



**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**小児急性リンパ性白血病**

**2010年1月**

**日本造血細胞移植学会**

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



# 造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病



## 目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	4
III. 病型分類	5
IV. リスク分類	6
V. 移植適応	7
VI. 参考文献	12



## I. はじめに

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, 以下ALL) は小児の悪性腫瘍中最も頻度が高い疾患であり、化学療法の進歩によって治療成績は向上しつつある。しかしながら化学療法で根治が期待しにくい超ハイリスク群や再発症例が一定の頻度で存在するため、根治をめざして造血細胞移植が適応となる場合も少なくない。近年、造血細胞移植の細胞源の多様化やHLAのより詳細な判定、および強力な免疫抑制剤の出現によって造血細胞移植は大きく変化しつつある。また、化学療法の成績向上に伴って造血細胞移植の適応がより厳密に規定されつつある。

## Ⅱ. 対象患者

原則として発症時15歳以下の症例を対象とするが、参考にした報告の中には18歳未満の症例を対象にするものが含まれている。2009年現在、国内での小児ALLに対する治療研究グループはJACLS(小児白血病研究会)、TCCSG(東京小児がん研究グループ)、CCLSG(小児癌・白血病研究グループ)、KYCCSG(九州・山口小児がん研究グループ)の4つが存在しており、それぞれにおいて異なる化学療法が行われ、かつ移植適応もやや異なっている。また特殊な病型である乳児ALLおよびフィラデルフィア染色体陽性ALLに対しては、JPLSG(日本小児白血病リンパ腫研究グループ)のプロトコールが実施されており、初回寛解において化学療法に引き続き同種造血細胞移植が行われている。

### Ⅲ. 病型分類

ALLの病型分類は免疫学的細胞遺伝学のおよび分子遺伝学になされる。すなわち、免疫学的には細胞表面抗原もしくは細胞質内抗原によって、B前駆細胞型、成熟B細胞型、T細胞型に分類され、細胞遺伝学的にはhypodiploid、hyperdiploid、triple trisomy、t(1;19)、t(12;21)、t(9;22)、11q23等が臨床的に重要である。また分子遺伝学的には免疫グロブリン遺伝子の重鎖( $\gamma$ 、 $\mu$ )、軽鎖( $\kappa$ 、 $\lambda$ )、MYC、TEL/AML-1、BCR/ABL、MLL、E2A/PBX1等の遺伝子の切断や相互転座等が病型との相関を有しており、臨床的にも重要である。

## IV. リスク分類

ALLにおけるハイリスク症例は一般的に以下のように定義される。

Philadelphia染色体陽性例(以下Ph陽性)、t(4;11)症例、乳児例(MLL遺伝子再構成例)、寛解導入不能例、プレドニン反応不良例、微小残存腫瘍陽性例などである。

## V. 移植適応

表1に小児ALLに対する移植適応を移植時の病期と移植細胞源を基に示す。

表1. 小児ALLの移植適応

			HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植	
第一寛解期	低リスク、標準リスク		GNR	GNR	GNR	
	高リスク	Ph	S	S	S	
		t(4;11)	S	S	S	
		MLL(+)(乳児)	S	S	S	
第二寛解期	B-precursor	骨髄単独再発	超早期、早期	S	S	S
			後期	CO	CO	CO
		骨髄外同時 期再発	超早期、早期	S	S	S
			早期、後期	CO	CO	CO
	T-ALL		S	S	S	
第三寛解期以降			S	S	S	

S：standard of care 移植が標準治療である

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

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

超早期：診断後18ヵ月未満の再発

早期：診断後18ヵ月以降、治療終了後6ヵ月未満の再発

後期：治療終了後6ヵ月以降の再発

### 1. 移植時病期別の移植適応

#### A) 第一寛解期

第一寛解期における造血細胞移植はいわゆる high risk 症例に限られており、化学療法による成績との比較の上で移植適応が検討されてきた。

Balduzzi<sup>1)</sup>らはvery high risk ALL (induction failure, t(9;22), t(4;11), prednisone poor response, WBC100x10<sup>9</sup>/LのT-ALL)につき第一寛解期に化学療法と同種造血細胞移植とを比較した結果、intent to treat による解析では血縁者間骨髄移植において化学療法より有意に無病生存率が高い結果が得られた(p=0.02)。また、実際になされた治療法別では血縁者間骨髄移植が化学療法と比較して良好な結果が得られた(p=0.08)ものの alternative donor からの移植では化学療法を下回る結果(p=0.06)であった。この High Risk 症例に対する移植適応に関して以下に詳述する。

#### (1) Ph陽性ALL：

Ph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。

化学療法と比較して最も造血細胞移植の優位性が明らかな病態はPh陽性ALLである。Arico<sup>2)</sup>らは267例の同疾患において検討した結果、HLA一致同胞間骨髄移植においては化学療法に比して無病生存率が有意に良好(p<0.001)であったとしている。国内での同疾患に対する第一寛解期移植での5年無病生存率は、HLA一致同胞間移植で47.7%、非血縁者

間骨髄移植では55.7%と後方でやや良好な成績が得られている<sup>3)</sup>。

(2) t(4;11) ALL (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する。

1歳以上で発症したt(4;11) ALL症例はBFMでは第一寛解期の移植適応ありとされているが<sup>4)</sup>、Puiらの報告<sup>5)</sup>によれば1-9歳の症例の化学療法による無病生存率は43%で造血細胞移植による成績とほぼ同等であるため、必ずしも移植の有用性は明らかでないとしている。またJohanssonらの報告によれば2-9歳での無病生存率が73.2%と良好であるものの10歳以上では41.3%と低下しており<sup>7)</sup>、その移植適応は年齢に応じて考慮すべきである。Mannら<sup>7)</sup>は1歳以上のt(4;11) ALL症例について、造血細胞移植を組み入れた治療により3年無病生存率が59%と比較的良好であるため、造血細胞移植の施行は妥当としている。

(3) 乳児 ALL (MLL 遺伝子再構成例) :

1歳未満のMLL 遺伝子再構成 ALLに対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

1歳未満で発症するMLL 遺伝子再構成の乳児 ALLについては、造血細胞移植を本格的に導入する以前の無病生存率は13-34%と不良のため、多くの施設で第一寛解期での造血細胞移植が実施されている。Kosaka<sup>8)</sup>らはMLL98プロトコルにてMLL再構成陽性の乳児 ALLに対して、第一寛解期に造血細胞移植がなされた29例の3年無病生存率は64.4%であり、それ以降の病期に施行された9例の22.2%と比較して有意に高い(p=0.004)としている。また、Jacobsonら<sup>9)</sup>はt(4;11)陽性10例を含む16例に第一寛解期に造血細胞移植を施行して3年生存率が75%としている。またSeattle<sup>10)</sup>からも第一寛解期の17例に対して造血細胞移植を施行し、3年無病生存率が76%と良好な成績を報告している。それに対してPuiらは乳児MLL 遺伝子再構成陽性 ALL症例に対する造血細胞移植の成績は化学療法よりも不良であるため移植の有用性を認めないとしている<sup>11)</sup>。

(4) hypodiploid :

Hypodiploidを呈する ALLに対しては第一寛解期で同種造血細胞移植を施行する。

初診時白血病細胞の染色体分析においてhypodiploidであった場合、とりわけ染色体数が43本以下の場合は8年無病生存率が30.1%と低く<sup>12)</sup>、第一寛解期での造血細胞移植の適応となりうる<sup>13)</sup>。

(5) 寛解導入不能例 :

治療開始後1ヶ月を経ても寛解導入できない症例に対しては寛解到達後に同種造血細胞移植を施行する。

初回化学療法開始後1ヶ月を経ても寛解に至らない症例は、その後寛解に至っても5年無病生存率は16%と不良<sup>14)</sup>のため、第一寛解期での造血細胞移植の適応になる。Satwaniら<sup>15)</sup>によればinduction failureの症例に対する第一寛解期での移植成績は5年無病生存率が71%と良好である。Balduzziら<sup>1)</sup>は、induction failure症例に対する血縁者間骨髄移植施行例の5年無病生存率が56%と、化学療法による26.5%より有意に高い(p=0.03)と報告した。しかしフランスでの同様な検討<sup>16)</sup>では、5年生存率がHLA一致同胞間移植で50.0%であるのに対して化学療法では41.7%と有意差がなかった。

B) 第二寛解期

治療後早期および超早期の骨髄単独再発、超早期の骨髄と髄外同時期再発、T-ALLの治療後再発(表2のHR)の場合は同種造血細胞移植を行う。

B-precursor ALLの後期骨髄単独再発、早期および後期の骨髄髄外同時期再発(表2のIR)では同種造血細胞移植を考慮する。  
(髄外単独再発は後述)

表2. 再発後のリスク分類(文献18より引用改変)

再発時期	B-precursor ALL			T-ALL		
	再発部位			再発部位		
	髄外	骨髄および髄外	骨髄単独	髄外	骨髄および髄外	骨髄単独
超早期	IR	HR	HR	IR	HR	HR
早期	IR	IR	HR	IR	HR	HR
後期	SR	IR	IR	SR	HR	HR

SR: standard risk, IR: intermediate risk, HR: high risk

超早期: 診断後18ヵ月未満の再発

早期: 診断後18ヵ月以降、治療終了後6ヵ月未満の再発

後期: 治療終了後6ヵ月以降の再発

再発後の予後は再発時期、再発部位、白血病の病型などにより大きく異なるため、移植の適応はこれらを複合的に勘案して化学療法による成績との比較において決定される。

再発後の無病生存率は、再発時期が早いほど不良であり、諸家の報告によれば、初回寛解期の期間が18ヵ月未満、18ヵ月から36ヵ月、36ヵ月以上での無病生存率はそれぞれ5-13%、10-35%、33-57%である<sup>17)</sup>。このように再発時期による予後の差異を治療方針に最もよく反映させているのがヨーロッパのBerlin-Frankfurt-Münster (BFM)グループであり、再発時期と再発部位および病型の組み合わせによって表2<sup>18)</sup>のようにSR, IR, HRの3群にリスク分類をしている。その際の再発時期の区別は1) 診断後18ヵ月未満のvery early(超早期)、2) 診断後18ヵ月以上治療終了後6ヵ月未満のearly(早期)、3) 治療終了後6ヵ月以上のlate(後期)としている。そしてB-precursor ALLのSRは移植適応とはならないが、IRはHLA一致血縁者および非血縁者をドナーとして移植適応になる(なおBFMグループにおいてはIRのMRD(minimal residual disease)が10e-3未満の症例は予後良好なため移植適応としていない)。また最も予後不良なHRはHLA不一致ドナーからの移植も適応になる<sup>4, 18)</sup>。T-ALLにおいては、後期髄外単独再発症例に対する化学療法単独の治療成績は不良ではないが、その他の再発はすべて移植適応となる<sup>19)</sup>。

再発時期と移植成績の関係は、他の研究グループからも報告されている。COG(Children's Oncology Group)およびIBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry)からは、診断後36ヵ月未満に再発した症例ではTBI(全身放射線照射)を含む移植によって化学療法より有意により成績が得られるのに対して、診断後36ヵ月以降に再発した症例においては化学療法との成績に有意差は認められなかった<sup>20)</sup>。COGのCCG-1941 studyにおいては、治療終了後12ヵ月未満で再発した患者の予後は化学療法と移植とで生存率に有意な差は認められなかった<sup>21)</sup>。再発後の移植成績に関しては化学療法より勝るとする報告と移植の有用性が必ずしも明確でない報告とがあるが、異なる結果が得られる理由として、対象群の設定が大きく影響していると考えられる<sup>22)</sup>。すなわちcase control studyにて移植群と化学療法を比較した報告<sup>23, 24)</sup>では、移植群が化学療法群より有意に生存率が勝るが、ドナーの有無によって移植適応を決めた前向き

研究においては移植の有用性が明らかでない場合が多い<sup>42, 25, 26)</sup>。後者ではprotocol studyの遵守率や遂行率が結果に影響を与えることを否定できず<sup>27)</sup>、また解析時には造血細胞移植施行までの待機時間のバイアスを打ち消すために造血細胞移植を時間依存性の共変量として組み込むことも重要とされている<sup>28)</sup>。いずれにしても上記の2つの解析方法では、解析方法毎に移植群、化学療法群共に異なった患者集団間での比較が行われているため、その結果の解釈には十分注意を要する。

### C) 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。

急性リンパ性白血病に対する第3寛解期以降の同種造血細胞移植の治療成績は、3年無病生存率が32%から48%と報告されており<sup>29, 30)</sup>、第二寛解期での移植より成績が不良であるが、第2寛解期と第3寛解期とではほぼ同等の移植成績との報告もある<sup>30)</sup>。病期が進行するにつれて予後は不良となるが、化学療法との比較では移植例が有意に良好である<sup>31)</sup>。また国内の小児ALLでの第3寛解期以降の移植成績(5年生存率)は1990年以前の20.4%から2001-2006年は30.8%と上昇傾向にある<sup>32)</sup>。

### D) 中枢神経系単独再発症例

中枢神経系単独再発症例に対しては早期および超早期の再発例の場合に同種造血細胞移植を考慮する。

中枢神経系単独再発後の予後はその再発時期によって異なり、早期再発であるほど予後不良である<sup>33, 34)</sup>。中枢神経系単独再発症例に対する造血細胞移植の意義については種々の見解があり、化学療法との比較では自家および同種移植の成績が不良であるとする報告<sup>35)</sup>、自家移植の成績が良好であるとする報告<sup>36)</sup>、同種移植の成績が良好であるとする報告<sup>37, 38)</sup>、同種移植と同等であるとする報告<sup>39)</sup>がある。しかしながら年代的に化学療法の成績が向上するにつれて移植による成績との差が縮小しているのは事実であり、今後さらなる検討が必要である。また移植前処置については全身放射線照射施行例が非施行例に比して良好である<sup>40)</sup>。前処置に全身放射線照射を行う症例においては、移植前の中枢神経系照射の有無による移植後の中枢神経系再発や生存率に差がないため、移植前の中枢神経系照射は不要であるとする報告<sup>37)</sup>がある一方で、その必要性を主張する報告<sup>41)</sup>もある。また移植後の再発および無病生存率の予後不良因子としては、第1寛解期が18ヶ月未満であること、11歳以上であることが指摘されている<sup>39)</sup>。

## 2. 移植幹細胞源

小児ALLに対する同種造血細胞移植施行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非血縁者間の骨髄移植や臍帯血移植を考慮する。

本疾患の造血細胞移植に際しては自家移植(骨髄もしくは末梢血幹細胞)、血縁者間移植(HLA適合、不適合)、非血縁者間移植(骨髄、臍帯血、将来的には末梢血も)が実施されている。

### A) 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<sup>42)</sup>。また自家骨髄移植とHLA一致同胞間骨髄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、randomizationの実施率を加味して解釈する必要がある<sup>27, 43)</sup>。

### B) HLA一致同胞間移植と非血縁者間骨髄移植の比較

本疾患に対する同種造血細胞移植実施に際してはHLA一致同胞間移植が基本であるが、HLA適合ドナーが血縁者で得られない場合には非血縁者間骨髄移植、非血縁者間臍帯血移植、もし

くはHLA不適合血縁者間移植が実施される<sup>44)</sup>。このalternative donorの中で最も多く実施されている非血縁者間骨髄移植とHLA一致同胞間移植との比較については多数の報告があるが、その多くで無病生存率が同等であった<sup>45, 46, 47, 48)</sup>。HLA一致同胞間移植では非血縁者間骨髄移植より移植関連合併症死亡が少ないが再発率が高いため、両者が相殺して生存率/無病生存率が結果的に同等な結果となっている。

#### C) HLA一致同胞間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

HLA一致同胞間移植における骨髄移植と末梢血幹細胞移植との比較においては、後者で移植関連合併症死亡率が有意に高く、また生存率が有意に低いとの結果が得られている<sup>49)</sup>ため、本邦でもその施行に際しては慎重に適応を考慮する必要がある。

#### D) 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、生存率等に差はないと報告されている<sup>50)</sup>。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が非血縁者間骨髄移植でやや低いものの急性GVHD(Grade II-IV、III-IV共に)の発症率および生存率は同等であった<sup>51)</sup>。さらにHLAが6/6一致の臍帯血移植の場合、HLA一致同胞間骨髄移植よりも有意に高い生存率が得られたとしており、臍帯血移植の有用性が確認されている<sup>52)</sup>。

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

HLA不適合血縁者からの移植は安全性と効果が確認されていないため、緊急時を除いては原則として臨床試験として施行されるべきである。EBMT(European Group for Blood and Marrow Transplantation)におけるハプロと非血縁者間臍帯血移植の成績を比較した結果、両者で移植関連合併症死亡率と無病生存率は同等であり、前者で再発率が高く、後者で生着率が不良であった<sup>53)</sup>。

### 3. 移植前処置

小児ALLに対する造血細胞移植施行時の前処置はTBIを考慮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移植が主流であったが、近年少数ではあるものの前処置強度を低減した造血細胞移植も実施されている。

#### A) 骨髄破壊的移植

これまで造血細胞移植施行時の基本的な前処置としてはSeattleのCY+TBIが主流であるが、小児でのbest regimenを追求するために種々の検討がなされている。TBIの有用性に関してはBU+CYとCY+TBIの比較<sup>40)</sup>、およびBU+CY+VP-16とVP-16+CY+TBIの比較<sup>54)</sup>において、TBI施行群がTBI非施行群に比して有意に無病生存率が高いと報告している。このTBIに関しては高線量(12Gy)ほど再発率が低く、生存率が高いとする報告<sup>55)</sup>、また同じCY+TBIにおいてもTBIが13Gy以上であると無病生存率が有意に高いとの報告がある<sup>56)</sup>。またTBI施行例における併用化学療法剤に関しては、CY+TBIとVP-16+TBIの比較において生存率に差がないとの報告がある<sup>57)</sup>。しかしながらTBI施行群とTBI非施行群とで成績に差を認めないとする報告もある<sup>58)</sup>。

#### B) 前処置強度を低減した造血細胞移植

小児ALLに対しては前処置強度を低減した造血細胞移植は症例数も少なく、現時点では必ずしも有用とは断言できないが、小児の晩期障害の低減を考えると今後症例を選択して試みられるべき移植手段と考えられる<sup>59, 60)</sup>。

## VI. 参考文献

1. 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 (9486) :635-42, 2005
2. Aricò 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
3. 日本造血細胞移植学会 平成19年度全国調査報告書 12 ; 96 2008
4. Schrauder A, von Stackelberg A, Schrappe M, et al: Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials. *Bone Marrow Transplant*. 41 Suppl 2:S71-4, 2008
5. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al: Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 359 (9321) :1909-15, 2002
6. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al: Hematologic malignancies with t(4;11) (q21;q23) --a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia*. 12:779-87, 1998
7. Mann G, Cazzaniga G, van der Velden VH, et al: Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease? *Leukemia*. 21:642-6, 2007
8. 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*. 104:3527-34, 2004
9. Jacobsohn 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
10. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 105:3749-56, 2005
11. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*. 17:700-6, 2003
12. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 110:1112-5, 2007
13. Mehta PA, Davies SM: Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant*. 41:133-9, 2008
14. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, et al: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*. 85:1395-404, 1999
15. Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13:218-27, 2007
16. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al: Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol*. 26:1496-503, 2008
17. Gaynon PS: Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol*. 131:579-87, 2005
18. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al: Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*. 101:3835-9, 2003

19. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al: Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol.* 24:5742-9, 2006
20. Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al: Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood.* 107:4961-7, 2006
21. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, et al: Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol.* 24:3150-6, 2006
22. Gaynon PS: Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 131:579-87, 2005
23. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al: Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med.* 331:1253-8, 1994
24. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, et al: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol.* 13:352-8, 1995
25. Wheeler K, Richards S, Bailey C, et al: Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: the MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol.* 101:94-103, 1998
26. Harrison G, Richards S, Lawson S, et al: Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Ann Oncol.* 11:999-1006, 2000
27. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, et al: Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 9:873-83, 2008
28. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, et al: Long-term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol.* 144:559-70, 2009
29. Gassas A, Ishaqi MK, Afzal S, et al: Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia in third complete remission: a vital role for graft-versus-host-disease/ graft-versus-leukaemia effect in survival. *Br J Haematol.* 140:86-9, 2008
30. 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
31. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al: Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 123:396-405, 2003
32. 日本造血細胞移植学会 平成19年度全国調査報告書 12 ; 94 2008
33. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, et al: Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol.* 25:372-8, 1995
34. Roy A, Cargill A, Love S, et al: Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 130:67-75, 2005
35. 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
36. 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
  37. 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
  38. 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
  39. 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
  40. 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
  41. Yoshihara T, Morimoto A, Kuroda H, et al: Allogeneic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia after isolated central nervous system relapse: our experiences and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 37:25-31, 2006
  42. 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 (8979) :873-6, 1995
  43. 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
  44. Rocha V, Locatelli F: Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 41:207-14, 2008
  45. Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringdén O, et al: No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J Clin Oncol.* 19:3406-14, 2001
  46. 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
  47. 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
  48. 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

49. 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
50. 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
51. 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
52. 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 (9577) :1947-54, 2007
53. Hough R, Labopin M, Michel G et al: Outcomes of fully haplo-identical haematopoietic stem cell transplantation compared to unrelated cord blood transplnataiton in children with acute lymphoblastic leukaemia. A retrospective analysis on behalf of Eurocord, PDWP and ALWP of EBMT. *Suppl. S3*
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, et al: Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, Ha CS, Champlin RC, Chan KW. Bone Marrow Transplant.* 37:463-7, 2006
60. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, et al: Low toxicity of a conditioning with 8-Gy total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide as preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies. *Pediatr Transplant.* 2008 Dec 16.

## 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

---

- \* 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

\* 委員長

## 小児急性リンパ性白血病ガイドライン部会

---

- 加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院小児医療センター 血液腫瘍科)

---

日本造血細胞移植学会  
造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病

発行日 平成 22 年 1 月 31 日

発行者 日本造血細胞移植学会

印刷 名古屋大学消費生活協同組合

---

日本造血細胞移植学会