G, Kalff A, Ritchie D, et al. Fludarabine melphalan reduced-intensity conditioning allotransplantation provides similar disease control in lymphoid and myeloid malignancies: analysis of 344 patients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:17-23.
- 33) Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pre-transplantation anti-thymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002;100:3919-24.
- 34) Langston AA, Prichard JM, Muppidi S, Nooka A, Lechowicz MJ, Lonial S, et al. Favorable impact of pre-transplant ATG on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplants from partially mismatched unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:185-9.
- 35) Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE,

- Miller JS, Blazar BR, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007;110:3064-70.
- 36) Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, Appelbaum FR, Ballen KK, Champlin RE, et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* 2012;119:5591-8.
- 37) Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Mihara A, Ikeda Y, Okamoto S, et al. Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:637-8.
- 38) Ross M, Schmidt GM, Niland JC, Amylon MD, Dagis AC, Long GD, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prevention of acute graft-vs.-host disease: effect on chronic graft-vs.-host disease and long-term survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:285-91.
- 39) Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplant* 1997;19:577-600.
- 40) Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, et al. Cyclosporine A and short-term methotrexate versus cyclosporine A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000;96:1690-7.
- 41) Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-8.
- 42) Ruutu T, Volon L, Parkkali T, Juvonen E, Elonen E. Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor: a prospective randomized study. *Blood* 2000;96:2391-8.
- 43) Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N, et al. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:331-7.
- 44) Lopez F, Parker P, Nademanee A, Rodriguez R, Al-Kadhimi Z, Bhatia R, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:307-13.
- 45) Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, Flowers ME, Lee SL, Carpenter PA, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;113:5074-82.
- 46) Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51:50-60.
- 47) Gupta T, Kannan S, Dantkale V, Laskar S. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:17-29.
- 48) Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296-307.
- 49) Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, et al. Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100:4310-6.
- 50) Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernandez- Aviles F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003;88:555-60.
- 51) Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Kishi Y, Nakai K, et al. Reduced- intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:549-56.
- 52) Devillier R, Harbi S, Furst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Castagua L, et al. Poor outcome with non-myeloablative conditioning regimen before cord blood transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia compared with matched related or unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1560-5.
- 53) Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, Godwin CD, Pagel JM, Buckley SA, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients

- in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* doi:10.1038/leu.2014.173
- 54) Ringden O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hagglund H, et al. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Int Med* 2013;274:153-62.
- 55) Hemmati PG, Terwey TH, Massenkeil G, le Coutre P, Vuong LG, Neuburger S, et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation in first complete remission is effective in patients with acute myeloid leukemia and an intermediate-risk karyotype. *Int J Hematol* 2010;91:436-45.
- 56) Gupta V, Panzarella T, Li L, Khan J, Sharma A, Lipton JH, et al. A prospective study comparing the outcomes and health-related quality of life in adult patients with myeloid malignancies undergoing allogeneic transplantation using myeloablative or reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:113-24.
- 57) Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a prospective, open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1035-44.