

山根孝久<sup>1</sup><sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

Key Words : 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML)、成人白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG)、WHO 分類 (WHO classification)、FAB 分類 (FAB classification)

## はじめに

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia、AML) は抗癌剤開発、補助療法の進歩、造血幹細胞移植の普及によって、その予後は改善しています。しかしながら染色体検査、遺伝子検査、多施設共同研究の拡大より予後因子の解析が進み、予後良好群と不良群が明らかになってきました。本稿では AML について簡単に述べさせていただきます。

## 診断

### (1) 分類法

1976 年にフランス、アメリカ、イギリスの病理学者により AML の分類について取り決めがなされ (French-American-British 分類、FAB 分類)、これが世界的な分類となりました。FAB 分類では急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia、ALL) と AML 診断における条件はペルオキシダーゼ染色陽性白血病細胞が 3%以上 (AML)、3%未満 (ALL) となっています。FAB 分類について簡単に記載いたします (図 1、2)。

M0 : 最も幼若な AML であり、ペルオキシダーゼ染色陰性であるため、診断は (1) 電顕ペルオキシダーゼ染色陽性、(2) 芽球が顆粒球系の表面抗原 CD13、14、15、33 のいずれかを有する、(3) リンパ系の表面抗原を持たない、によって骨髄系を証明しなければなりません。

M1 : 骨髄芽球を顆粒が全く含まれない幼若な type I blast と、少量のアズール顆粒を含み、わずかに分化傾向を認める type II blast に分け、M1 と M2 が分類されます。M1 はペルオキシダーゼ染色陽性芽球が 3%以上で、非赤芽球系細胞の 90%以上を type I blast もしくは type II blast の骨髄芽球で骨髄が占められます。

M2 : 白血病細胞に分化傾向が認められ、前骨髄球以降への成熟傾向を有する細胞が認められます。非赤芽球系細胞のうち、type I、II blast が 30%以上 90%未満で、前骨髄球以上へ分化した白血病細胞が 10%以上認められます。これらの細胞はペルオキシダーゼ染色によって強陽性に染色されます。単球系細胞は 20%以下です。

M3 : 多数のアズール顆粒 (粗大なものも含む)、アウエル小体を含む前骨髄球様白血病細胞が骨髄を占拠します。核に異型性を有し、多数のアウエル小体が束 (faggot) 状に重なって見える細胞も散見されます。臨床的に播種性血管内凝固症候群の合併が多く認めら

れます。

M4 : 顆粒球系と単球系への分化が同時に認められる型です。非赤芽球系細胞の 30%以上を芽球が占めます。顆粒球系細胞は 30~80%、単球系細胞は 20~80%に認められます。これらの条件に加え、末梢血の単球系細胞の絶対数が 5000 / $\mu$ l 以上か、血中または尿中リゾチーム上昇、エステラーゼ染色によって (顆粒球系芽球はナフトール AS-D クロロアセテート染色 (特異的エステラーゼ染色) で青色に、単球系芽球は $\alpha$ -ナフトルブチレート染色 (非特異的エステラーゼ染色) で茶褐色に染色されます) 単球系細胞の増殖が証明されれば M4 と診断できます。臨床的には歯肉、中枢神経系への浸潤が比較的多く認められます。

M5 : 非赤芽球系細胞の 80%以上を単球系細胞が占めます。M5 は単芽球が 80%以上の M5a (未分化型)、80%未満の M5b (分化型) に分類されます。エステラーゼ二重染色において特異的エステラーゼ染色陰性、非特異的エステラーゼ染色陽性、フッ化ナトリウムで阻害されるのが芽球の特徴です。臨床的には歯肉腫脹、リンパ節腫脹、肝脾腫大、皮膚浸潤、中枢神経浸潤が多く見られます。

M6 : 骨髄有核細胞の 50%以上が異常な赤芽球系細胞で占められ、赤芽球系細胞を除いた有核細胞のうち 30%以上が type I あるいは type II blast であるものを M6 と診断します。赤芽球系の白血病細胞は大型で多核、核の異形性が見られ、PAS 染色で細胞質がびまん性に染色されます。

M7 : 芽球の多くは多様な形態を有します。ペルオキシダーゼ染色は陰性、非特異的エステラーゼ染色陽性でフッ化ナトリウムの阻害を受ける場合もあります。診断上、最も価値のある検査としては後述する細胞表面抗原分析であり、CD41 が陽性となります。また電顕的血小板ペルオキシダーゼ染色が陽性となります。

FAB 分類が提唱されてから以後、染色体学、遺伝子学の進歩により 2001 年に新 WHO 分類が提唱されました。新 WHO 分類では AML を 5 つのカテゴリーに分類しております。

### 1. acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities

第一のカテゴリーは反復性の染色体異常を保有している AML です。t(15;17)を有する AML (FAB 分類では M3)、t(8;21)を有する AML (M2)、inversion(16)を有する AML with eosinophilia (M4Eo)、11q23 を有する AML with MLL がこのカテゴリーに含まれます。

### 2. acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia

第二の категорияは残存している赤芽球系、顆粒球系、巨核球系に形態異常を有している AML です。骨

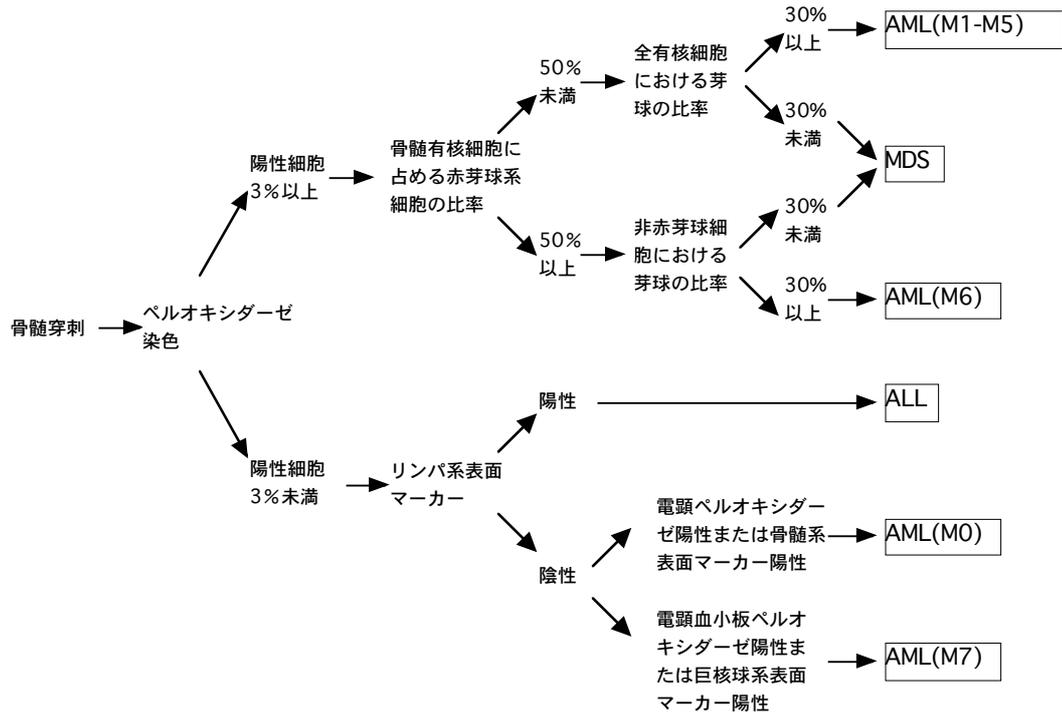


図1 French-American-British (FAB) 分類 -1-

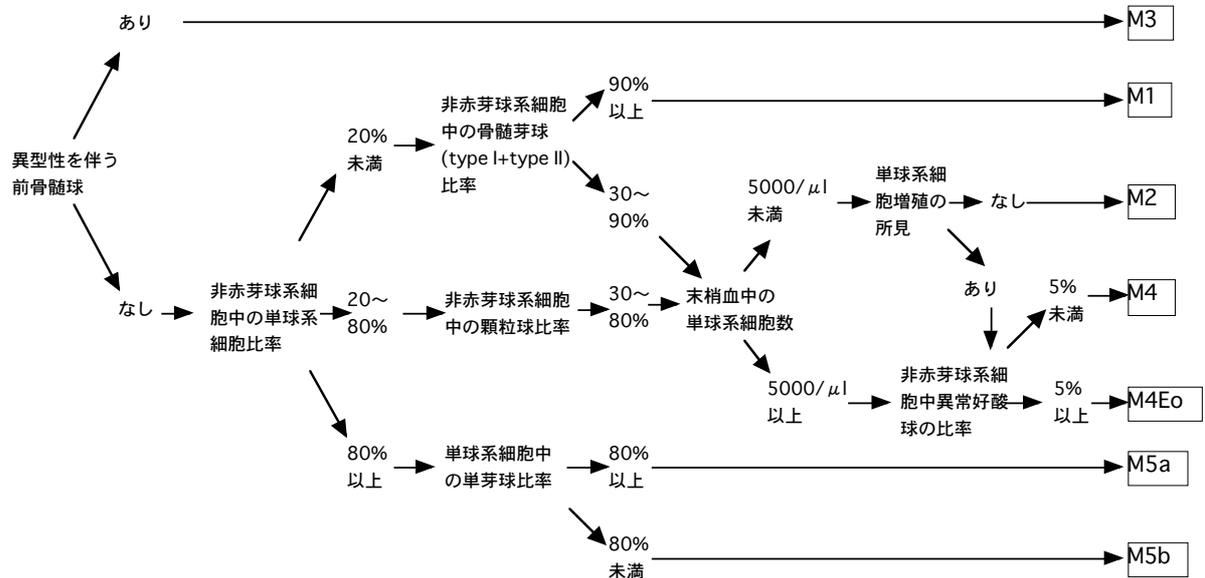


図2 French-American-British (FAB) 分類 -2-

髓異形成症候群から進展した AML および骨髄異形成症候群の時期が明らかではない AML が含まれます。

### 3. acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome, therapy related

第三のカテゴリーは過去に抗癌剤投与、放射線治療歴を有する症例から発症する治療関連白血病です。近年、抗癌剤の進歩により長期生存が可能となっており、この治療関連白血病の割合が増加しています。

### 4. acute myeloid leukaemia not otherwise categorized

第四のカテゴリーは第一、第二、第三のカテゴリーまでの症例以外の症例が含まれ、従来の FAB 分類に従って分類されます。

### 5. acute leukaemia of ambiguous lineage

第五のカテゴリーには白血病細胞の系統を明らかにできない未分化な白血病と、混合型白血病が含まれます。

## (2) 細胞表面抗原

白血球の膜表面上には表面抗原が表出されています。フローサイトメトリー法によって、白血病表面抗原を検出し、細胞起源を決定することが可能となっています。AML で特徴的な抗原としては CD13、CD14、CD15、CD33 であり、M7 では CD41 が検出されます。他に、活性化された細胞で検出される HLA-DR、CD38、T リンパ球で検出される CD2、CD4、CD7、B 細胞で検出される CD19、NK 細胞で検出される CD56 が検出されることがあり、細胞表面抗原の検出は分類をするため絶対的な指標とは言えません（補助診断）。

## (3) 予後因子

代表的な予後因子の一つとして染色体（表 1）があり、このイギリスの Medical Research Council 分類<sup>1)</sup>が世界的に汎用されています。FAB 分類との対応（全症例が有するわけではありません）を記載いたします。

- M2 : t (8; 21)(q22; q22)
- M3 : t (15; 17)(q22; q21)
- M4 : t (9; 11)(p21; q23)
- M4Eo : inv (16)(p13; q22), t (16; 16)(p13; q22)
- M5 : t (9; 11)(p21; q23)
- M7 : t (1; 22)(p13; q13)

表 1 予後因子としての染色体

良好	t(15;17) t(8;21) inv(16)
中間	正常核型 +8 11q23 +21 del(7q) del(9q) +22 他の数的異常 他の構造異常
不良	複雑 -7 abn(3q) del(5q) -5

日本では AML に対して成人白血病研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group, JALSG）によるプロトコールが主として行われております。現在まで JALSG-AML87、89、92、95、97 および 201 プロトコールが行われ、現在まで JALSG AML-87、89、92 までの解析が進み、予後因子が解析されております。

特に栗山ら<sup>2)</sup>が JALSG87、89 を基にして予後因子をスコアリングしたシステムを作成（表 2）、このシステムを用いて JALSG AML-92 プロトコールでは good risk、intermediate risk group、poor risk group に分類することが可能でしたが、JALSG AML-95 プロトコールでは当てはめることができませんでした。JALSG AML-97 に組み入れられ、現在、解析が行われております。

予後因子については抗癌剤、抗生物質、抗真菌剤および成分輸血等の補助療法の発展に伴い、変化していくものと考えられ、臨床研究毎にその検討が必要であるものと考えられます。

表 2 AML における予後判定のためのスコアリングシステム（JALSG87/89/92）

因子	良好である条件	スコア
芽球ペルオキシダーゼ	>50%陽性	+2
年齢	50 歳以下	+2
白血球数	20000 以下	+2
FAB 分類	M0、M6、M7 以外	+1
Performance Status	0、1、2	+1
寛解導入回数	1	+1
染色体核型	t(8;21)あるいは inv(16)	+1
総スコア		
予後良好群	+8~+10	
予後中間群	+5~+7	
予後不良群	0~+4	

## 治療

### (1) -1 急性前骨髄球性白血病を除いた急性骨髄性白血病

#### (a) 標準的治療

本邦における AML の寛解導入療法の多くはダウノマイシン（daunorubicin, DNR）とサンラビン（benenoyl cytarabine, BHAC）あるいはキロサイド（cytarabine, Ara-C）の併用療法によって行われてきました（JALSG 87/89）。この併用療法に作用機序の異なる抗癌剤（オンコピン、エトポシド）を加えることにより寛解率の向上、無病生存期間の延長を目標としたプロトコールが JALSG AML87/92 でしたが、予後改善への寄与は認められませんでした。JALSG87/89/92 で判明した事は上記の他に

1. 維持・強化療法は 4 コース群よりも 12 コース群の方が予後は良好であった。
2. Ara-C 群は BHAC 群と比較すると予後が良好であった。
3. 寛解後の免疫療法（ウベニクス）は予後を改善しなかった。
4. 地固め療法時の M-CSF（macrophage colony stimulating factor）の使用により有熱期間が短縮したが、予後の改善は得られなかった。

が主だったものです<sup>36)</sup>。

治療成績について完全寛解率は 76~81%、無病生存率 (4 年) は 29~38% (JALSG87/89/92) となっております。

本邦の併用療法の基本は individual therapy であり、治療中間に骨髄評価を行い、評価基準に達していなければ抗癌剤の追加投与を行うというもので一定期間治療を行う欧米式の set therapy と異なっていました。本邦が欧米に比較すると AML の寛解率が良好な理由の一つとしてこの治療法の違いではないかと考えられていました。そこで JALSG AML95 では individual therapy と set therapy の比較を行いました。中間解析の段階では寛解率に差は認められておりません。更に JALSG97 では寛解後療法の強化を行うことにより維持強化療法期間の短縮の是非が検討され、現在解析中です。

進行中のプロトコール JALSG201 はダウノマイシンの使用量を増加させた寛解導入療法とイダマイシンによる寛解導入療法との比較、更に Ara-C 大量療法の寛解後療法への組み入れ事によって予後改善が得られるか、といった目的で実施されています。

#### (b) 新規治療薬

新規治療薬として各種抗癌剤の開発が行われております。ここではこれまでの抗癌剤とは異なった作用機序を有する抗癌剤について簡単に説明いたします。

##### (i) 抗癌剤結合モノクローナル抗体

gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) は前述した AML の多くの白血病細胞に発現している CD33 抗原に対する抗体に抗癌剤である calicheamicin を結合させたものです。Mylotarg が白血病細胞膜に表出されている CD33 抗原に結合した後、細胞内部に移行、遊離した calicheamicin 誘導体が有利に細胞傷害活性を発揮します<sup>7)</sup>。米国における臨床試験は CD33 陽性 AML 初回再発例 144 例に対して行われ、その完全寛解率は 16%、全生存率は 30% という結果が報告されています<sup>8)</sup>。抗癌剤との併用療法の報告もされております<sup>9)</sup> が、重篤な肝障害 (特に肝静脈閉塞症) が問題となっております。

##### (ii) 放射性同位元素結合モノクローナル抗体

モノクローナル抗体に抗癌剤ではなく放射線同位元素を結合させた薬剤の開発も精力的に行われています<sup>10)</sup>。核種として 131I (Iodine)、213Bi (Bismuth)、90Y (Yttrium) が用いられており、再発難治 AML に末梢血、骨髄中の芽球の減少、完全寛解例が報告されております。

##### (iii) 分子標的療法

未熟造血細胞に増殖を伝え遺伝子として FLT3 があります。この遺伝子に異常を来すと、その受容体が恒常的に活性化され、細胞死を抑制してしまうこととなります。AML において FLT3 遺伝子変異が報告<sup>11)</sup> され、その後 AML の 30%、MDS の 5% 程度に観察されることが報告されました。予後中間群 (特に染色体が正常核型) において有力な予後不良因子となる可能性が示唆されています。FLT3 阻害剤は FLT3 活性化機序を抑制するもので米国が中心にその開発が進められております。

細胞の生存、分化、増殖に関わるシグナル伝達経路は様々なものが知られております。その一つである RAS は AML の 25% において変異が認められており、

白血病細胞の増殖が活性化されているものと考えられています。farnesyltransferase inhibitor (ザルネストラ) はこの増殖シグナルを阻害する薬剤であり、現在種々の造血器悪性腫瘍に対し、臨床試験が行われております<sup>12)</sup>。

#### (1) -2 急性前骨髄球性白血病

##### (a) 標準的治療

all-trans retinoic acid (ATRA) の登場までは APL も他の白血病と同様に化学療法が施行されておりました。寛解率は他の型の白血病に比較すると良い成績が得られておりましたが、DIC の合併が多く、治療関連死 (脳出血、臓器出血) もまた多く見られておりました。1988 年に t(15;17)染色体異常を有する APL に対する ATRA を用いた分化誘導療法の報告がされ、その予後は著しく改善しました<sup>13)</sup>。しかしながら長期間経過観察すると ATRA のみでは抵抗性となり、再発しやすいと報告され<sup>14)</sup>、化学療法との併用がなされるようになりました。APL の治療法について 1~3 に簡単にまとめます。

1. 寛解導入療法は ATRA と化学療法との併用が有用である。

2. 地固め療法については ATRA 併用化学療法、化学療法単独の報告があり、化学療法のレジメンを含めて定まった治療指針は得られていない。

3. 地固め療法終了後の維持療法については a) ロイケリン/メソトレキセート/ATRA 内服投与、b) ATRA 単独間歇、連日投与、が検討され、結論的には ATRA を加えた維持療法が有効と報告されている。しかしながら維持療法を施行しない臨床研究<sup>15)</sup> もあり、維持療法の期間 (2 年間が多い) も含め、寛解導入療法と同様に定まった治療指針は得られておりません。

JALSG の成績については AML87、AML89 における化学療法の寛解率は 80%、70%、4 年 event free survival は 32% でしたが、前述したように ATRA の導入により (ATRA + 化学療法)、完全寛解率 88%、4 年 event free survival 54% とその予後の改善が認められました<sup>16)</sup>。event free survival については治療前白血球数が 10000 / $\mu$ l 以下が 10000 / $\mu$ l 以上の群と比較すると明らかに予後が良好でした (それぞれ 67.6%、42.1%)。そこで APL97 においては初診時の APL 細胞の数で 4 群に分類し、化学療法のレジメンに変更を加えたところ、完全寛解率 95%、4 年 event free survival 71% と優れた成績が得られております。

ATRA の副作用としては皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセライド血症、肝障害、APL 投与後に著明な白血球数増多およびそれに伴う retinoic acid 症候群 (発熱、体重増加、頻呼吸・呼吸困難感などの早期の呼吸不全症状、肺の浸潤影、胸水や心嚢水貯留、血圧低下、腎機能障害) が知られております。

##### (b) 新規治療

###### (i) Am80

本邦で開発された新規レチノイドである Am80<sup>17)</sup> は試験管内実験において急性前骨髄球性白血病細胞 (HL-60) に対して非常に強い分化誘導作用を有しております。ATRA 治療後再発した症例に対しても有効<sup>18)</sup> であり (58% の完全寛解率)、ATRA 耐性を克服することが可能であると考えられています。また副作用においても皮膚粘膜障害が ATRA と比較すると軽い

表3 急性骨髄性白血病病期別による移植の適応

病期	リスク	同種移植		
		HLA 適合同胞	非血縁	自家移植
第1寛解期	t(15;17)	CRP	NR	R/CRP
	低リスク	CRP	CRP	R/CRP
	標準リスク	D	R	R
	高リスク	D	R	CRP
第2寛解期		D	R	CRP
第3寛解期以降		R	R	CRP
第1再発早期		R	R/CRP	NR
再発進行期/寛解導入不応期		R/CRP	R/CRP	NR

D (definite) : 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) : 移植を考慮した方が一般的な場合

CRP (to be undertaken in approve clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき

NR (not generally recommended) : 一般的には勧められない場合

(日本造血細胞移植学会ホームページより引用)

ことが報告されていますが、retinoic acid 症候群の発症頻度については多数例での検討を要するものと考えられます。後述していますが、Am80はJALSG APL204プロトコルに組み入れられております。本邦では近々に保険収載される予定です。

#### (ii) 亜砒酸

亜砒素は19世紀後半に慢性骨髄性白血病の治療薬(白血球数の減少、肝脾腫の改善)として使用されておりましたが、慢性毒性のため、使用されなくなりました。1992年に中国において亜砒酸を主成分とする薬剤がAPLにおいてATRAと同等の寛解導入率を示すことが報告されました<sup>19)</sup>。米国において追試され、再発・難治性APL12例中11例に完全寛解が得られております<sup>20)</sup>。作用機序として亜砒酸がAPLの有する遺伝子異常を解除し、その結果、分化のブロックが解除され、APL細胞は分化を開始すると考えられています。副作用としては初回寛解導入に使用した症例において肝不全による死亡例が報告(中国)、また白血球増多、発熱・呼吸困難・体重増加・肺浸潤・末梢性浮腫、心嚢水貯留(APL syndrome)、QT延長、VT、VPC、皮膚症状、消化器症状が認められております。

本邦においては、平成16年12月に日本新薬株式会社よりトリセノックスとして発売される予定です。

#### (c) JALSG APL204

APLは染色体異常t(15;17)(遺伝子レベルではPML/RAR $\alpha$ )を有しており、微小残存病変としての検索に役立ちます。JALSG APL204では地固め療法終了後微小残存病変の消失した症例に対して2年間、Am80とATRAをrandomizeに維持療法に使用、その再発抑制効果について比較検討を行っております。

#### (2) 移植

化学療法と骨髄移植の比較は欧米で検討されております。無病生存率は同種骨髄移植が有意に高いものの治療関連死が同種骨髄移植、自家骨髄移植、化学療法の順で多くなり、全生存率としては各群に有意な差は認められないとの報告が多く認められます<sup>21-23)</sup>。Cassilethらは<sup>24)</sup>イダマイシン+ Ara-Cにより完全寛解導入後、再度イダマイシン+ Ara-Cにより地固め療法を行い、その後、HLA適合同胞がいれば同種骨髄移植を行い、いない場合にはAra-C大量による地固め療法を行う群と自家骨髄移植を行う群に割り付け、こ

の計3群についての治療効果を解析しました。その結果、同種骨髄移植群、自家骨髄移植群、化学療法群、3群間で有意差は認められず、全生存率ではそれぞれ46%、43%および52%と化学療法群がやや良好な成績となることを報告しました。従って、現在のところ自家骨髄移植および同種骨髄移植を第一寛解期までに施行した場合、その全生存率は化学療法(特にAra-C大量療法を地固め療法とした場合)を明らかに越えるものではないことが示唆されますが、これらの臨床試験ではあらゆるリスクの症例が含まれており第一寛解期に必ずしも同種骨髄移植を行うべきではないとは言えません。本邦においては化学療法群よりも同種骨髄移植群の成績が有意に良好であると報告もあります。佐倉ら<sup>25)</sup>はこれについて(1)日本人においては移植片対宿主病の発症率が欧米に比べて低い事、(2)Ara-C大量療法が本邦においては保険適応がなく地固め療法に使用されていなかったため欧米よりも化学療法の成績が悪かったことによるものと考察しております。

移植の適応については日本造血細胞移植学会(<http://www.jshct.com/>)によってガイドラインが作成されております(表3、造血幹細胞移植のガイドラインより引用)。移植における予後因子として最も重要な因子は染色体異常であり、化学療法と同様に表3が当てはまります。

同種移植については免疫寛容を用いた移植、ミニ移植、臍帯血移植が新たな移植術として加わり、その適応範囲は拡大しております。同種移植の詳細については別の機会に記載させていただきます。

#### 文献

- 1) Grimwade D, et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* **92**: 2322~2333, 1998
- 2) 栗山一孝、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
- 3) Ohno R, et al.: Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. AML-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Cancer* **71**:

- 3888~3895, 1993
- 4) Miyawaki S, et al.: No benefit effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study. *Int J Hematol* **70**: 97~104, 1999
  - 5) Kobayashi T, et al.: Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **14**: 204~213, 1996
  - 6) Ohno R, et al.: Human urinary macrophage colony-stimulating factor reduces the incidence and duration of febrile neutropenia and shortens the period required to finish three courses of intensive consolidation therapy in acute myeloid leukemia: a double-blind controlled study. *J Clin Oncol* **15**: 2954~2965, 1997
  - 7) 竹下明裕: AML の治療:新薬の展望. *臨床血液* **44**: 1133~1143, 2003
  - 8) Sievers EL, 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
  - 9) Alvarado Y, et al.: Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 87~90, 2003
  - 10) Jurcic JG, et al.: Targeted  $\alpha$  particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood* **100**: 1233~1239, 2002
  - 11) Yokota S, 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
  - 12) Karp JE, et al.: Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase I clinical-laboratory correlative trial. *Blood* **97**: 3361~3369, 2001
  - 13) Huang ME, et al.: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* **72**: 567~572, 1988
  - 14) Warrell RP Jr, et al.: Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* **324**: 1385~1393, 1991
  - 15) Burnett AK, et al.: Presenting white cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: Results of the randomized MRC trial. *Blood* **93**: 4131~4143, 1999
  - 16) Asou N, et al.: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute myelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* **16**: 78~85, 1998
  - 17) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell Struct Funct* **16**: 113~123, 1991
  - 18) Tobita T, et al.: Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-transretinoic acid. *Blood* **90**: 967~973, 1997
  - 19) Sun H, et al.: Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *Chinese Combinat West Chinese Med* **12**: 170~171, 1992
  - 20) Soignet SL, et al.: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* **339**: 1341~1348, 1998
  - 21) Zittoun RA, et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* **332**: 217~223, 1995
  - 22) Harousseau JL, et al.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* **90**: 2978~2986, 1997
  - 23) Reiffers J, 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
  - 24) Cassileth PA, 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
  - 25) 佐倉 徹、宮脇修一: 成人急性骨髄性白血病に対する骨髄移植療法の適応とその限界—第1寛解期における同種骨髄移植と化学療法の治療成績の比較—. *臨床血液* **42**: 380~384, 2001

受付 : 2004 年 9 月 7 日

受理 : 2004 年 9 月 14 日

