



造血細胞移植

ガイドライン

小児急性リンパ性白血病

(第3版)

2018年9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. 対象患者	1
II. 病型分類	1
III. リスク分類	2
1. 初発例	2
2. 再発例	2
IV. 移植適応と移植方法	3
1. 移植時病期別の移植適応	3
2. 移植細胞源	8
3. 移植前処置	10
参考文献	11

はじめに

小児急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia: 以下 ALL) は、小児悪性腫瘍のうちもっとも頻度の高い疾患であり、国内では年間約 500-600 例が発症する。過去 40 年間の小児 ALL に対する化学療法の進歩は顕著であり、現在では 70-85% の無イベント生存率 (Event Free Survival: 以下 EFS)、80-90% の全生存率 (Overall Survival: 以下 OS) が達成されている^{1,2)}。これらの治療成績の進歩は主として既存薬剤の組み合わせの最適化によって達成されてきたが、近年 Philadelphia 染色体陽性 ALL (以下 Ph-ALL) に対してチロシンキナーゼ阻害剤 (以下 TKI) の導入が実現され、治療成績の大幅な向上をもたらした。さらに最近では再発例を対象に、CD3/CD19 に対する bispecific 抗体である Blinatumomab や抗 CD19 キメラ抗原受容体 T 細胞療法 (以下 CART 療法) などの画期的な新薬が開発されてきており³⁾、これらの新薬の導入により、今後更なる治療成績の向上が期待される。また、造血細胞移植後の晩期合併症は小児においてより重要であり、小児患者への移植の適応は成人の患者に比べて慎重に考えるべきである。

しかしながら、現在においても第一寛解期であっても化学療法のみでは根治が期待しにくい一部の超高危険群が存在する。また再発例のうち高危険群では造血細胞移植以外での根治の可能性は著しく低い。これらの患者に対しては造血細胞移植の果たす役割は依然として大きい。

近年、造血細胞移植は移植細胞源の多様化 (特にハプロ移植の普及) や HLA のより精密な typing による matching の向上、骨髄非破壊的移植の普及、新規の前処置薬や免疫抑制法の登場 (移植後 cyclophosphamide など)、支持療法の進歩などによって大きく変化しつつある。一方、小児 ALL に対しては、日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group: 以下 JCCG) によって全国統一プロトコールが実施されるようになり、少なくとも臨床試験登録症例の第一寛解期における移植適応は国内では統一的に決定されている。本稿ではこのような背景の下、現時点における小児 ALL の移植適応、移植細胞源や前処置の選択等について記載する。

I. 対象患者

第 1 版ガイドライン (日本造血細胞移植学会、2010 年 1 月) では原則として発症時 15 歳以下の ALL 症例を対象としていたが、JCCG の臨床試験が 19 歳以下を対象としていることに鑑み、第 2 版に引き続き 19 歳以下の症例を対象として記載する。ただし 16-19 歳のいわゆる AYA 世代 (Adolescent and Young Adult) の ALL については、国内の小児臨床試験グループの経験はいまだ限られること、国内では現在でも成人診療科で治療されることも多いことから、成人急性リンパ性白血病のガイドラインも併せて参照されたい。

また移植適応を決定する際には微小残存病変 (Minimal Residual Disease: 以下 MRD) の評価が重要であるが、品質保証された MRD 測定は保険承認は行われたものの、実際の測定は 2018 年秋以降に可能になる見通しであることに留意されたい。

II. 病型分類

ALL の病型分類は細胞表面および細胞質抗原解析に基づく免疫学的分類と、染色体・遺伝子異常に基づく細胞遺伝学的分類によって行われる。また 1 歳未満に発症する、いわゆる乳児 ALL については、年長児とは異なる特有の臨床的・生物学的特徴を有することから、別個の病型として扱われることが多い。

免疫学的には成熟B細胞性、B前駆細胞性、T細胞性に分類される。成熟B細胞性ALLは細胞表面免疫グロブリンが陽性である、MYC遺伝子の再構成を伴う等の特徴とするが、化学療法の骨格が他の病型とは全く異なること、成熟B細胞性ALLタイプの治療を行えば予後良好で原則として第一寛解期における移植適応が無いことから早期に確実に診断することが重要である。また最近ではT細胞性ALLのうち、正常なEarly T-cell precursorに近い比較的未熟な表面抗原形質を有する一群がEarly T cell Precursor ALL (以下ETP-ALL)として注目されるようになり、予後不良との報告があることから、移植適応が問題になる。

細胞遺伝学的には、染色体の数的異常や転座等が重要である。数的異常としては、予後良好なhigh hyperdiploid (染色体本数51-67本)、逆に予後不良なhypodiploid (染色体本数44本以下)が知られている。染色体転座については、予後良好な病型としてt(12;21): ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)、予後不良な病型として11q23 (MLL遺伝子)の再構成を伴う転座 (MLL-AF4が代表的)、DICや高カルシウム血症を伴うことが多いt(17;19): TCF3-HLF、TKIが有効なPh-ALL: t(9;22): BCR-ABL1、成人と異なり小児では予後不良ではないt(1;19): TCF3-PBX1等が臨床的に重要である。最近ではこれらに加えてIKZF1遺伝子、MEF2D等の重要な遺伝子の欠失や転座、CRLF2遺伝子の高発現、Ph-ALLに類似した遺伝子発現パターンを持つPh-like ALL等が新たな病型群として注目されている^{1,2)}。しかし、これらの新たな病型については診断方法や予後等についてのコンセンサスが必ずしも確立しておらず、移植適応の決定を行う根拠とするには時期尚早である。

Ⅲ. リスク分類

1. 初発例

小児ALLのリスク分類は臨床試験グループによって様々であるが、基本的には診断時の年齢、白血球数、免疫学的分類、細胞遺伝学的病型、初期治療反応性、MRD等によって決定されることが多い^{1,2)}。これらの予後因子に基づいて通常、標準危険群、中間危険群、高危険群に分類されるが、第一寛解期における移植適応が問題となるのは高危険群の一部であり、具体的には下記のような一群である。

- Ph-ALL: BCR-ABL1
- hypodiploid
- t(4;11): MLL-AF4
- MLL遺伝子再構成陽性乳児ALL
- t(17;19):TCF3-HLF
- 初回治療による寛解導入不能例
- 初期治療反応性不良例
- MRD陽性例

2. 再発例

第一再発例では免疫学的分類、再発時期、再発部位等によって分類されるが、一般的に晩期髄外再発は標準危険群、T細胞性の骨髄を含む再発やB前駆細胞性の早期骨髄再発は高危険群、その他は中間危険群とされることが多い²⁾。詳しくは後述するが、初回再発例のうち高危険群すべてと中間危険群のうちMRD陽性例等の予後不良群が移植適応とされる。

2回目以降の再発例や非寛解期は予後不良であり、移植適応となる。

IV. 移植適応と移植方法

表1に小児ALLの移植適応を移植時の病期と移植細胞源を基に示す。

表1.

			HLA 適合同胞	HLA 1抗原以内 不適合血縁	HLA 適合非血縁	HLA 不適合 (1抗原以内 かつ 2アレル以内) 非血縁	臍帯血移植	HLA 半適合移植	
第一寛解期	低/中間危険群、通常の高危険群	超高危険群	Ph	MRD陽性	S	S	S	S	Dev
				MRD陰性	CO	CO	CO	CO	CO
	t(4;11)		PPRまたはMRD陽性	S	S	S	CO	CO	Dev
			上記以外	CO	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR
	MLL(+) (乳児)		リスク因子(+)	S	S	S	CO	S	Dev
			リスク因子(-)	CO	CO	CO	GNR	CO	GNR
	hypodiploid(43本以下)		S	S	S	S	S	Dev	
	t(17;19)		S	S	S	S	S	Dev	
	MRD陽性		S	S	S	CO	S	Dev	
	初期反応性不良かつリスク因子(+)		CO	CO	CO	GNR	CO	GNR	
第二寛解期	B前駆細胞性	骨髓単独再発	後期	MRD陽性	S	S	S	S	Dev
				MRD陰性	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR
		骨髓外同時期再発	超早期、早期	MRD陽性	S	S	S	S	Dev
				MRD陰性	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR
				超早期、早期、中枢神経単独再発	CO	CO	CO	GNR	CO
	T細胞性	超早期、早期、中枢神経単独再発	MRD陽性	S	S	S	CO	S	Dev
			MRD陰性	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	
	第三寛解期以降	骨髓を含む再発	MRD陽性	S	S	S	S	S	Dev
			MRD陰性	S	S	S	S	S	

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

1. 移植時病期別の移植適応

1) 第一寛解期：

ALLの第一寛解期における造血細胞移植の適応は、III. リスク分類に挙げたような化学療法による成績が不良な高危険群の一部で検討される。ただし移植適応を判断するにあたっては比較の対象となる化学療法の成績が日進月歩であることから、常に最新の治療成績を考慮する必要がある。特に再発例を対象にして開発されてきたBlinatumomabや抗CD19-CART療法のように画期的な新薬や新たな治療法³⁾がFrontline治療に導入された場合には、従来の移植適応が大きく変わる可能性がある。

以下に、現時点で移植適応となる個別の病型について記載する。また参考のため、ドイツBFMグループにおける現在の移植適応(第一寛解期)を表2に示す⁴⁾。

(1) Ph-ALL: t(9;22) : BCR-ABL1

Ph-ALLに対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

Ph-ALLはこれまで長く、第一寛解期において移植適応のある代表的な病型と考えられてきた。Arico等は国際協力による多数例での後方視的な解析から、1980年代後半から1990年代前半に治療された患者においては、HLA一致同胞からの移植が化学療法と比較して有意に生存率を高めたことを報告した⁵⁾。更に1990年代後半から2000年代前半に治療された患者の解析(TKIを使用した患者は除外)では非血縁ドナーからの移植成績が向上し、化学療法群よりも生存率が高かったことを報告した⁶⁾。

一方、TKI併用化学療法の導入に伴い、化学療法の成績が大きく向上した。米国Children's Oncology Group(以下COG)が行ったimatinib併用化学療法の臨床試験では、imatinibを連続的に併用したcohort 5の患者群の3年EFSは80%と移植群と同等であったことを報告した⁷⁾。この結果は追跡期間を延長したその後の報告でも同様であった⁸⁾。またヨーロッパを中心とする国際共同臨床試験EsPhALLでのimatinib併用化学療法の治療成績も(第一寛解期に77%が移植を受けている)、

表2. ドイツBFMグループにおける第一寛解期の移植適応 (文献4より引用)

		PCR-MRD results				
		MRD-SR	MRD-MR	MRD-HR		no MRD result
				MRD-TP2 $\geq 10^{-3}$	MRD-TP2 $\geq 10^{-2}$	
HR criteria (m hierarchica 1 order)	No CR d33	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	PPR + (9 ; 22)	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	PPR + (4 ; 11)	MD	MD	MD	MMD	MD
	PGR + (9 ; 22)	no	MD	MD	MMD	MD
	PGR + (4 ; 11)	MSD	MSD	MD	MMD	MMD
	PPR + *	no	no	MD	MMD	MD
	“Favorable” PPR [§]	no	no	MD	MMD	no

MSD = matched sibling donor

MD = matched donor (well-matched, unrelated)

MMD = mismatched donor

no = no SCT indicated

* PPR + pro-B ALL or T-ALL and/or M3 d15 and/or WBC > 100,000/ μ L

§ PPR + none of the above criteria

MRD-SR : MRD negativity after 4 and 12 weeks induction treatment, measured with two independent target with sensitivity of $\leq 10^{-4}$.MRD-MR : any MRD positivity after 4 and 12 weeks induction treatment, but < 10^{-3} at week 12 (TP2).MRD-HR : MRD $\geq 10^{-3}$ at week 12 (TP2).

SR : standard risk

MR : medium risk

HR : high risk

CR : complete remission

PPR : predonisolone poor responder

TP2 : time point 2 (week 12)

SCT : stem cell transplantation

good risk 群と poor risk 群の4年DFSがそれぞれ75.2%、53.5%と従来と比較して大きく向上した⁹⁾。

TKI併用化学療法が可能となった現在においてはPh-ALLのすべてが第一寛解期における移植適応でないことは明らかである。一方、COGの報告の cohort 5の症例数は44例と比較的少数例にとどまること、JPLSG(現在ではJCCG) Ph-04試験では全例で移植が行われたこと、化学療法群を設定し最近登録終了したばかりのPh-13試験の結果が得られるのは数年後であることから、TKI併用化学療法群のまとまった報告は国内では無いこと等を考慮すると、全例を移植適応から除外することも現実的ではない。成人Ph-ALLでは日本成人白血病治療研究グループ(JALSG)も含めて若年者では移植適応としていることが多いこと(成人ALLガイドライン参照)も考慮すると、現時点では小児Ph-ALLにおける移植適応については明確なコンセンサスは無いと言わざるを得ない。国際的には十分なエビデンスはないもののPh陰性ALLと同様にMRDで移植適応を決定することがコンセンサスになりつつある。EsPhALL試験では早期強化療法終了後のMRD陰性例の予後が有意に良好であったが¹⁰⁾、この試験では約80%の患者が移植を受けていることも考慮する必要がある。COGとEsPhALLが共同で行ったdasatinib併用化学療法の試験ではMRDに基づいて移植適応を決定しており、Ph-13試験でもMRDに基づいて移植適応を決定している。ただし移植適応を決定するMRDの測定時期、cut offレベルについては必ずしも確立しているわけではないことにも留意しておく必要がある。ある時期でのMRDが陰性であるからといって移植適応ではないと断定することも現時点では不可能である。

以上より、本ガイドラインではMRDを含む治療反応性に基づいて移植適応を決定することを基本としつつ、MRD陰性群においてもHLA半適合移植を除いてはClinical Optionであるとした。

(2) hypodiploid :

染色体本数43本以下のHypodiploid ALLに対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

染色体本数44本以下のhypodiploid ALLは、頻度は約1%とまれであるものの予後不良であることが国際共同による後方視的な解析で報告されている¹¹⁾。特に染色体本数43本以下の群の8年EFSは約30%と不良であり、移植群のまとまった成績はないものの、第一寛解期における移植適応と考えられる。ただし今後MRDに基づく治療成績が明らかとなってくれば、移植適応が限定されてくる可能性もある。実際にSt.Jude小児病院で行われたTotal XV研究では6週間の寛解導入療法後にMRD陰性となった14例中13例が化学療法のみで治療を受け、うち12例が無病生存している¹²⁾。今後の多数例でのMRDデータの集積が望まれる。

(3)t(4;11) : MLL-AF4 1歳以上

1歳以上のt(4;11) ALLに対しては、第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮し、初期治療反応性不良群では移植を行う。

1歳以上のt(4;11) ALLの化学療法による成績は40%前後と不良であり^{13, 14)}、第一寛解期における移植適応が考慮される。東京小児がん研究グループ(TCCSG)は、25例中19例に第一寛解期に移植を行うことで、EFS 60%と比較的良好な結果を得た¹⁵⁾。しかしながら、Puiらによる国際共同での多数例での解析では化学療法群と移植群のEFSには差が無かったと報告されており¹³⁾、全例で移植適応があるわけではない。t(4;11)でもprednisone(以下PSL)反応性良好群(1週間のPSL内服と1回のmethotrexate髄注後のday8末梢血芽球数1000/mm³未満)ではEFSが80%と良好であったという報告もあり¹⁴⁾、移植適応についてはPSL反応性やMRDなどの治療反応性を指標とすることが妥当と考えられる。BFMグループは、PSL反応性良好群でMRD陰性の場合HLA一致同胞ドナーのみ移植適応としている⁴⁾(表2)。

(4) MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL

MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL の予後は不良であり^{13, 14, 16, 17)}、本邦ではMLL96研究に始まる全国研究において全例を第一寛解期における移植適応としてきた。KosakaらはMLL98研究において、第一寛解期に同種移植を受けた29例の3年EFSが64.4%と良好であったことを報告した¹⁸⁾。またJacobsonらの報告¹⁹⁾やSeattleからの報告²⁰⁾でも同様に第一寛解期に同種移植を受けた患者の予後は3年生存率70%以上と良好であった。

しかしながら、Puiらの多数例での後方視的な解析では移植例の成績は化学療法群の成績よりもむしろ不良であり、移植の有用性はないとされている¹³⁾。COGや²¹⁾国際共同臨床研究Interfant 99の解析¹⁶⁾でも移植待機期間を調整すると移植群と化学療法群で治療成績の差はなかったと報告されている。JPLSG(現JCCG) MLL03研究でも全生存率は67.2%と比較的良好であったもののEFSは40%台にとどまっており²²⁾、全例を移植適応とする戦略の妥当性が証明されたわけではない。2015年に登録終了したMLL-10試験では中枢神経浸潤の無い月齢6ヶ月以上の群を中間リスクとして、国内の臨床試験で初めて第一寛解期の移植適応から外したが、この結果が得られるのは数年後である。一方、Interfant 99のsubgroup解析では高危険群の一部(月齢6ヶ月未満かつPGR反応性不良またはWBC 30万以上)では移植群の成績は有意に化学療法群よりも良好であったとされている²³⁾。

以上より、MLL 遺伝子再構成乳児 ALL の移植適応については明確なコンセンサスはないものの依然として予後不良の病型であり、これまでの本邦での臨床実態に鑑みてMLL-10試験の結果が得られるまでは第一寛解期における同種移植を考慮することは妥当と考えられる。特に月齢が低い、MRD陽性等の高リスク因子を有する場合は積極的に移植を考慮すべきである。

(5) t(17;19): TCF3-HLF

t(17;19) ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

t(17;19) ALL は、初発時に高率に高カルシウム血症や播種性血管内凝固 (DIC) を伴う等の臨床的特徴を有し、その予後は極めて不良である²⁴⁾。移植例の報告も限られているが、現時点では救命のためには移植を行うべきであると考えられる。

(6) 初期治療反応性不良：

初期治療反応性不良群 ALL のうち、予後不良因子を有する場合は第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

初期治療反応性は、BFM グループにおいては治療開始後8日目の末梢血芽球数によって、COG においては治療開始7日目または14日目の骨髓芽球比率によって評価されている。これらの指標による初期治療反応性不良群は予後不良であり、高リスクに層別化されて強化された化学療法を施行される^{1,2)}。これら初期治療反応性不良群の移植適応は次項のMRDによって決定されることが主流となっているが、MRDの評価ができない場合、何らかの予後不良因子を有する例で移植適応が考慮される。その根拠は、MRDが層別化因子とされていなかった時代の後方視的な解析で、very high risk ALL (寛解導入不能、Ph-ALL、t(4;11)、PSL 反応性不良、WBC 10万/mm³以上のT-ALL) においては同種造血細胞移植群の無病生存率が化学療法群を有意に上回っていたことである²⁵⁾。

BFM グループはPSL 反応性不良でMRDが不明の場合はpro-B ALL、T-ALL、治療開始15日目芽球比率25%以上、診断時WBC 10万/mm³以上、のいずれかを有する例ではHLA一致同胞および適合非血縁移植の適応としている⁴⁾ (表2)。しかしながら、BFM グループもMRD評価不能例における多数例の成績を根拠としているわけではなく、このような症例の移植適応については慎重に考慮する必要がある。実際にこのような症例を含むAIEOP ALL 2000研究のvery high risk群の検討では、移植待機時間を調整すると移植群と化学療法群の無病生存率に有意な差はなかったと報告されている²⁶⁾。

(7) MRD 陽性：

早期強化療法終了後MRD陽性 ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

治療開始後一定の時期に測定したMRDのレベルがもっとも強力な予後因子であることは世界的なコンセンサスがある^{1,2)}。大規模な臨床試験において初めてMRDを層別化に採用したAIEOP-BFM2000研究でもMRDに基づくhigh risk群の5年EFSは30%台と不良であった^{27,28)}。ただしMRDの意義は、骨格となる化学療法や、MRDの測定方法 (IgH/TCR再構成のPCR法による測定か白血病特異的表面マーカーのflowcytometryによる測定か)、測定時期、cut offとするレベルによって異なってくることに注意が必要である。ある臨床試験におけるMRDの結果を安易に他の試験に外挿することには慎重でなくてはならない。

BFM骨格で治療を行う場合はAIEOP-BFM 2000研究の結果に基づき、早期強化療法後 (治療開始後12週) の時点におけるPCR-MRD $\geq 10^{-3}$ の群を移植適応とすべきであろう。しかしながら、AIEOP ALL 2000研究の最近の解析では、MRD陽性群を中心とするvery high risk群は移植待機時間を調整すると移植群と化学療法群の無病生存率に有意な差はなかったと報告されている²⁶⁾。第一寛解期に移植を行うことによってMRD陽性群の生存率を改善させることが可能かどうかは更なる検討が必要とされているが、現時点では移植適応とすることは妥当と考えられる。

(8) 寛解導入不能：

初期治療によって寛解が得られず後の治療によって寛解が得られた場合には、第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

初期の4-6週の治療 (いわゆる寛解導入療法) で完全寛解が得られなかった場合には、後の治療で寛解が得られても予後不良である^{1,2)}。Schrappeらによる国際共同の多数例での解析でもこれら

初期治療による寛解導入不能例の10年EFSは32%と不良であることが確認された²⁹⁾。現時点では寛解導入不能例は移植適応とすることが妥当である。ただしSchrappe等の解析において比較的予後良好である群が存在する可能性も示唆されており、今後は移植適応から外れる群が同定される可能性もある。特に最近ではMRDの導入がより正確な寛解導入不能の判定や予後予測に有用であるとの報告も出てきており³⁰⁾、今後のデータの蓄積が待たれる。

(9)ETP-ALL

ETP-ALLは他の予後不良因子が無い場合には第一寛解期における移植適応はない。

Coustan-Smithらは、T-ALLの中に一定の表面マーカーの特徴(CD1a陰性、CD8陰性、CD5弱陽性、骨髄球系または幹細胞系マーカー陽性)を持ち、特徴的な遺伝子発現パターンを有する一群があることを見出してearly T cell precursor ALL (ETP-ALL)と命名し、この群の予後が不良であると報告した³¹⁾。

このようなETP-ALLは国内の症例でも同定されており³²⁾、移植適応が問題となっている。しかしながら、下記の理由から現時点ではETP-ALLであっても他の予後不良因子が無い場合には移植適応はない。

- ETP-ALLの多くはPSL反応性不良や、MRD陽性と強い相関があり、これらの予後不良因子が無い場合の予後のデータは不十分である。
- AIEOP-BFM2000試験³³⁾やUKALL2003試験³⁴⁾の成績では、ETP-ALLの予後は必ずしも不良ではなかった。
- 1000例を超えるこれまでで最大規模の小児T-ALLに対する臨床試験であるCOG-AALL0434試験ではETP-ALLは全体の11.3%を占め、他の病型と比較して予後に差はなかったと報告された³⁵⁾。
- 国内における多数例での解析のデータはない。
- 第一寛解期に同種細胞移植を行うことによって予後が改善するというデータがない。

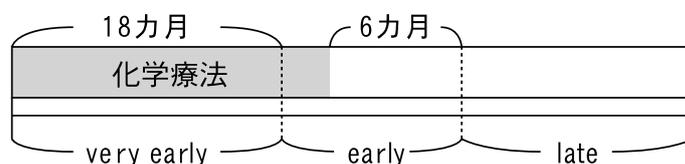
2)第二寛解期：

高危険群およびMRD陽性などの予後不良因子を有する中間危険群では、第二寛解期に同種造血細胞移植を行う。

再発小児ALLの予後因子は再発時期と再発部位であり、一般に早期の骨髄再発は予後不良、晩期の髄外単独再発は予後良好であることが知られている^{2,36)}。また、B前駆細胞性ALLに比べT細胞性

表3. BFMグループの再発ALLのS分類 (文献36より引用、一部改変)

	B-ALL			T-ALL		
	髄外	複合	骨髄	髄外	複合	骨髄
very early	S2	S4	S4	S2	S4	S4
early	S2	S2	S3	S2	S4	S4
late	S1	S2	S2	S1	S4	S4



ALLの再発は予後不良であり、これらを合わせたBFMグループREZ-BFM2002研究におけるリスク分類(S分類)を表3に示す³⁶⁾。

これらのうち、S1に分類される標準危険群では化学療法のみで70%程度のEFSが期待できるため、第二寛解期での移植適応はない³⁶⁾。一方S3、S4に分類される高危険群では化学療法によるEFSは10%未満と極めて不良であり³⁶⁾、HLA不適合移植も含めた同種細胞移植の適応と考えられる。

S2に分類される中間危険群においては化学療法によるEFSは40%前後であり³⁶⁾、移植適応が問題となる。Eckertらは、REZ-BFM95/96の後方視的解析からS2群においては寛解導入2コース後のMRDが強力な予後因子であると報告した³⁷⁾。続くREZ-BFM2002研究ではS2のうちMRD陽性群(2コース後のPCR-MRD $\geq 10^{-3}$)を移植適応としたところ、MRD陽性群のEFSは95/96研究の18%から64%に向上し、MRD陰性群と同等になったと報告されている³⁸⁾。再発ALLにおいてもMRDが強力な予後因子であることは世界的なコンセンサスがあり^{2, 36)}、中間危険群においてはMRDで移植適応を決定することが妥当であると考えられる。

早期および超早期の中枢神経単独再発の移植適応については移植と化学療法の優劣について種々の報告があり、コンセンサスがない³⁹⁻⁴⁴⁾。10歳以上の年長児やT-ALLでは予後不良との報告があり⁴³⁻⁴⁵⁾、移植を考慮して良いと考えられる。

2) 第三寛解期以降：

第三寛解期以降では、同種造血細胞移植を考慮する。

第三寛解期以降のALLでは化学療法による長期生存はまれであり、化学療法と比較して移植群の成績が有意に上回るため^{46, 47)}、同種造血細胞移植を積極的に考慮する。ただし非寛解例では移植を行っても長期生存率は20%未満と不良であり⁴⁸⁾、移植関連死亡率も高いため、その適応を決定するにあたっては患者・家族との十分な話し合いが必要である。特に今後はBlinatumomabや抗CD19-CART療法等の新たな治療法が国内でも利用可能になることが予定されており、新規治療で寛解を目指すか非寛解のまま移植を行うかについては十分な検討が必要である。

2. 移植細胞源

小児ALLに対する同種造血細胞移植時のドナーとしてはHLA一致同胞を優先するが、それが得られない場合はHLA 1抗原不一致血縁ドナーや、非血縁者間の骨髓移植、臍帯血移植を考慮する。

ドナーの優先順位としては、小児においてもHLA一致同胞ドナーが優先されてきたが、近年の報告では、非血縁者間骨髓移植や臍帯血移植の成績もほぼ同等となってきた⁴⁹⁾(後述)。成績が同等であっても移植関連合併症が少ない、慢性GVHDが少なくQOLが良好である等の利点があり、現在でもHLA一致同胞が第一選択であることに変わりはないが、乳幼児や患者よりも体重の軽い同胞、造血細胞の提供に抵抗感を感じている同胞をドナーとする必要性は小さくなっている。

以下、各移植源について述べる。

1) 自家移植

自家移植は2000年以前に多数例に対してモノクローナル抗体処理にして実施されたが、その評価としては化学療法と同等な成績とされている⁵⁰⁾。また自家骨髓移植とHLA一致同胞間骨髓移植および化学療法の3者を比較した研究においては、3者の生存率は同等であったと報告されているが^{51, 52)}、症例数が比較的少ない点、randomizationの実施率が高くはなかった点を考慮する必要がある。近年ではGVL効果に期待できない自家移植は世界的にも行われなくなってきた。早期および超早期の中枢神経単独再発については自家移植の成績が比較的良好であったとする報告がイタリアから出ており、選択肢として残る可能性がある⁴⁰⁾。

2) HLA一致同胞間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

成人においては欧米において複数の無作為割り付け試験が実施され、それらのmeta-analysisでは、HLA一致同胞間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績はほぼ同等であると評価されている⁵³⁾。小児においては無作為割り付け試験が実施されておらず質の高いエビデンスは存在しないが、EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)の後方視的な解析では、末梢血幹細胞移植では移植関連合併症死亡率、慢性GVHDが有意に高く、生存率も有意に低かったと報告されている⁵⁴⁾。本邦におけるTRUMP dataの解析でも同様な結果であった⁵⁵⁾。後方視的な解析の結果であり、成人のデータを考慮しても直ちに末梢血幹細胞の使用を避ける必要はないと考えられるが、慢性GVHDを含めた合併症対策を十分に行う必要がある。

3) HLA 1抗原不一致血縁ドナー

小児においては1抗原不一致の両親はHLA一致同胞が得られない場合にはドナーとしやすく、その成績も小児のみでの多数例の報告ではないもののHLA一致同胞と遜色ない結果が得られている⁵⁶⁾。成人においては最近のTRUMP dataを用いた本邦の解析では、HLA 1抗原不一致血縁ドナーからの移植成績はHLA適合非血縁ドナーからの移植よりもやや劣っており、その原因がGVHDによる移植関連合併症死亡であったと報告されている⁵⁸⁾。小児においてもGVHDについては十分な注意が必要であるが、非血縁骨髄や臍帯血と並んでHLA一致同胞に次ぐドナー候補として良いと考えられる。

4) HLA一致同胞間移植と非血縁者間骨髄移植の比較

HLA一致同胞間移植と非血縁者間骨髄移植の比較については多数の報告があるが、最近の報告ではその多くで無病生存率は同等であった^{49, 59-62)}。非血縁者間骨髄移植においては、移植関連合併症死亡が多いが、再発率が低いため、両者が相殺し合って同等の生存率が得られている。ただし、これらの比較対象となった非血縁者間骨髄移植の多くはHLA血清適合、アレル適合または1アレル不適合までの適合非血縁ドナーであることに留意する必要がある。他に適切なドナーが得られない場合は血清1抗原不適合ドナーや2アレル不適合非血縁ドナーを選択することは許容されるが、移植適応そのものや臍帯血などの他の移植ソースの選択も十分に検討する必要がある。個別の場合における十分なエビデンスはないものの本ガイドラインでは表1に示す通り、HLA不適合非血縁ドナーの場合の移植適応はHLA適合非血縁ドナーと比較してやや狭くしている。

なお2012年より本邦においても非血縁者間末梢血幹細胞移植が可能になったが、上記のとおり小児においてはHLA一致同胞間移植で末梢血幹細胞移植の生存率が有意に低かったことから、現時点では同じ条件なら骨髄が望ましい。移植を急ぐ必要がある場合や感染症の合併のため速やかな生着が必要な場合等は末梢血幹細胞を選択しても良いと考えられるが、HLA一致同胞間移植の場合と同様に慢性GVHDを含め十分な合併症対策が必要である。

5) 非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植の比較

小児急性白血病に対する非血縁者間臍帯血移植、T細胞除去、非除去の非血縁者間骨髄移植の3者の比較において、生存率等に差はなかったと報告されている⁶³⁾。また非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植との比較をmeta-analysisで行った結果、移植関連合併症死亡率が非血縁者間骨髄移植でやや低かったものの急性GVHDの発症率および生存率は同等であった⁶⁴⁾。さらにHLAが6/6一致臍帯血の場合、HLA一致非血縁者間骨髄移植よりも有意に高い生存率が得られたとの報告もある⁶⁵⁾。小児においては体格が小さく体重あたりの細胞数が多い臍帯血が得られる可能性が高いことから、十分な細胞数が得られる場合の非血縁臍帯血は非血縁骨髄とほぼ同等の移植細胞源と考えられる。

6) haploidentical donorからの同種造血細胞移植 (以下ハプロ)

近年、成人領域ではハプロ移植の報告が急速に増加しており、特に移植後cyclophosphamideという新たなGVHD予防法が登場して以降、さらに増加傾向にある。小児領域でも海外では様々な方法

によるハプロ移植が実施され、EBMTからretrospectiveな解析による成績が報告されている⁶⁶⁾。本邦においても小児のハプロ移植は増加しているが⁶⁷⁻⁶⁹⁾、その有効性、安全性については未だ十分なデータは蓄積されておらず、拒絶後の再移植など緊急時を除いては原則として臨床試験として実施されるべきである。なおEBMTにおける後方視的な解析で小児におけるハプロ移植と非血縁者間臍帯血移植の成績を比較した結果、移植関連合併症死亡率と無病生存率はほぼ同等、生着率は臍帯血で低く、再発率はハプロで高いという結果であった⁷⁰⁾。

3. 移植前処置

小児ALLに対する造血細胞移植時はTBIを含む骨髄破壊の前処置を基本とするが、年少児では晩期障害に配慮する。

これまで小児ALLに対する造血細胞移植においては骨髄破壊的移植が主流であったが、近年晩期障害を考慮して前処置の強度を低減した骨髄非破壊的移植も増加してきている。

1) 骨髄破壊的移植

成人も含めてALLに対する前処置はSeattle式のCY+TBIが主流であるが、小児においては最適な前処置の確立を求めて種々の検討がなされている。

まずTBIの有用性については、TBI施行群と非施行群で移植成績に差を認めないという報告もあるものの⁷¹⁾、CIBMTR (Center for international Blood and Marrow Transplant Research)における多数例での後方視的な検討ではCY+TBI群の無病生存率がBU+CY群と比較して有意に高かったと報告されている⁷²⁾。症例数は少ないが、VP-16+CY+TBI群とBU+VP-16+CY群のランダム化比較試験においてもTBI施行群の無病生存率が有意に高かったと報告されており⁷³⁾、やはり小児においてもTBIを含む前処置が現時点では標準である。ただし近年静注用BU製剤が開発され、成人のAMLにおいては静注用BUを用いた前処置はTBIを含む前処置と同等の成績であったとの報告も出てきている⁷⁴⁾。小児領域でも今後静注用BUがTBIの代替となる可能性がある。なお1歳未満の乳児ALLにおいては、TBIによる重篤な成長障害を考慮して非TBIレジメンを採用することがSeattleのグループ²⁰⁾を除いて国際的なコンセンサスになっている^{18, 19, 21-23)}。次にTBIの線量については、高線量(12Gy)ほど再発率が低く生存率が高いという報告がある⁷⁵⁾。更に高線量(13Gy以上)を用いると生存率が有意に高いという報告もあるが⁷⁶⁾、晩期障害も考慮すると小児においては12Gyが基本であろう。逆に短期・長期の毒性の軽減を目的として線量を8Gyに落とそうという試みも行われている⁷⁷⁾。12Gyと同等の成績が得られる可能性はあるが、症例数が限られており、現時点で標準と言える段階ではない。

最後にTBIと併用する薬剤については、CY+TBIとVP-16+TBIの比較において生存率に差が無いとの報告があり⁷⁸⁾、BFMを中心とするヨーロッパのグループはVP-16+TBIを採用している。本邦においてはCY+VP-16+TBIやL-PAM+TBIが盛んに試みられており、TRUMP dataを用いた後方視的な解析ではこの両者の前処置では、CY+TBIの前処置と比較して有意に生存率が高かったと報告されている⁷⁹⁾。

2) 骨髄非破壊的移植

近年、重篤な晩期障害の回避を目的として小児ALLにおいても骨髄非破壊的移植が施行されるようになってきた⁸⁰⁾。小児において骨髄破壊的移植と非破壊的移植を比較した報告は少ないが、本邦のTRUMP dataを用いた後方視的な解析では、骨髄非破壊的移植は破壊的移植と比較して、再発率は有意に高かったものの生存率は同等であったと報告されている⁸¹⁾。しかしながら骨髄非破壊的移植の選択にあたってはselection biasが強く働いた可能性も否定できず、現時点では小児ALLにおける骨髄非破壊的移植の有効性については十分なデータが蓄積しているとは言いがたい。今後前方視的な臨床試験の実施が強く期待される。なお感染症、臓器障害などの合併症があり、骨髄破壊的移植が困難である場合は骨髄非破壊的移植を積極的に考慮すべきである。

参考文献

1. Hunger SP, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 373: 1541–1552, 2015.
2. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute HP <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page2>
3. Santiago R, Vairy S, Sinnott D, et al.: Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 18: 1081–1099, 2017.
4. Pulsipher MA, Peters C, Pui CH, et al.: High risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 (1 Suppl): S137–S148, 2011.
5. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al.: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 342: 998–1006, 2000.
6. Arico M, Schrappe M, Hunger SP, et al.: Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 28: 4755–4761, 2010.
7. Schultz KR, Bowman WP, Ared A, et al.: Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 27: 5175–81, 2009.
8. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al.: Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia* 28: 1467–1471, 2014
9. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 13: 936–945, 2012.
10. Cazzaniga G, Lorenzo PD, Alten J, et al.: Predictive Value Of Minimal Residual Disease In Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Imatinib In The European Intergroup Study Of Post-Induction Treatment Of Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, Based On Immunoglobulin/T-Cell Receptor And BCR/ABL1 Methodologies. *Haematologica* 103: 107–115, 2018.
11. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110, 1112–1115, 2007.
12. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, et al.: Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 126: 2896–2899, 2015.
13. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al.: Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangement of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 359: 1909–1915, 2002.
14. Pui CH, Chessels JM, Camitta B, et al: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *leukemia* 17: 700–706, 2003.
15. Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, et al.: Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 102: 602–610, 2015.
16. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370: 240–250, 2007.
17. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al.: Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 62: 419–426, 2015.
18. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al.: Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene

- rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104: 3527–3534, 2004.
19. Jacobsen DA, Hewlett B, Morgan E, et al: Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 11:999–1005, 2005.
 20. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 105:3749–56, 2005.
 21. Dreyer Z, Dinndorf PA, Camitta B, et al.: Analysis of the role of hematopoietic stem cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin oncol* 29: 214–222, 2011.
 22. Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, et al.: Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 29 : 290–296, 2015.
 23. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al.: Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL) –rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 116: 2644–2650, 2010.
 24. Inukai T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia* 21, 288–296, 2007.
 25. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al: Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 366: 635–642, 2005.
 26. Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, et al.: Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 123: 1470–1478, 2014.
 27. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115: 3206–3216, 2010.
 28. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al:Late MRD response determines relapse risk over- all and in subsets of childhood T-cell ALL:results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 118: 2077–2084, 2011.
 29. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366: 1371–1381, 2012.
 30. O' Connol D, Moorman AV, Wade R, et al.: Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 20: 660–667, 2017.
 31. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10: 147–156, 2009.
 32. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al.: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 156: 358–365, 2012.
 33. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al.: Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. *Lancet Hematol* 3: e80–86, 2016.
 34. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al.: Outcome for children and young people with Early T-cell

- precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 166: 421–424, 2014.
35. Brent L, Wood, Stuart S, et al.: T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Shows Excellent Outcome, Lack of Significance of the Early Thymic Precursor (ETP) Immunophenotype, and Validation of the Prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood* 14:1, 2014 (abstract).
 36. Henze G, Stackelberg Av: Relapsed acute lymphoblastic leukemia. In *Childhood Leukemias*, edited by CH Pui. 3rd ed. Cambridge, 2012: 367–382.
 37. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al.: Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 49: 1346–1355, 2013.
 38. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al.: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 20: 2736–2742, 2013.
 39. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, et al: Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. BFM Relapse Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 15: 515–21, 1995
 40. Messina C, Valsecchi MG, Aricò M, et al.: Autologous bone marrow transplantation for treatment of isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia AIEOP/FONOP-TMO group. *Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica. Bone Marrow Transplant* 21: 9–14, 1998.
 41. Bordigoni P, Esperou H, Souillet G, et al.: Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy: a Société Française de Greffe de Moelle study. *Br J Haematol* 102: 656–65, 1998.
 42. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 685–92, 2008
 43. Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, et al.: Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 22: 281–6, 2008.
 44. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, et al.: Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukaemia—prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. *Plos One* 9: e108107, 2014.
 45. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al.: Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24: 3142–3149, 2006.
 46. Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant* 20: 939–44, 1997.
 47. Chessells JM, Veys P, Kempski H, et al.: Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 123: 396–405, 2003.
 48. 日本における造血細胞移植. 平成28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. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2016/>
 49. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, et al.: Comparison of Donor Sources in Hematopoietic

- Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 2226–2234, 2016.
50. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, et al.: Autologous bone–marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: a matched–pair analysis. The Berlin–Frankfurt–Münster Study Group. *Lancet* 346: 873–6, 1995.
 51. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, et al.: Bone–marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 9: 873–83, 2008.
 52. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al.: Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem–cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL–93 Trial. *J Clin Oncol* 25: 16–24, 2007.
 53. Zhang H, Chen J, Que W, et al.: Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: meta–analysis of randomized controlled trials. *Leuk Res* 36: 431–437, 2012.
 54. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al.: Higher mortality after allogeneic peripheral–blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 22: 4872–80, 2004.
 55. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, et al.: PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA–matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer* 60: 1513–1519, 2013.
 56. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al.: Effect of HLA compatibility on engraftment of marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320: 197–204, 1989.
 57. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al.: Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA–identical siblings. *J Clin Oncol* 15: 1767–1777, 1997.
 58. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al.: Related transplantation with HLA–1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA–8/8 allele–matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 119: 2409–2416, 2012.
 59. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al.: Comparable long–term survival after unrelated and HLA–matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 24: 145–51, 2006
 60. Kennedy–Nasser AA, Bollard CM, Myers GD, et al.: Comparable outcome of alternative donor and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission using alemtuzumab in a myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1245–52, 2008.
 61. Muñoz A, Diaz–Heredia C, Diaz MA, et al.: Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission–similar outcomes after matched related and unrelated donor transplant: a study of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (Getmon) . *Pediatr Hematol Oncol* 25: 245–59, 2008.
 62. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al.: Stem–cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors–The ALL–SCT–BFM–2003 trial. *J Clin Oncol* 33: 1265–1274, 2015.
 63. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al.: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 97: 2962–71, 2001
 64. Hwang WY, Samuel M, Tan D, et al.: A meta–analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 444–53, 2007.

65. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al.: Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 369: 1947–54, 2007.
66. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, et al.: Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 115: 3437–3446, 2010.
67. 菊田敦: T細胞非除去HLA半合致移植の開発と難治性小児白血病に対する臨床導入. *日本小児血液・がん学会雑誌* 49巻: 423–428, 2012.
68. Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, et al.: T-cell-rich HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia without posttransplant tyrosine kinase inhibitor therapy. *Pediatr Blood cancer* 64: doi: 10.1002/pbc.26242, 2017.
69. Sawada A, Shimizu M, Isaka K, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies *Pediatric hematology and oncology* 2014;31 (8) :754–764
70. Hough R, Labopin M, Michel G et al: Outcomes of fully haplo-identical haematopoietic stem cell transplantation compared to unrelated cord blood transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia. A retrospective analysis on behalf of Eurocord, PDWP and ALWP of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 39 (S1) : S3, 2007.
71. Dai QY, Souillet G, Bertrand Y: Antileukemic and long-term effects of two regimens with or without TBI in allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 34: 667–73, 2004.
72. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 18: 340–7, 2000.
73. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, et al: Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 32: 543–8, 2003.
74. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al.: Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 122: 3871–3878, 2013.
75. Willemze AJ, Geskus RB, Noordijk EM, et al: HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in children: less relapse with higher biologically effective dose of TBI. *Bone Marrow Transplant.* 40: 319–27, 2007.
76. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al.: A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12: 438–53, 2006.
77. Hirabayashi K, Nakazawa Y, Sakashita K, et al.: Reduced-toxicity myeloablative conditioning consisting of 8-Gy total body irradiation, cyclophosphamide and fludarabine for pediatric hematological malignancies. *Sci rep.* 4: 6942 | DOI: 10.1038/srep06942, 2014.
78. Gassas A, Sung L, Saunders EF, et al: Comparative outcome of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia following cyclophosphamide and total body irradiation or VP16 and total body irradiation conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 38: 739–43, 2006.
79. Kato M, Ishida H, Koh K, et al.: Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative

- conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 62: 1844–50, 2015.
80. Verneris MR, Eapen M, Duerst R, et al.: Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1237–1244, 2010.
81. Kato K, Kato M, Hasegawa D, et al.: Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125: 1352–1354, 2015

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 小児急性リンパ性白血病(第3版)部会

- * 康 勝好 (埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科)
加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院・小児医療センター)
堀越 泰雄 (静岡県立こども病院・血液腫瘍科)
加藤 元博 (国立成育医療研究センター病院・小児がんセンター移植・細胞治療科)
坂口 大俊 (名古屋第一赤十字病院 小児医療センター・血液腫瘍科)
石丸 紗恵 (国立がん研究センター中央病院・小児腫瘍科)
荒川ゆうき (埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科)

* 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 小児急性リンパ性白血病(第3版)

発行日 平成30年9月25日

発行者 日本造血細胞移植学会