



**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**小児急性骨髄性白血病**

**(第3版)**

**2018年12月**

**日本造血細胞移植学会**

**The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)**

# 目 次

はじめに .....	1
I. 病型分類 .....	1
II. 小児 <i>de novo</i> AML の移植の適応とそのエビデンスレベル .....	2
1. 小児 AML の予後因子と治療層別化 .....	2
2. 小児 AML の薬物療法 .....	3
3. 第一寛解期小児 AML における造血幹細胞移植 .....	4
4. 第一寛解期小児 AML に対する自家造血幹細胞移植 .....	5
5. 第二寛解期以降の小児 AML における造血幹細胞移植 .....	5
III. APL の移植適応とエビデンスレベル .....	6
1. APL の予後因子 .....	6
2. APL の薬物療法 .....	6
3. APL の薬物療法と造血幹細胞移植の比較 .....	7
IV. AML-DS の移植適応とエビデンスレベル .....	9
1. AML-DS の薬物療法 .....	9
2. AML-DS の薬物療法と造血幹細胞移植の比較 .....	9
参考文献 .....	10

---

## はじめに

白血病は小児の悪性腫瘍の中で約3分の1を占める最も多い疾患であるが、急性骨髄性白血病 (AML) は小児期に発症する白血病の約25%を占め、本邦における新規診断AML症例数は年間180例前後と推定されている<sup>1)</sup>。小児AMLでは、薬物療法の治療成績の向上と相まって、同種造血幹細胞移植に伴う晩期合併症等の問題から、第一寛解期における移植適応が縮小される傾向にある。本ガイドラインでは、急性骨髄性白血病 (*de novo* AML) と急性前骨髄球性白血病 (APL)、ダウン症候群に伴う急性骨髄性白血病 (AML-DS) とに分けて、それぞれ記載する。

## I. 病型分類

AMLの病型分類は、2001年に導入されたWHO分類以降、細胞形態を基本としたFAB (French-American-British) 分類に代わり、AMLの予後因子として最も重要とされる染色体異常や遺伝子変異の有無が重視されるようになった。最新のWHO 2017分類 (改訂第4版) では表1のように分類されている<sup>2)</sup>。WHO分類では、原則として骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が20%以上ある場合に、AMLと診断するが、*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11*、*PML-RARA* を伴う場合は、芽球がANCの20%未満でもAMLと診断する。

表1. AMLのWHO分類 (2017)

- 
1. 反復性遺伝子異常を伴うAML (Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities)
    - AML with t (8;21) (q22;q22.1) ; *RUNX1-RUNX1T1*
    - AML with inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22) ; *CBFB-MYH11*
    - APL with *PML-RARA*
    - AML with t (9;11) (p21.3;q23.3) ; *KMT2A-MLLT3*
    - AML with t (6;9) (p23;q34.1) ; *DEK-NUP214*
    - AML with inv (3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2) ; *GATA2, MECOM*
    - AML (megakaryoblastic) with t (1;22) (p13.3;q13.1) ; *RBM15-MKLI*
    - AML with *BCR-ABL1* (provisional entity)
    - AML with mutated *NPM1*
    - AML with biallelic mutation of *CEBPA*
    - AML with mutated *RUNX1* (provisional entity)
  2. 骨髄異形成関連変化を伴うAML (Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes)
  3. 治療関連骨髄系腫瘍 (Therapy-related myeloid neoplasms)
  4. 上記カテゴリー以外のAML (Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified)
    - AML with minimal differentiation
    - AML without maturation
    - AML with maturation
    - Acute myelomonocytic leukaemia
    - Acute monoblastic and monocytic leukaemia
    - Pure erythroid leukaemia
    - Acute megakaryoblastic leukaemia
    - Acute basophilic leukaemia
    - Acute panmyelosis with myelofibrosis
  5. 骨髄肉腫 (Myeloid sarcoma)
  6. ダウン症候群に伴う骨髄増殖症 (Myeloid proliferations associated with Down syndrome)
    - Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
    - Myeloid leukaemia associated with Down syndrome
-

## II. 小児 *de novo* AML の移植の適応とそのエビデンスレベル

以下、小児 *de novo* AML の移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表2に示す。

表2. 小児 *de novo* AML の移植適応

病期	リスク	同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
	低リスク*	GNR	GNR	GNR	GNR
第一寛解期	中間リスク*	GNR	GNR	GNR	GNR
	高リスク*	S	S	S	GNR
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期／寛解導入不応期		CO**	CO	CO	GNR

\* リスク分類は、使用する化学療法レジメンに依存する。本邦では、AML99試験およびJPLSG AML-05試験の解析結果から、以下のリスク分類が現在用いられている。

低リスク群：t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*、inv(16)(p13.1q22)あるいはt(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB-MYH11*。ただし、いずれの場合も初回寛解導入療法後に完全寛解が得られたときのみ。

中間リスク群：低リスク群、高リスク群のいずれにも属さない症例

高リスク群：モノソミー7, 5q-, t(16;21)(p11;q22)/*FUS-ERG*, t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR-ABL1*, t(6;11)(q27;q23)/*KMT2A-MLLT4*, t(5;11)(q35;p15.5)/*NUP98-NSD1*, *FLT3-ITD*等を有する症例。あるいは、初回寛解導入療法後に完全寛解が得られなかった症例。

\*\* 移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、performance statusが良好な場合は積極的に行われることが多い。

S：standard of care 移植が標準治療である

(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき場合

GNR：not generally recommended 一般的には勧められない

### 1. 小児 AML の予後因子と治療層別化

AMLの最も重要な予後因子は、AML細胞の染色体核型・遺伝子異常と寛解導入療法における形態学的治療反応性であり、同種造血幹細胞移植の適応を含めたAMLの寛解導入後治療は、これらの予後因子に基づいたリスク層別化により決定される<sup>3)</sup>。t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*陽性、inv(16)(p13.1q22)あるいはt(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB-MYH11*陽性、すなわちcore binding factor関連白血病(CBF白血病)の場合は低リスク群として化学療法のみが選択され、モノソミー7や5q-, t(16;21)(p11;q22)/*FUS-ERG*, t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR-ABL1*, t(6;11)(q27;q23)/*KMT2A-MLLT4*, t(5;11)(q35;p15.5)/*NUP98-NSD1*, *FLT3-ITD*陽性等予後不良な染色体異常や遺伝子異常がある場合や、初回寛解導入療法に対する形態学的治療反応性が不良であった場合などは、高リスク群として第一寛解期における同種造血幹細胞移植の適応となる。低リスク群にも高リスク群にも当てはまらない場合には、中間リスク群に割付けられる。

近年の分子遺伝学的解析技術の進歩に伴い、従来の核型分析では同定できなかった予後と関連する様々な新規遺伝子異常が見出されている。小児の急性巨核芽球性白血病(AMKL)においては、inv(16)(p13.3q24.3)/*CBFA2T3-GLIS2*, t(11;12)(p15;p13)/*NUP98-KDM5A*陽性例は再発率が高く予後

不良であることが明らかになった一方、t(1;22) (p13.3;q13.1)/*RBM15-MKLI* 陽性例の予後は比較的良好であることが示された<sup>4)</sup>。また、小児AMLにおいて*PRDM16*高発現例の予後が低発現例と比較して著しく不良であることも示されている<sup>5)</sup>。しかし、これらの新規遺伝子変異の意義は必ずしも確立しているわけではなく、更なる検討が必要である。すでに治療層別化に用いられている因子についても、例えば*FLT3-ITD*陽性例においてCBF白血病や低アレル比の場合の予後は必ずしも不良ではない、とする報告もあり、今後見直される可能性がある。また、t(16;21) (p11;q22)/*FUS-ERG*陽性例など第1寛解期における同種造血幹細胞移植の適応を広げるのみでは治療成績の改善が得られていない病型もあり、新規治療の導入を必要としている。

初回寛解導入療法後の治療反応性は、小児AMLにおいても重要な予後因子であるが、従来の形態学的評価では検出することが困難であった微小残存病変(MRD)を、AML細胞の持つ特異的な表面抗原パターンをフローサイトメトリー法で検出する、あるいはAML細胞の持つ特異的な遺伝子変異をPCR法で検出する方法が検討されつつあり、今後のリスク層別に用いられる可能性がある<sup>6)</sup>。

## 2. 小児AMLの薬物療法

小児AMLの治療の主体は多剤併用化学療法であり、その中心を担う薬剤はシタラビン(Ara-C)とアントラサイクリンである。これらの2剤を用いた寛解導入療法と大量Ara-C療法を含む強化療法を計4~5コース程度行うのが標準的である<sup>2)</sup>。小児AMLで用いられているアントラサイクリンとしては、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンがあるが、その優劣については結論が出ていない。その他、Ara-Cとアントラサイクリン以外の第3の薬剤を併用することの意義も必ずしも明確ではないが、小児AMLにおいてはエトポシドなどが併用されることが多い。抗CD33モノクローナル抗体に抗腫瘍性抗生物質カリケマイシンを結合させたゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)については、現時点では小児AMLの新規診断例に対する併用療法のエビデンスが十分ではなく、使用する対象を再発例や難治例にとどめるべきである<sup>7)</sup>。GOについては、特に既使用例に対して造血幹細胞移植を行った場合に、veno-occlusive disease (VOD)/ sinusoidal obstruction syndrome (SOS) 発症との関連が指摘されている。また、*FLT3-ITD*陽性例に対するFLT3阻害薬の併用について、成人AMLではその有用性を示す報告が出てきているが、小児AMLにおけるエビデンスは不十分である<sup>8)</sup>。表2に、最近の主な小児AML臨床試験の治療成績を示す<sup>6, 7, 9-15)</sup>。

表3. 最近の主な小児AML臨床試験の治療成績

試験名	期間	N	年齢	同種移植	EFS(年)	OS(年)
AML99*	2000-2002	240	0-15	19%	61%(5)	75%(5)
AML-BFM2004	2004-2010	521	0-18	—	55%(5)	74%(5)
JPLSG AML-05	2006-2010	443	0-18	12%	54%(3)	73%(3)
SJCRH AML02	2002-2008	216	0-21	25%	63%(3)	71%(3)
AIEOP AML2002/01	2002-2011	482	0-18	29%	55%(8)	67%(8)
COG AAML0531	2006-2010	1022	0-29	—	53%(3)	69%(3)
NOPHO AML2004	2004-2009	151	0-15	15%	57%(3)	69%(3)
MRC AML12	1995-2002	564	0-15	11%	54%(10)	63%(10)

\*小児AML共同治療研究会

BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; JPLSG, 日本小児白血病リンパ腫研究グループ; SJCRH, St.Jude小児がん研究病院; AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica; COG, Children's Oncology Group; NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; MRC, Medical Research Council; EFS, 無イベント生存率; OS, 全生存率

### 3. 第一寛解期小児AMLにおける造血幹細胞移植

1980年代以降、第一寛解期の小児AMLに対して、HLA一致同胞ドナーからの同種造血幹細胞移植が広く行われるようになり、化学療法と同種あるいは自家移植との優劣について、「生物学的ランダム化 (Mendelian/genetic randomization)」、すなわち寛解が得られた症例を対象に、HLA適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に、ドナーがない場合には化学療法 (あるいは自家移植) 群に割り付け、実際の移植実施の有無に関わらず、割り付けられた群 (ドナー有群 vs ドナー無群) に従って intent-to-treat 解析を行う方法で検討が行われた (表3)<sup>16)</sup>。米国CCG (Children's Cancer Group) の5つの臨床試験を合同解析したもの、およびCCG 2891 試験では、無病生存率 (DFS)、全生存率 (OS) とともにドナー有群が優った。しかし、CCG 2961 試験ではドナー有群が優ったのはDFSのみで、OSでは差が認められなかった。その他、AML-BFM98 試験、EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) -CLG (Children Leukemia Group) 58921 試験、英国のMRC AML10 試験ではドナーの有無で差は認めなかった。

表4. 第一寛解期小児AMLに対する同種移植と化学療法の比較 (intent-to-treat 解析)

	DFS*, %		OS, %	
	ドナー有	ドナー無	ドナー有	ドナー無
AML-BFM98 (HRのみ**)	47 ± 7	43 ± 4	58 ± 9	56 ± 4
CCG-251,-213,-2861,-2891,-2941	47 ± 6	37 ± 4***	54 ± 6	45 ± 4***
CCG 2891	同種移植	自家移植	同種移植	自家移植
	55 ± 9	42 ± 8	60 ± 9	48 ± 8
		化学療法	化学療法	
		47 ± 8***	53 ± 8***	
CCG 2961	60 ± 8	50 ± 5***	67 ± 8	62 ± 5
POG 8821	同種移植	自家移植		
	52 ± 8	38 ± 6***		
		化学療法		
		36 ± 6***		
EORTC-CLG 58921	63 ± 8	57 ± 5	78 ± 7	65 ± 5
MRC AML10	—	—	68	59

\* POG (Pediatric Oncology Group) 8821 のみ EFS

\*\* AML-BFM98 の HR : SR (Auer小体を有する M1/2例、M4Eo例、t(8;21)、inv(16)、かつ day15 の骨髓芽球比率5%未満、M3、t(15;17)) 以外

\*\*\* P < 0.05

1990年代後半以降、主としてAML細胞の染色体核型によるリスク層別化治療が導入されるようになり、t(8;21) や inv(16) 陽性例などのCBF白血病に対しては、第一寛解期における同種移植の適応はない、とするコンセンサスが得られた。CBF白血病以外の中間リスク群および高リスク群小児AMLに対する第一寛解期における同種移植の適応についてのコンセンサスは一致しておらず、高リ

スク群のみ移植適応としているグループ、治療抵抗例または再発例にのみ適応としているグループなど様々である。本邦では、AML99試験の結果、高リスク群の5年OSが57%と、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、同種移植の適応としている<sup>9)</sup>。いずれにしても、化学療法による治療成績の向上、晩期合併症を含めた同種移植のリスク、小児AMLの場合には化学療法による再発後の治療成績が比較的良好であることなどから、第一寛解期における同種移植の適応は縮小される傾向にある。

なお、ドナーソースについては、HLA一致または1抗原不一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナーの選択が標準的であるが、HLA 2抗原不一致までの非血縁臍帯血ドナーによる移植成績も血縁あるいは非血縁ドナーによる移植成績と遜色ない結果が得られている<sup>17,18)</sup>。

前処置について、全身放射線照射(TBI)を用いた前処置法とブスルファン(BU)などを用いた非照射前処置法との間の優劣について前方視的に比較した試験は存在しない。しかし、フランスのレジストリーデータを用いた後方視的検討ではBU+シクロホスファミド(CY)がTBI+CYよりも幹細胞源やドナータイプに関わらず5年OS、DFSともに良好であったことを報告しており、本邦のTRUMPデータを用いた解析においてもTBIとBUとで無再発生存率、再発率、非再発死亡率いずれも差がなかったことが報告されている<sup>19,20)</sup>。小児ではTBIに伴う晩期合併症を回避する観点から、第一寛解期での移植では、非照射前処置法が選択される傾向にある。また、前処置強度を軽減した移植法(Reduced intensity conditioning: RIC)についても、従来の前処置法(Myeloablative conditioning: MAC)と前方視的に検討したものはないが、米国Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)から両者でOSや再発率、移植関連死亡に差がないことが報告されており、本邦のTRUMPデータベースを用いた検討でもフルダラビンとメルファランを用いたRICがTBIやBUを用いたMACと比較してOSや再発率、非再発死亡に差がないことが報告されている<sup>21,22)</sup>。

近年、移植前のMRDが移植成績と相関することが示されつつある。米国St.Jude小児がん研究病院の解析においてもMRDが独立した予後因子であることが示されたが、一方で、AMLの場合はMRDレベルの多寡による生存率の違いが急性リンパ性白血病(ALL)の場合と比較して小さいことが示されており、AMLではALLよりもより移植片対白血病(GVL)効果が発揮されやすいことが示唆された<sup>23)</sup>。

#### 4. 第一寛解期小児AMLに対する自家造血幹細胞移植

主として1980年代~1990年代前半にかけての第一寛解期小児AMLに対する自家造血幹細胞移植の検討結果からは、少なくともOSの比較において通常の化学療法との差はなく、メタ解析にてもその優位性は証明されず、現在その適応はない<sup>24)</sup>。

#### 5. 第二寛解期以降の小児AMLにおける造血幹細胞移植

日本造血細胞移植学会による平成28年度全国調査報告書によれば、16歳未満例の血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間臍帯血移植の移植後5年生存率は、第二寛解期でそれぞれ62.0% (95%信頼区間51.0~71.2%)、63.7% (53.4~72.3%)、68.2% (55.5~78.0%)、非寛解の場合はそれぞれ28.5% (22.1~35.2%)、28.0% (20.6~36.0%)、25.2% (18.2~32.7%)である。通常、再発後第二寛解期以降の場合や、非寛解の場合は、化学療法のみで治癒が得られる確率は非常に低く、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨される。ただし、非寛解の場合は、治癒率の低さ、治療関連合併症を起こすリスクを考慮して、移植の適応を十分に検討する必要がある。

### Ⅲ. APLの移植適応とエビデンスレベル

以下、小児APLの移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表5に示す。

表5. 小児APLの移植適応

	同種移植			自家移植
	HLA適合同胞	HLA適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期 MRD (-)	GNR	GNR	GNR	GNR
第二寛解期 MRD (-)	CO*	CO*	CO*	S
第二寛解期 MRD (+)	CO*	CO*	CO*	CO**
再発期・寛解導入不能期	CO***	CO***	CO***	GNR

MRDはPCR-MRD

\*移植関連合併症が懸念されるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

\*\*再発が懸念されるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

\*\*\*移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

S：standard of care 移植が標準治療である

(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき場合

GNR：not generally recommended 一般的には勧められない

#### 1. APLの予後因子

初発時白血球数、血小板数による再発リスク分類がイタリア、スペイン共同グループより報告されており<sup>25)</sup>、低リスクグループ(白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ 、血小板数 $> 40,000/\mu\text{L}$ )、中間リスクグループ(白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ 、血小板数 $\leq 40,000/\mu\text{L}$ )、高リスクグループ(白血球数 $> 10,000/\mu\text{L}$ )と分類されている。ただ、欧米では治療の層別化に初発時白血球数のみを用い、低危険群(白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ )と高危険群(白血球数 $> 10,000/\mu\text{L}$ )に分けて治療強度を調整している。一方国内で行われている日本小児がん研究グループ(JCCG)による臨床試験においては、寛解導入療法後寛解例を低危険群、非寛解例を高危険群として治療強度の調整を行っている。

また強化療法終了後のRT-PCRによるPML-RARA融合遺伝子を対象としたMRD解析による分子遺伝学的再発の早期診断が、その後の予後を改善するとの報告があり、強化療法後3年間は3カ月おきに骨髄のMRD解析をすること、陽性となった場合には2週間後に再検し、それでも陽性の場合には予防的治療の開始を推奨されている<sup>26)</sup>。

#### 2. APLの薬物療法

APLは1988年に全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が報告され<sup>27)</sup>、以後ATRAを従来の化学療法に導入することにより寛解導入療法中の死亡が減少し、寛解導入率が向上、劇的に治療成績が向上した。

ヨーロッパAPLグループによるAPL93研究によると、小児例のみを抽出した5年EFSは71%(95%信頼区間：62.5~80%)と成人例と同等であり<sup>28)</sup>、さらにATRAおよび抗がん剤併用による維持療法が有効であることも示唆された<sup>29)</sup>。しかしATRAによる維持療法の有用性を否定している報告もあり、維持療法の是非についてはいまだ結論が出ていない。

国内では小児AML共同治療研究会によるAML99-M3研究<sup>30)</sup>、AML99-M3を基本骨格とし、治療減弱を図った日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)によるAML-P05試験が全国的な臨床試験として行われた。これはATRAと抗がん剤の同時併用による寛解導入療法、強化療法及び、ATRA単独による維持療法からなる。最新のAML-P05の結果は寛解導入率 85.7%、3年EFS 83.6%、3年OS 90.7%と海外からの報告と遜色のない良好な結果を残している<sup>31)</sup>。

以上より現時点で国内では、①ATRAと抗がん剤併用による寛解導入療法、②アントラサイクリンを中心とした強化療法、③ATRA単独あるいは抗がん剤併用による維持療法、が小児APL治療の標準的骨格である。

1997年に報告された三酸化ヒ素(ATO)は、ATRA使用後再発例において優れた再寛解導入率を示し<sup>32)</sup>、その後成人を中心に再発例、初発例に対する治療報告が増えていった。そして2013年にイタリア及びドイツ(APL0406試験)が、成人標準危険群APLに対しATRAとATOのみによる治療で高い生存率と低い有害事象発生率が得られることを報告した<sup>33,34)</sup>。その後、イギリス(AML-17試験)から高危険群APLに対しても、ATRAとATOを基本骨格とし、寛解導入療法にのみ化学療法剤を追加することで優れた生存率を得られることが報告されている<sup>35)</sup>。以上のように成人新規診断APLにおいてはATRAとATOを基本骨格とした治療が標準治療となりつつある。

小児APLに対してもATOは成人APLと同等の良好な成績が報告されている。米国Children's Oncology Group(COG)が強化療法の一部をATOに置き換えたAAML0631研究においても標準治療に遜色のない成績を示し、かつアントラサイクリンの減量、有害事象の軽減に成功している<sup>36)</sup>。現在、COGは小児新規診断標準危険群APLに対しATRAとATOによる治療を、高危険群APLに対してはATRAとATOを基本骨格に寛解導入療法にアントラサイクリンを追加した治療を行うAAML1331試験を実施、またヨーロッパでは同様の小児新規診断APLに対するATRAとATOを基本骨格としたICC APL-02試験を実施している。国内では強化療法にATOを採用したAML-P13試験を実施中である。

しかしATRAやATOによる治療はいわゆる化学療法剤の有害事象が少ない反面、APL分化症候群やATOによるQT延長などの独特な合併症対策が必要であると同時に、長期毒性等の情報もまだ不十分である。

その他、APL細胞で高発現のCD33を標的としたGOなどが有効な薬剤として、再発及び初発APLいずれについても報告されている<sup>35,37)</sup>。

以上のようにAPLは従来の化学療法剤を減量または撤廃するという、治療のパラダイムシフトを迎え、より高い治癒率を得ることができるようになってきている。

予後因子の項でも触れたが、第一寛解期の強化療法終了後におけるPML-RARA融合遺伝子を対象としたRT-PCRによる骨髄MRDはその後の再発予測に非常に有効である。PCR-MRD陽性例に対しては、2週間以内に再検査を行い、それでも陽性の場合、高率で血液学的再発に移行するため、速やかにATOなどによる治療導入が必要であり<sup>26,38)</sup>、その後造血幹細胞移植の適応となる。

### 3. APLの薬物療法と造血幹細胞移植の比較

最近の国内外の治療研究では、化学療法のみで良好な成績が得られていることから、第一寛解期での造血幹細胞移植の適応はない。特にATRAとATOを基本骨格とした治療では再発率もさらに低下している。そこで、造血幹細胞移植の適応となるのは、主に再発後の第二寛解期となり、加えて難治ならびに非寛解症例に対し考慮する場合と考えられる。

APLに対する化学療法と造血幹細胞移植の比較、もしくは移植ソース別の造血幹細胞移植の比較をした報告は全て後方視的検討である。

第二寛解期APLに対し、移植をするべきか否かについてはEuropean Acute Promyelocytic Leukemia Groupによる成人第二寛解期122症例の解析がある<sup>39)</sup>。これによると、ATRAと抗がん剤などによる救済療法後の血液学的第二寛解期に、73例(60%)が移植を受け、そのうち50例は自家移植、23例は

同種移植であった。7年無再発生存率、7年EFS、7年OSはそれぞれ、自家移植群で79.4%、60.6%、59.8%、同種移植群で92.3%、52.2%、51.8%、非移植群では38%、30.4%、39.5%であり、移植群が非移植群より成績が良かった。再発率については同種移植群が有意に低い、治療関連合併症率が高く、EFS、OSではむしろ自家移植群が優っていた。そして、自家移植片採取時MRD陰性である患者では、MRDが検討されていない患者に対して7年EFSが76.5% vs 49.2%と有意差を認め、自家移植を行う場合には分子遺伝学的に寛解であることが重要であることも示された。

移植ソースに関する解析としてはCIBMTRによる第二寛解期に移植を受けた294症例の解析が最も症例数が多い<sup>40)</sup>。これによると、ATRA、ATOと抗がん剤などによる救済療法後の血液学的第二寛解期に、232例(79%)が同種移植を受け、62例(21%)が自家移植を受けた。5年無再発生存率、5年OSは自家移植群で63%、75%、同種移植群で50%、54%であり、自家移植群の方が同種移植群より成績が良かった。その理由としては高い治療関連死亡率(同種移植群：30%、自家移植群：2%)が挙げられ、再発率(同種移植群：18%、自家移植群：30%)には有意差はなかった。この中には20歳未満の症例が79例含まれており、70例が同種移植、9例が自家移植を受けているがサブグループ解析についての言及はない。PCR-MRD解析可能であった症例のうち、同種移植群の14例、自家移植群の6例でMRD陽性であったが、予後には影響はなかった。ただ症例数が少なく確実な結果ではない。

現在初回治療の標準となりつつある、ATRAとATOによる治療後の再発に対する造血幹細胞移植の位置づけに関する報告はない。しかし、初回治療におけるATO使用の有無に関わらず、ATOによる救済治療は有効であるが、初回治療にATOを使用している群と使用していない群では、OSに差はない(使用群：62.4%、非使用群：71.2%)が、非再発生存率は非使用群で有意に良好であった(使用群：29.8%、非使用群：66.2%)という報告もあり<sup>41)</sup>、ATRAとATOによる治療後に再発において、移植は長期生存を得るために不可避になってくることが予想される。

小児期の再発あるいは治療抵抗性APL患者を対象にした自家移植、同種移植の比較検討としてはDvorakらが報告した32例という少数例の後方視的な検討がある<sup>42)</sup>。再発あるいは治療抵抗性と診断され、救済療法後血液学的寛解に至った32例のうち、11例に対して自家移植、21例に対して同種移植が行われた。移植関連死亡率、再発率は、自家移植群で0%、27%、同種移植群で19%、10%であり、5年EFS、5年OSはそれぞれ、自家移植群で73%、82%、同種移植群で71%、76%であり有意差はなかった。しかし同種移植群の低い再発率から、APLに対する同種移植は強いGVLが期待できること、同種移植群の治療関連死亡率が低い理由として第二寛解を得るための治療が比較的軽度であることなどが示唆されている。同様の同種移植の結果はBourquin等も報告している<sup>43)</sup>。一方で、小児再発APLに対しても、PCR-MRD陰性の場合には自家末梢血幹細胞移植が有用であるという報告もあり<sup>44)</sup>、自家あるいは同種に関する一定の見解はない。

初期治療にATOを取り入れたCOGのAAML0631試験では標準危険群1例、高危険群2例が再発し、その後の経過が報告されている<sup>36)</sup>。標準危険群の1例は診断24ヵ月後に分子遺伝学的骨髄再発と形態学的CNS再発を同時に来し化学療法のみにて再寛解となった。高危険群2例のうち1例は診断23ヵ月後に血液学的骨髄及びCNS再発を来し、CYとTBIを前処置とした自家移植にて治療、移植後6ヵ月で無病生存している。もう1例は診断38ヵ月後に分子遺伝学的骨髄再発を来し、フルダラビン(Flu)、CY、TBIを前処置に同種移植(ダブル臍帯血)を受けたが、再発9ヵ月時に移植片対宿主病(GVHD)にて死亡している。

今後、小児においてもATRAとATOを基本骨格とした治療が新規診断APLに対して標準治療となることが予想される。それにより再発率の更なる減少が期待される反面、再発時には、ATOやGOを用いた救済療法により第二寛解に入れた後、速やかに造血幹細胞移植を行うことが生存率の向上には不可欠となることが予想される。移植ソースとしては、PCR-MRD陰性の場合には自家、PCR-MRD陽性の場合に同種移植の重要性が増してくる可能性がある。

## IV. AML-DSの移植適応とエビデンスレベル

以下、AML-DSの移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表6に示す。

表6. AML-DSの移植適応

病期	同種移植			自家移植
	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	GNR	GNR	GNR	GNR
第二以降の寛解期	CO	CO	CO	GNR
再発進行期／寛解導入不応期	CO*	CO*	CO*	GNR

\*移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

S：standard of care 移植が標準治療である

(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき場合

GNR：not generally recommended 一般的には勧められない

### 1. AML-DSの薬物療法

ダウン症候群(DS)はよく知られた染色体異常疾患の1つで、DS児は非DS児に比べ、白血病を発症しやすいことが知られている。DSに発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)は、非DSに発症したAML(AML-non DS)に比べ、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が多いなどの特徴を持つ。AML-DSはAML-non DSに比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性がよいことが知られるようになり、現在は独立した治療がおこなわれている。治療はAML-non DSと同様、Ara-Cとアントラサイクリンを基本とし、欧米のようにAML-non DSと骨格は同じとし投与量の減量をおこなっているものと、我が国のようにAML-DSに特化した治療を行っているものがあるが、いずれも80～90%の無病生存が得られている<sup>45-47)</sup>。

### 2. AML-DSの薬物療法と造血幹細胞移植の比較

最近の国内外の治療研究では、化学療法のみで良好な成績が得られていることから、第一寛解期での造血幹細胞移植の適応はない。したがって、造血幹細胞移植の適応となるのは、難治ならびに再発症例に限られると考えられる。薬物療法と造血幹細胞移植を比較した試験はなく、これまでのまとまった症例の報告はすべて後方視的検討である。また、AMLだけの報告は少ない。

Rubinらは、27例のDSに対する移植成績(急性白血病と再生不良性貧血)を報告している<sup>48)</sup>。全例TBI 7.5 Gy以上、CY 120 mg/kg以上の前処置がおこなわれ、7例が肺合併症(肺炎、肺出血など)で死亡。19例(70%)が100日以上生存。前処置、GVHD予防の薬剤、量などで100日生存に有意に関係している要素はないが、CY+TBIはBU+CY or Ara-Cに比べ、やや早期死亡が多かった、GVHD予防にメトトレキサート(MTX)を用いた群がシクロスポリン(CyA)群に比べ早期死亡が多かったとしている。3年生存率は48%、non-leukemic mortalityは39%で、結論としてDS児は通常の前処置に耐えうるが、生命を脅かす移植関連毒性は、non-DS児より強い、移植後早期の気道ならびに肺合併症に注意が必要であると述べている。AMLは11例で、1.8歳から14歳で移植され、第一寛解期が7例、第二寛解期が3例、再発期が1例。移植ソースは全例骨髄で自家3例、同胞7例、非血縁1例、5例が生存したが、すべて第一寛解期での移植例(自家1例を含む)であったとしている。死因は原病死3例、

合併症死3例であった。

Meissner Bらは、11例のAML-DSの移植成績を報告している<sup>49)</sup>。全体の移植後のEFSは18%、OSは36%で、移植合併症より再発のほうが死因として多かったとしている。AMLは3例で、すべて第二寛解での移植、前処置は、BU16+チオテパ300+CY200, ivBU16+Flu160, BU16+CY120で、1例目がDay80で拒絶で再移植後生存、2, 3例目は移植後6、10.5か月再発死亡している。

Hitzlerらは、2000年から2009年にCIBMTRに報告された28例の後方視的解析を行っている<sup>50)</sup>。移植年齢の中央値は3歳で、5例(18%)が第一寛解期、12例(43%)が第二寛解期移植で、1例を除き全例が骨髄破壊的前処置による移植であった。移植合併症死亡は7例(25%)、移植後再発は17例(61%)で見られた。無病生存は4例のみで3年全生存率は19%であった。Matched pair analysisでは、AML-non DS児に比べ、再発リスク、移植関連死亡とも高率であったとしている。

本邦では、村松らがTRUMPデータから同種移植15例の成績を報告している<sup>51)</sup>。第一寛解期4例、第二寛解3例、第三寛解1例、非寛解7例で、3年OSは38.9±12.9%。単変量解析ではFMレジメンによる前処置が予後良好。9例が死亡(再発5例、急性GVHD1例、慢性GVHD1例、二次性生着不全1例、間質性肺炎1例)としている。また多賀らは、寛解導入不能・再発のAML-DSの後方視的研究で、再寛解導入成功例8例に同種造血細胞移植が行われたが、生存例は2例のみ、非寛解期移植は全例死亡していたと報告している<sup>52)</sup>。

以上のように再発難治のAML-DSに対し、移植適応があるのか、その時期、どのような移植ソース・前処置・GVHD予防が良いのかなどは現時点では明確ではない。今後の症例の蓄積が必要である。

## 参考文献

1. Horibe K, Takimoto T, Tsuchida M, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98: 74–88, 2013.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127: 2391–2405, 2016.
3. 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* 120: 3187–3205, 2012.
4. de Rooij JDE, Branstetter C, Ma J, et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet* 49: 451–456, 2017.
5. Shiba N, Ohki K, Kobayashi T, et al. High PRDM16 expression identifies a prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukaemia correlated to FLT3-ITD, KMT2A-PTD, and NUP98-NSD1: the results of the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Br J Haematol* 172: 581–591, 2016.
6. 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: 543–552, 2010.
7. 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* 32: 3021–3032, 2014.
8. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377: 454–464, 2017.

9. 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* 27: 4007–4013, 2009.
10. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 122: 37–43, 2013.
11. 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* 27: 2413–2416, 2013.
12. 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* 98: 578–588, 2013.
13. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 122: 170–178, 2013.
14. Hasle H, Abrahamsson J, Forestier E, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 120: 978–984, 2012.
15. Gibson BES, Webb DKH, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 155: 366–376, 2011.
16. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 116: 2205–2214, 2010.
17. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood* 102: 4290–4297, 2003.
18. Itoyama K, Oda M, Kato K, et al. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant* 45: 69–77, 2010.
19. de Berranger E, Cousien A, Petit A, et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBI+CY versus BU+CY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 49: 382–388, 2014.
20. Ishida H, Kato M, Kudo K, et al. Comparison of Outcomes for Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission and Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens Based on Either Intravenous Busulfan or Total Body Irradiation: A Report From the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 2141–2147, 2015.
21. Bitan M, He W, Zhang M-J, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 123: 1615–1620, 2014.
22. Ishida H, Adachi S, Hasegawa D, et al. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 62: 883–889, 2015.
23. Leung W, Pui C-H, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 120: 468–472, 2012.
24. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell

- transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 1–25, 2007.
25. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96 (4) :1247–53, 2000.
  26. Breccia M, Diverio D, Noguera NI, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica* 89 (1) :29–33, 2004.
  27. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72 (2) :567–72, 1988.
  28. de Botton S, Coiteux V, Chevret S, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (8) :1404–12, 2004.
  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 (4) :1192–200, 1999.
  30. 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. *Br J Haematol* 152 (1) :89–98, 2011.
  31. Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, et al. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematology* 174 (3) :437–43, 2016.
  32. Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 89 (9) :3345–53, 1997.
  33. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369 (2) :111–21, 2013.
  34. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 35 (6) :605–12, 2017.
  35. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (13) :1295–305, 2015.
  36. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol* 35 (26) :3021–9, 2017.
  37. Breccia M, Lo-Coco F. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther* 11 (2) :225–34, 2011.
  38. 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* 113 (9) :1875–91, 2009.

39. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 23 (1):120-6, 2005.
40. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (7):1021-5, 2014.
41. Lou Y, Suo S, Tong Y, et al. Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy. *Annals of hematology*. 93 (6):941-8, 2014.
42. Dvorak CC, Agarwal R, Dahl GV, et al. Hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute promyelocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (7):824-30, 2008.
43. Bourquin JP, Thornley I, Neuberg D, et al. Favorable outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 34 (9):795-8, 2004.
44. Termuhlen AM, Klopfenstein K, Olshefski R, et al. Mobilization of PML-RARA negative blood stem cells and salvage with autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with relapsed acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 51 (4):521-4, 2008.
45. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, et al: Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood* 129 (25):3314-3321, 2017
46. Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, et al. Preserved high probability of overall survival with significant reduction of chemotherapy for myeloid leukemia in Down syndrome: A nationwide prospective study in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 63 (2): 248-54, 2016.
47. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood* 129 (25):3304-3313, 2017
48. Rubin CM, Mick R and Johnson FL. Bone marrow transplantation for the treatment of haematological disorders in Down's syndrome: toxicity and outcome. *Bone marrow Transplantation* 18: 533-540, 1996
49. Meissner B, Borkhardt a, Dilloo D, et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the major cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone marrow Transplantation* 40: 945-949, 2007.
50. Hitzler JK, He W, Doyle J, et al. Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (6):893-7, 2013.
51. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, et al. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 61 (5):925-7, 2014
52. Taga T, Saito AM, Kudo K, et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120: 1810-1815, 2012

# 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 小児急性骨髄性白血病（第3版）部会

- \* 足立 壮一（京都大学医学研究科人間健康科学系専攻）  
富澤 大輔（国立成育医療研究センター小児がんセンター）  
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）  
湯坐 有希（都立小児総合医療センター血液・腫瘍科）  
多賀 崇（滋賀医科大学小児科）

\* 部会長・執筆者

## 編集

# 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成30年2月～）

- \* 宮本 敏浩（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）  
池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）  
上村 智彦（原三信病院血液内科）  
鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）  
加藤 光次（九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科）  
小林 光（長野赤十字病院血液内科）  
笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）  
澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）  
澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）  
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）  
増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

\* 委員長

## 日本造血細胞移植学会 小児急性骨髄性白血病（第3版）

発行日 平成30年12月26日

発行者 日本造血細胞移植学会