

**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**骨髄異形成症候群**  
**骨髄増殖性腫瘍(小児)**  
**(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

## 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)

はじめに .....	1
I. 対象患者 .....	2
II. 病型分類 .....	2
III. 芽球増加を伴わないMDS .....	3
1. 移植の適応 .....	3
2. 予後予測因子 .....	5
3. 臨床成績 .....	5
IV. 芽球増加を伴うMDS .....	6
1. 移植の適応 .....	6
2. 予後予測因子 .....	6
3. 臨床成績 .....	7
V. 治療関連MDS .....	8
VI. 再生不良性貧血の経過中に生じたMDS .....	8
文 献 .....	8

## 骨髄増殖性腫瘍：若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile Myelomonocytic Leukemia; JMML)

はじめに .....	12
I. 対象患者 .....	12
II. 病型分類 .....	12
III. 移植の適応 .....	13
IV. 予後因子 .....	14
V. 臨床成績 .....	14
1. 移植前処置の選択 .....	14
2. 幹細胞ソースの選択 .....	15
3. 移植前治療 .....	15
文 献 .....	15

---

## 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)

### はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) は造血幹細胞のクローン性異常によって無効造血を来し、末梢血で血球が減少する疾患である。異常クローン由来の血液細胞では正常な分化が障害され形態異常(異形成)を呈し、時に芽球の出現をみる。ここに増殖優位性をもたらす遺伝子変異を獲得すると白血病化するものと考えられる。

MDSの診断時年齢中央値は70歳以上と高齢者に多く小児ではまれな疾患である。MDSは小児白血病の約5-10%を占め、日本での発症数は年間50-100例前後と推測される<sup>1)</sup>。日本小児血液・がん学会が行った再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA)・MDS中央診断(以下、中央診断)では2009年2月から2013年10月までの4年8カ月の間に363例の一次性MDSを診断しており、年間症例数は約75例と概算された。そのうち90%以上が芽球増加を伴わない病型であった<sup>2)</sup>。

小児のMDSは成人とは異なる特徴を有する。例えば、成人で認められる鉄芽球性貧血と5q-症候群は小児では極めてまれである一方で、Fanconi貧血 (Fanconi anemia; FA) に代表される遺伝性骨髄不全症候群 (inherited bone marrow failure syndrome; IBMFS) などの先天性疾患に合併することがある。これら成人MDSとの相違点を鑑みて、2003年に小児独自の分類がヨーロッパ小児MDSワーキンググループ (European Working Group of MDS in Childhood; EWOG-MDS) から提案され(表1)<sup>3)</sup>、2008年版WHO分類では小児MDSが独立した項目として扱われるようになった<sup>4)</sup>。

MDSは他の悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法の合併症である治療関連MDSとしても生じる。アルキル化剤やトポイソメラーゼ阻害薬、電離放射線によりDNA損傷を来すことで異常クローンが生じるものと考えられる。前述のIBMFS以外に特発性AAの経過中にも異常クローンが生じて二次性MDSを来すことがある。

造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT) は病型にかかわらずMDSに対して治療が期待できる唯一の治療法である。移植前治療の意義や前処置の選択など結論が得られていない問題が山積しているが、小児MDSは希少疾患であるためエビデンスレベルの高い研究を実施することが難しく成人の治療成績を参考にせざるを得ない状況である。

表1. 芽球割合による小児MDSの分類 (文献3, 4より引用, 改編)

	末梢血芽球	骨髄芽球
Refractory cytopenia (RC)	<2 %	<5 %
Refractory anemia with excess blasts (RAEB)	2-19 %	5-19 %
RAEB in transformation	20-29 %	20-29 %

## I. 対象患者

本ガイドラインはMDSと診断された16歳未満の小児を対象とする。一次性MDS以外に治療関連MDSとAAの経過中に生じた二次性MDSも含むが、IBMFSの経過中に生じた二次性MDSについては「造血細胞移植ガイドライン-先天性骨髄不全症候群」を参考にされたい。

## II. 病型分類

成人と同様に、小児MDSも末梢血及び骨髄中の芽球割合によって分類され(表1)<sup>3,4)</sup>、芽球の多寡で予後が異なる。

芽球増加を伴わないMDSは1)貧血単独ではなく多系統の血球減少を来すことが多い、2)骨髄がしばしば低形成を呈する、3)異形成が多系統におよぶことの意義が明らかではない、などの成人と異なる特徴を有するため<sup>3,5)</sup>、2008年版WHO分類においてrefractory cytopenia of childhood (RCC; 小児不応性貧血)という暫定病名が提唱された<sup>4)</sup>。RCCは遷延する血球減少を呈し、芽球割合が骨髄で5%未満、末梢血で2%未満であり、骨髄塗抹標本において2系統以上の異形成か、1系統において10%以上の細胞に異形成を認めることが必須とされる。成人では異形成が多系統に及ぶ例の予後は不良であることが示されているが、小児においては異形成の意義が明らかではなく、成人MDSでみられるrefractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)もRCCとして扱うよう記載されている<sup>4)</sup>。しかし、この基準では軽度の異形成を伴い比較的細胞密度が保たれたAAも、2系統以上に10%以上の明らかな異形成を呈するRCMDも、同じRCCと診断されることになることから、中央診断においてこれらの異同が問題となった。そこで、AAに対する多施設共同試験であるAA97に登録された症例の骨髄標本を後方視的に再評価したところ、67%がRCCに相当する形態所見を呈しており、そのうち27%がRCMDの基準を満たしていた<sup>6)</sup>。これらAA、RCCおよびRCMDに再分類した3群における免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy; IST) 反応率と進行期MDS/急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) への移行率を比較したところ、3群間で有意差を認めなかった。一方、1999年から2008年に芽球増加を伴わないMDSとして登録された65例を解析したところ、25例(38%)で多系統に異形成を認め、この群は骨髄細胞密度が高い傾向にあり、染色体異常の頻度が有意に高かった<sup>7)</sup>。ISTへの反応率に差はなかったが、異形成が1系統にとどまる群と比較すると経過観察中に治療介入を必要とする割合が高く、芽球増加など病期進行の発生率も有意に高かった。2009年から行っている中央診断にて特発性骨髄不全症と前方視的に診断された症例におけるAA:RCC:RCMDの比率は1:2:1であった。IST反応率と進行期MDS/AMLへの移行率は3群間で有意差を認めなかったが、初診時の染色体異常の頻度はRCMDで有意に高かった<sup>8)</sup>。EWOG-MDSはRCCを低形成RCCと正・過形成RCCに分類し、正・過形成RCCでは染色体異常の頻度が高いと示されていることから<sup>9)</sup>、RCMDに相当するものと考えられる。

小児の芽球増加を伴うMDSではrefractory anemia with excess blasts (RAEB; 末梢血芽球2-19%、骨髄中芽球5-19%)とRAEB in transformation (RAEB-T; 末梢血または骨髄中芽球20-29%)の治療成績に差を認めていないことから<sup>10)</sup>、EWOG-MDSはAMLとのカットオフをWHO分類が採用している20%ではなくFAB分類で用いられた30%としている<sup>3,4)</sup>が、世界的なコンセンサスはいまだに得られていない。骨髄芽球割合が5-10%、11-20%、21-30%の3群の間では生存率に差がなかったことより、小児ではRAEBをRAEB-1とRAEB-2に分類する意義はないとされる<sup>10)</sup>。

なお、2016年に改訂されたWHO分類においてMDSは表2に示す10のカテゴリーに分けられた<sup>11)</sup>。特に芽球増加を伴わないMDSはMDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD) (2008年版のrefractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD相当)、MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) (2008年版のRCMD相当)、MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)、MDS with isolated del(5q)、

MDS-unclassifiable (MDS-U)、に細分化されたが、RCCについては特に定義の改訂もなくRCMDも含む概念として2008年版と同様に暫定的な位置づけのまま残された。このような細分化された分類をどこまで用いるかということも含め、現時点での小児における臨床的有用性は明らかではない。

表2. 2016年版WHO分類におけるMDSの診断基準(文献10より引用, 改編)

分類	異形成の系統数	血球減少の系統数	環状鉄芽球/ 骨髄赤芽球(%)	末梢血芽球(%)	骨髄芽球(%)	アウエル小体
MDS-SLD	1	1 or 2	< 15% (< 5%*)	< 1%	< 5%	no
MDS-MLD	2 or 3	1-3	< 15% (< 5%*)	< 1%	< 5%	no
MDS-RS-SLD	1	1 or 2	≥ 15% (≥ 5%*)	< 1%	< 5%	no
MDS-RS-MLD	2 or 3	1-3	≥ 15% (≥ 5%*)	< 1%	< 5%	no
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	none or any	< 1%	< 5%	no
MDS-EB-1	0-3	1-3	none or any	2%-4%	5%-9%	no
MDS-EB-2	0-3	1-3	none or any	5%-19%	10%-19%	yes
MDS-U with 1% blood blasts	1-3	1-3	none or any	1%	< 5%	no
MDS-U with SLD and pancytopenia	1	3	none or any	< 1%	< 5%	no
MDS-U based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	< 15%	< 1%	< 5%	no
RCC	1-3	1-3	none	< 2%	< 5%	no

SLD; single lineage dysplasia, MLD; multilineage dysplasia, RS; ring sideroblasts, EB; excess blasts, U; unclassifiable, RCC; refractory cytopenia of childhood

血球減少の定義: ヘモグロビン < 10 g/dL, 血小板数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L, 好中球数 < 1.8 × 10<sup>9</sup>/L.

全ての分類において末梢血単球数 < 1 × 10<sup>9</sup>/L でなければならない。

\*SF3B1 変異が認められた場合

### Ⅲ. 芽球増加を伴わないMDS

#### 1. 移植の適応

HCTは芽球増加を伴わないMDSに対して治癒が期待できる治療法である。好中球減少による発熱、あるいは輸血依存がある症例はHCTを考慮すべきであり、特に予後不良とされる染色体異常(モノソミー7あるいは複雑核型異常)を有する症例については病期が進行する前にHCTを行うことが推奨される<sup>5)</sup>(図1)。HLA適合血縁ドナーが得られない場合はISTが実施され、IST不応例に対しては非血縁ドナーからの移植が行われる。一次性、二次性、治療関連のいずれであってもHCTの適応がある(表3)。

表3. 小児の芽球増加を伴わないMDSに対する移植適応

病型	自家移植	HLA 適合血縁	HLA 適合非血縁	臍帯血	HLA 半合致血縁
一次性MDS	GNR	S	S	CO	Dev
二次性MDS	GNR	S	S	S	Dev
治療関連MDS	GNR	S	S	S	Dev

S: standard of care, 移植が標準治療である

CO: clinical option, 移植を考慮しても良い

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

GNR: generally not recommend, 一般的に勧められない

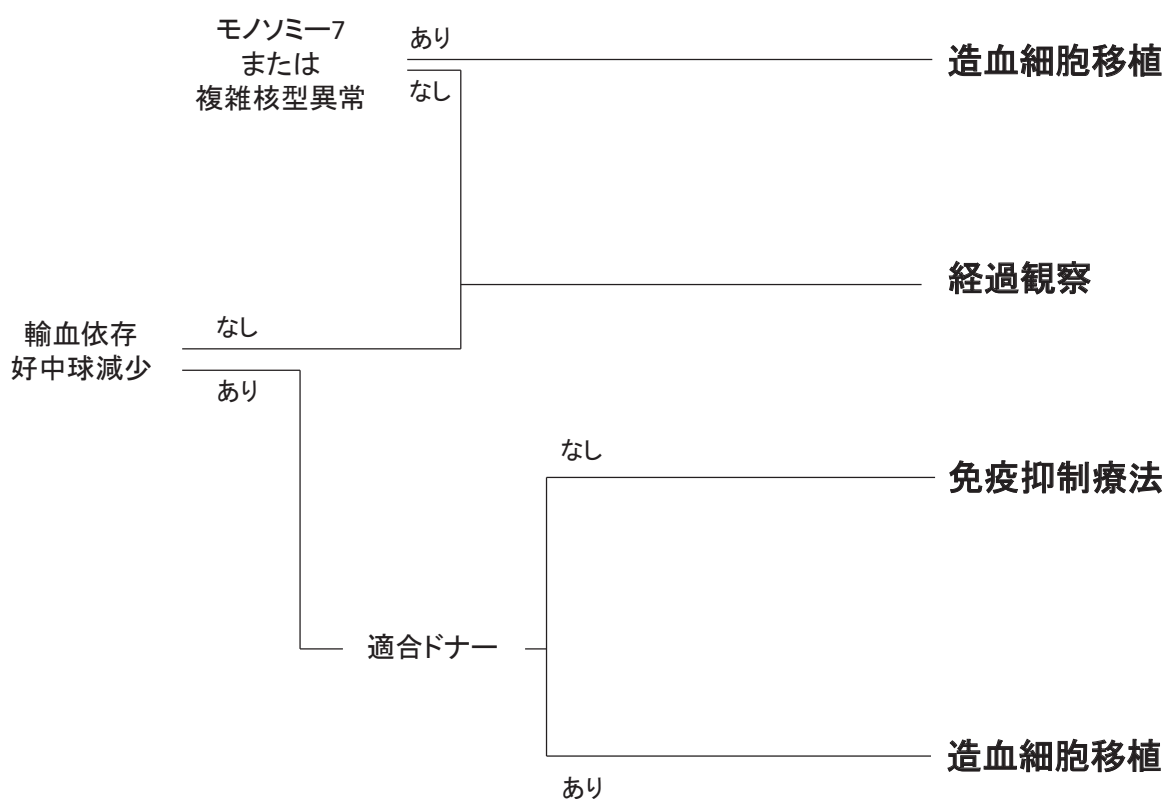


図1. 芽球増加を伴わないMDSに対する治療アルゴリズム

## 2. 予後予測因子

EWOG-MDSによる芽球増加を伴わないMDS 67例の検討では、モノソミー7を有する症例はその他の核型異常あるいは正常核型を有する症例と比較して進行期MDSへの移行率が有意に高かった<sup>5)</sup>。全生存率に関してもモノソミー7を有する症例はその他と比較して低い傾向を示したが有意差は認めていない。

MDSの病態と予後に関与する遺伝子異常についての研究が成人領域で活発に進められている<sup>12)</sup>。中でもTP53やTET2、DNMT3、RUNX1、ASXL1などの変異がMDS患者の移植後の予後に関与することが示されている<sup>13,14)</sup>。小児でも限られた症例数で解析が進められているが、芽球増加を伴わないMDSでは遺伝子変異の頻度は低いようであった<sup>15,16)</sup>。Center for International Blood and Marrow

Transplant Research (CIBMTR) に登録された1514例のMDSを対象として予後に影響を及ぼす遺伝子異常について解析した研究には20歳未満の97例が含まれていた<sup>17)</sup>。この報告には病型との関連は明示されていないが、全体の解析結果では全ての年齢でTP53変異例の予後が不良であった。40歳未満の小児～若年成人ではGATA2、PIGA、SBDSの変異頻度が高く、中でもShwachman-Diamond症候群(SDS)の原因遺伝子であるSBDS遺伝子の両アリル変異を有する例の予後が極めて不良であることが示された。興味深いことに、SBDS遺伝子の両アリル変異を有する症例の多くは臨床的にSDSと診断されていなかった。これまでも小児のMDSや骨髄不全症の中には臨床像だけでは診断されないIBMFSが紛れ込んでいることが示されており<sup>18,19)</sup>、多数例におけるさらなる検証が必要であろう。

### 3. 臨床成績

#### 1) 造血細胞移植以外の臨床成績

本邦で1999年から2008年に芽球増加を伴わないMDSとして中央診断に登録された65例の臨床経過について後方視的解析が行われた<sup>7)</sup>。65例中27例は無治療で経過観察されたが、そのうちの18例は血球減少の増悪や芽球の増加を認めることなく安定した状態を保っていた。治療介入を要した9例も多くは長期生存が得られていることより、輸血依存や好中球減少性発熱などが無い症例については、無治療で経過観察することも許容されると考えられる。

抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)とシクロスポリン(CyA)を用いたISTが行われた症例においては、40～60%とAAとほぼ同様の奏効率が得られている<sup>6,7,20,21)</sup>。

#### 2) 幹細胞ソースの選択

小児の芽球増加を伴わないMDSの移植に際して幹細胞ソースと予後との関連について検討したデータはほとんどない。前述した本邦の中央診断に登録された65例のうち28例でHCTが行われたが、例数が少ないこともあり幹細胞ソースによる予後への影響は明らかではなかった<sup>7)</sup>。

非血縁臍帯血移植(cord blood transplantation; CBT)に関しては、RCC 31例を含む小児MDS 70例に対する移植成績が報告されているが、3年の全生存率は42%であった<sup>22)</sup>。適切な骨髄ドナーが得られない場合や緊急移植を要する場合には、非血縁者間CBTも選択肢の一つになりうる。

#### 3) 移植前処置の選択

EWOG-MDSではRCCに対して骨髄破壊的前処置であるbusulfan (BU) + cyclophosphamide (CY) ± melphalan (MEL) レジメンを用いてきたが、非血縁者間移植などで移植関連死亡(treatment-related mortality; TRM)が多かった<sup>23)</sup>。そこで低形成RCCに対して治療強度を軽減したthiotepa (TT) + fludarabine (FLU) + ATG レジメンを行ったところ、骨髄破壊的前処置と同等の成績が得られたが、ウイルス再活性化と生着不全が問題であった<sup>24)</sup>。一方、正形成・過形成RCCやモノソミー7など予後不良の染色体異常を有する症例に対してはTT + Treosulfan + FLU レジメンを実施している。

本邦では、小児の後天性骨髄不全症(2008年版WHO分類の発表前のデータであり、RCCに該当する症例も含まれていた)にFLU + 減量CY (750 mg/m<sup>2</sup> × 4) + ATG ± 低線量全身放射線照射(TBI)を前処置に用いた非血縁者間移植を行ったところ、生着が得られた後にキメリズム解析で完全ドナー型であるにも関わらず二次性造血不全を呈する「ドナー型造血不全」が問題となった。FLU導入に伴うCYの減量がドナー型造血不全の増加に寄与した可能性があり、日本造血細胞移植学会一元化登録データを用いた後方視的解析からは、骨髄所見がRCCに合致することが危険因子として同定された<sup>25,26)</sup>。AAと比較して骨髄細胞密度が高いRCCに対しては骨髄抑制効果を強化した前処置が適すると考えられ、実際にFLU + MEL + ATG ± 低線量TBIを用いた移植成績を後方視的に解析したところ、ドナー型造血不全は認められなかった<sup>27)</sup>ことより、RCCに対する前処置としてはFLU + MEL + ATG ± 低線量TBIが推奨される。

一方、骨髄細胞密度がさらに高いRCMDに対する前処置の適切な強度について結論は得られておらず、今後の課題である。

## IV. 芽球増加を伴うMDS

### 1. 移植の適応

芽球増加を伴うMDSは一次性、二次性、治療関連のいずれであってもHCTの適応である(表4)。

表4. 小児の芽球増加を伴うMDSに対する移植適応

病型	自家移植	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	HLA 半合致血縁
一次性MDS	GNR	S	S	S	Dev
二次性MDS	GNR	S	S	S	Dev
治療関連MDS	GNR	S	S	S	Dev

S: standard of care, 移植が標準治療である

CO: clinical option, 移植を考慮しても良い

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

GNR: generally not recommend, 一般的に勧められない

### 2. 予後予測因子

芽球増加を伴わないMDSの全生存率は80-90%と比較的良好であるのに対し<sup>2)</sup>、芽球増加を伴うMDSの全生存率はHCTを行っても50-60%程度である<sup>28, 29)</sup>。EWOG-MDSが97例の移植成績を解析したところ、5年無イベント生存率(event-free survival; EFS)は59%で、TRMと再発の発生率がそれぞれ21%であった<sup>28)</sup>。本邦のMDS99研究では15例にHCTを行い、9例が無病生存で、TRM3例、原病死3例と少数例での検討であるがEWOG-MDSと同様の結果であった<sup>29)</sup>。

前述の通り芽球割合5-30%の症例において予後に有意差を認める芽球割合のカットオフは見出されていない<sup>10)</sup>。一方、移植前に芽球割合が30%以上とAMLの基準を満たすまでに進行した症例は移植後再発の危険が有意に高い<sup>28)</sup>。

小児MDSにおける染色体所見はクローン性の証明のみならず予後を予測するためにも重要である。芽球増加を伴うMDSでは60%以上の例に核型異常を認め、-7の頻度が最も高い<sup>28)</sup>。-7や+8などの数的異常のみで構成される複雑核型異常(3種類以上の核型異常)の予後は悪くないが、1つ以上の構造異常(部分欠失や不均衡転座など)を含む複雑核型異常を呈する例の予後は極めて不良で<sup>30)</sup>、HCTでも救済が難しい<sup>28)</sup>。

3-2.でも述べたように小児MDSの遺伝子異常についての研究が少しずつであるが進められている。ドイツの研究グループからの報告では芽球増加を伴わないMDSにおいて何らかの体細胞変異を認めたのは13%のみであったのに対して、芽球増加を伴うMDSでは68%で体細胞変異を認めた。染色体所見でみると正常核型よりもモノソミー7で体細胞変異を有する頻度が高かった(56% vs. 18%)。変異はSETBP1やASXL1、RUNX1などの遺伝子に認められたが、予後に関わる変異は同定されなかった<sup>15)</sup>。米国の研究グループの報告でも同様に変異の頻度は芽球増加を伴うMDSで高く、RAS-MAPK経路に関する遺伝子の変異が多かったが、ここでも予後に関わる遺伝子変異は同定されなかった<sup>16)</sup>。III-2でも述べたCIBMTRからの小児を含む1514例の解析では全ての年齢でTP53変異例の予後が不良であった<sup>17)</sup>。小児MDSで多い生殖細胞系列変異としてGATA2遺伝子が挙げられる<sup>15-17)</sup>。



GATA2変異を有するMDSの特徴として、年長児から思春期に好発し、芽球増加を伴う進行期病変に多く、モノソミー7など7番染色体の異常をしばしば伴うが、この変異は予後には影響しない<sup>31)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### 1) 移植前治療の意義

一般的に芽球増加を伴う小児MDSに対するHCTの前にAML型化学療法を行うことの意義は示されていない<sup>32, 33)</sup>。一方、移植前の骨髄芽球が30%以上のMDS関連AMLにおいてはHCT前にAML型化学療法を行うと移植後再発が減少したという報告がある<sup>28)</sup>。本邦のMDS99研究では芽球増加を伴うMDSの16例に対してHCT前にAML型化学療法(etoposide, cytarabine, mitoxantrone)を行ったところ、寛解率は81%で、化学療法による合併症死は認められていないが、移植後成績への寄与は不明である<sup>29)</sup>。移植前治療としてのAML型化学療法についてはその内容および適応について、今後とも検討が必要である。

脱メチル化薬であるazacitidineの有効性は小児でも示されているが、移植後の予後を改善させるかどうかはまだ明らかではない<sup>34)</sup>。

#### 2) 幹細胞ソースの選択

急性および慢性GVHDはTRMの原因となりうるためドナーの選択は重要である。1976年から2001年にフレッドハッチンソンがん研究センターにて移植された小児MDS(芽球増加を伴わないMDSや若年性骨髄単球性白血病も含む)の解析では、非血縁およびHLA不適合血縁ドナーからの移植はGVHDの頻度が高く予後不良だった<sup>35)</sup>。1998年から2007年の間に移植された症例を対象にしたEWOG-MDSの解析ではシクロスポリン単独でGVHD予防を行ったHLA適合血縁ドナーからの移植例が重症急性GVHDのリスクであったが、EFSには影響しなかった<sup>28)</sup>。一方、HLA不適合非血縁ドナーからの移植例ではGVHDよりも再発が問題であった。12歳以上の年長児は慢性GVHDとTRMのリスクが高いことから、年長児や代替ドナーからの移植例のGVHD予防を減弱することは難しいが、12歳未満の小児がHLA適合血縁ドナーからの移植を受ける際のGVHD予防は強すぎないほうがよいかもしれない。

幹細胞ソースを比較すると骨髄と末梢血の間に治療成績の差は認められていない<sup>28)</sup>。III-3-2)に記載したようにCBTも行われるが、MDSは他の造血器腫瘍と比較して臍帯血の生着が不良であるという報告もあり<sup>22)</sup>、注意が必要である。

#### 3) 移植前処置の選択

フレッドハッチンソンがん研究センターの解析ではTBIを含む前処置はEFSの改善に寄与せず、急性GVHDのリスクを増やしたという結果が得られている<sup>35)</sup>。TBIレジメンと非TBIレジメンを直接比較した臨床試験が行われたわけではないが、芽球増加を伴う小児MDSに対しては非TBIレジメンが選択されることが多い。

これまでで報告例が最も多い移植前処置はEWOG-MDSが用いたBu + FLU + MELであろう。前述の通り5年EFS 59%、TRMと再発の発生率がそれぞれ21%であった<sup>28)</sup>。興味深いことにAMLに対して同じ移植レジメンを用いたときのTRMは10%前後と報告されており<sup>36, 37)</sup>、MDS自体がTRMの背景因子となっている可能性も否定はできない。小児AMLでは強度減弱前処置の有用性も示されているが<sup>38)</sup>、芽球増加を伴う小児MDSでの報告はなく、今後の検討を要する。

## V. 治療関連MDS

化学療法や放射線照射により生じた遺伝子変異に起因すると考えられていたが、最近の研究では加齢に伴って出現する微量の異常クローンが化学療法の経過中に選択されることで発症するとされている<sup>39)</sup>。骨髄・末梢血の芽球割合に関わらず発症機序は共通していると考えられることから、WHO分類では細胞毒性を有する治療の後に生じたMDS、AML、およびMPN (myeloproliferative neoplasms; 骨髄増殖性腫瘍)をあわせて治療関連骨髄性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms; t-MN) としている<sup>11)</sup>。先行する腫瘍としては血液腫瘍より固形腫瘍がやや多く、固形腫瘍の中では骨肉腫や神経芽腫の頻度が高い。これら先行する腫瘍に対する治療から約3-5年の潜伏期を経てt-MNが発症する<sup>40-43)</sup>。

これまでt-MNは全生存率が10-30%と予後不良であったが<sup>40, 41)</sup>、最近の報告では50-60%と一次性MDSの成績と遜色ない結果が得られている<sup>42, 43)</sup>。本邦の中央診断に登録された40例の解析ではHCT非施行例の生存率はHCT施行例と比較して不良(29% vs. 60%)であり<sup>43)</sup>HCTの適応である(表3, 4)が、TP53変異のあるものはHCTを行っても予後の改善が期待できないという報告もある<sup>17)</sup>。

中央診断例ではHCTをうけた31例中14例が何らかの移植前化学療法を受け、14例中7例がHCT後も生存していた。一方、化学療法なしでHCTを行った17例中12例が生存していたが、化学療法が必要な症例は芽球割合の高い進行例が多く単純に比較することはできない<sup>43)</sup>。米国のメモリアルスローンケタリングがんセンターでは大量キロサイドを含むレジメンなどで寛解導入を試みた後にHCTを行っており、HCT時に骨髄中芽球が5%未満まで減少していた18例の生存率は65.7%だったが、5%以上残存していた3例は全例死亡していた<sup>42)</sup>。同グループは主にBu + FLU + MELを前処置に、T細胞除去末梢血を用いたHCTを行うことでTRMを最小限にする試みを行っており、実際に死亡例9例のうちTRMは3例のみであった。本邦の中央診断例の解析では正常核型症例の移植成績がよい傾向があったが、それ以外の先行する腫瘍の種類、骨髄芽球割合、幹細胞ソース、前処置強度などから予後因子は抽出できなかった。

## VI. 再生不良性貧血の経過中に生じたMDS

ISTを受けたAA例に発症する二次性MDSはモノソミー7を伴うことが多く予後不良で<sup>44)</sup>移植適応である(表3, 4)。日本小児AA治療研究会の解析ではISTが行われたAA患者における8年累積発生率は13.7%であり、IST開始後6か月時点での不応とG-CSFの長期間使用がリスク因子であった<sup>45)</sup>。ドイツの研究グループがAAに対するIST後に発症したMDSのためHCTを行った17例の小児について解析したところ、11例でBu + CY + MELを前処置に用いていた<sup>46)</sup>。5年生存率は41%で主な死因はTRMであったことから、前処置の治療強度に改善が求められると結論していた。

## 文 献

1. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al: Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia*. 2001;15:1713-1720.
2. Hasegawa D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children. *Int J Hematol*. 2016;103:360-364.
3. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003; 17:277-282.
4. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow

- SH, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2008; 104–107.
5. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood*. 2003; 102: 1997–2003.
  6. Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, et al. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Haematologica*. 2015;100:1426–1433.
  7. Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol*. 2014;166:758–766.
  8. Hama A, Manabe A, Hasegawa D, et al. Comparison of clinical outcomes between pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. *Blood*. 2016. abstract.
  9. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:84–89
  10. Hasle H, Baumann I, Bergsträsser E, et al. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia*. 2004;18:2008–2014.
  11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–2405.
  12. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28:241–247.
  13. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691–2698.
  14. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndromes Treated With Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 6. pii: JCO673616. [Epub ahead of print]
  15. Pastor V, Hirabayashi S, Karow A, et al. Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. *Leukemia*. 2017;31:759–762.
  16. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun*. 2017;8:1557.
  17. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376:536–547.
  18. Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica*. 2016;101:1343–1350.
  19. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, et al. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med*. 2017;19:796–802.
  20. Yoshimi A, Baumann I, Führer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica*. 2007;92:397–400.
  21. Yoshimi A, van den Heuvel-Elbrink MM, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica*. 2014;99:656–663.
  22. Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, et al. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*.

- 2011;25:449-454.
23. Starý J, Locatelli F, Niemeyer CM. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35 Suppl 1:S13-16.
  24. Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:329-333.
  25. Yoshida N, Yagasaki H, Yabe H, et al. Donor-type aplasia after bone marrow transplantation in children with aplastic anemia: A nationwide retrospective study. *Blood.* 2012. abstract.
  26. Hama A, Takahashi Y, Yoshida N, et al. Risk factors for donor-type aplasia after bone marrow transplant in children with acquired bone marrow failure syndrome. *Blood.* 2012. abstract.
  27. Yoshida N, Yabe H, Kudo K, et al. Outcomes of stem cell transplantation with fludarabine and melphalan conditioning for children with acquired bone marrow failure: A nationwide retrospective study. *Blood.* 2014. abstract.
  28. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced MDS in children: results of the EWOG-MDS98 study. *Leukemia.* 2011; 25: 455-462.
  29. Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, et al. Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Br J Haematol.* 2012;158:657-661.
  30. Göhring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2010;116:3766-3769
  31. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood.* 2016;127:1387-1397.
  32. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2002;20:434-440.
  33. Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011;154:185-195.
  34. Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Br J Haematol.* 2016;172:930-936.
  35. Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:805-814.
  36. 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.* 2013;122:170-178.
  37. Beier R, Albert MH, Bader P, et al. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:651-656.
  38. Bitan M, He W, Zhang MJ, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood.* 2014;123:1615-1620.
  39. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2015;518:552-555.
  40. Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 36 patients in Japan. *Leuk Res.* 2005;29:625-632.
  41. Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, et al. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Pediatr Hematol*

- Oncol. 2009;31:803-811.
42. Kobos R, Steinherz PG, Kernan NA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:473-480.
  43. Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, et al. Clinical characteristics of therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: A Prospective Registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). *Haematologica.* 2015 abstract
  44. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 1997;90:1009-1013.
  45. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood.* 2002;100:786-790.
  46. Yoshimi A, Strahm B, Baumann I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:425-429.

# 骨髄増殖性腫瘍：若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile Myelomonocytic Leukemia; JMML)

## はじめに

若年性骨髄単球性白血病(JMML)は骨髄異形成症候群(MDS)と骨髄増殖性疾患(MPN)の特徴を併せ持つ造血幹細胞のクローン性疾患である。小児白血病全体の約3%を占め、わが国では年間約20例が発症すると推測される。日本小児血液・がん学会の中央診断によると診断時年齢の中央値は1.8歳であり、小児期のみみられる疾患である<sup>1)</sup>。臨床症状として、著明な肝脾腫、リンパ節腫大、皮疹などを認めるが、ウイルス感染症などでも同様の所見がみられる<sup>2,3)</sup>。形態学的、細胞遺伝学的小および分子学的な所見を総合しての診断が重要である。末梢血では白血球増多、血小板減少、貧血がみられ、特に形態異常を有する単球の増加が特徴的である。骨髄所見は骨髄球系を中心とした過形成髄を呈するが、特異的な所見に乏しく芽球は20%を超えない。細胞遺伝学的所見としては、約3分の1の症例にモノソミー7などの染色体異常を認める。またJMMLの80~90%で顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)受容体下流のRAS/MAPKシグナル伝達経路に位置する4種の遺伝子(RAS, NFI, PTPN11, CBL)のいずれかに異常を有することが明らかになっている。これら分子学的異常によるGM-CSFに対する高感受性がJMMLの本態である。最近の網羅的遺伝子解析からSETBP1やJAK3変異など新たな付加的遺伝子異常が明らかとなり、予後との関連が報告されている<sup>4)</sup>。唯一の根治療法は同種造血細胞移植であるが、再発や拒絶などにより初回移植の無イベント生存率は50%程度と満足できる成績とは言えない<sup>1,5-10)</sup>。移植成績の更なる向上には、最適な前処置や幹細胞ソースの選択に加え、分子標的薬の導入など新たな移植前治療の開発が必要である。

## I. 対象患者

本ガイドラインはJMMLと診断された全年齢の患者を対象とする。16歳以上で診断されるJMMLはほとんど存在しないと考えられる。

## II. 病型分類

JMMLはWHO分類においてMDS/MPNとして分類され(表1)、小児のMDS/MPNの大部分を占める。2016年改訂WHO分類による診断基準を表2に示す<sup>11)</sup>。

表1. MDS/MPN(2016年WHO分類)<sup>11)</sup>

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL-
Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
MDS/MPN, unclassifiable

表2. 若年性骨髄単球性白血病の診断基準(2016年WHO分類)<sup>11)</sup>

I	臨床的かつ血液学的特徴(以下の4項目をすべて満たす)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 末梢の単球が<math>1 \times 10^9/L</math>以上</li> <li>• 芽球(全単球を含む)が20%未満(末梢血あるいは骨髄中)</li> <li>• 脾腫</li> <li>• Ph染色体あるいはBCR-ABL癒合遺伝子を認めない</li> </ul>
II	遺伝子異常(少なくとも1項目を満たす)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTPN11 または KRAS または NRAS の体細胞変異</li> <li>• 神経線維腫症の臨床診断または NF1 変異</li> <li>• CBL の生殖細胞変異と LOH</li> </ul>
III	IIの基準を満たさない場合には、次の基準を満たすこと
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• モノソミー7または他の染色体異常または下記項目2つ以上を有する <ul style="list-style-type: none"> <li>* HbF が年齢に比較して増加</li> <li>* 骨髄球系前駆細胞や赤芽球の末梢血への出現</li> <li>* GM-CSF に対する高感受性(コロニーアッセイ)</li> <li>* STAT5 のリン酸化亢進</li> </ul> </li> </ul>

### Ⅲ. 移植の適応

JMMLにおける唯一の根治療法は造血細胞移植であり、基本的には全ての症例が移植の適応となる<sup>2, 12)</sup>。しかしながら、一部では病勢が緩徐であり時に自然寛解する症例も報告されており、移植のタイミングには議論の余地がある。一方、安定期の後、急激な病勢進行を認めることも多く、経過観察をする場合においても家族内ドナー検索や骨髄バンクドナーコーディネート開始など造血細胞移植の準備を整えておくことが重要である。分子学的異常の種類による病勢の違いを考慮して、Locatelliらによって表3のような移植適応が提案されている<sup>12)</sup>。

表3. 小児の芽球増加を伴わないMDSに対する移植適応

	PTPN11	KRAS	NRAS	NF1	CBL
胚細胞変異 (± LOH)	Noonan 症候群	Noonan 症候群	Noonan 症候群	神経線維腫症	CBL 症候群
	"watch and wait"	"watch and wait"	"watch and wait"	HSCT	"watch and wait"
	(低用量化学療法)	(低用量化学療法)	(低用量化学療法)		進行あればHSCT
体細胞変異	HSCT	HSCT	HSCT(大部分)	—	—

## IV. 予後因子

JMMLにおける古典的な予後因子として、Niemeyerらによって報告された血小板数3.3万未満、HbF 15%以上、年齢2歳以上が広く知られている<sup>2)</sup>。現在は、この非移植例における予後不良因子はJMMLの分子学的異常の違いを反映したものであると考えられている。CBL変異例および一部のRAS変異例では、比較的緩徐な病勢であることが報告されている<sup>13-15)</sup>。一方、NFI変異例およびPTPN11変異例は、診断時年齢が高いなどの予後不良な臨床像と関連し、移植が行われなければ急速に進行し致死的な経過を辿るとされる<sup>6, 16)</sup>。さらに、PTPN11変異例では他の遺伝子異常例に比べ移植成績も不良であり、再発率が有意に高いことが示されている<sup>8, 16)</sup>。近年網羅的遺伝子解析により同定されたSETBP1およびJAK3の変異は、セカンドヒットとして病態の進展に関与することが示唆され、生存に対する不良因子であると報告されている<sup>4)</sup>。他には、遺伝子発現プロファイリングによるAML型発現パターンや、DNA異常メチル化も不良な予後と関連する<sup>17, 18)</sup>。最近これらの予後不良因子はそれぞれが互いに強く相関していることが示された<sup>19)</sup>。

根治療法として同種造血細胞移植が行われるが、再発や拒絶は少なくない<sup>1, 5-10)</sup>。移植における予後因子に関しては、European working group of MDS in childhood (EWOG-MDS)によるJMML100例の解析にて、診断時年齢4歳以上および女児であることが無病生存に対する不良因子として抽出された<sup>6)</sup>。また、Eurocord、EWOG-MDS、CIBMTRによる臍帯血移植を受けた110例の後方視的解析では、2抗原以上のHLA不一致、診断時年齢1.4歳以上、およびモノソミー7が無病生存に対する不良因子であったと報告された<sup>7)</sup>。HLA一致度に関しては、矢部らによるJMML30例の解析においても移植成績との関連が示唆されている<sup>8)</sup>。同一前処置を用いて移植された30例中5例に生着不全を認め、すべてHLA不一致ドナーからの移植であった。染色体異常に関しては、多くの研究で不良因子であることが示されているが、モノソミー7については予後に関連するという報告と関連しないという報告どちらも存在し、統一見解は得られていない<sup>5-7, 9, 20)</sup>。移植後の予後に影響を与える他の因子としては、慢性GVHDが挙げられる<sup>9, 10, 21)</sup>。JMMLにおけるGVL効果を示唆する結果として、National Marrow Donor Program (NMDP)のデータを用いた46例の検討および日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラムデータを用いた129例の検討にて、慢性GVHDの発症が生存および再発に対する独立した良好因子であることが示されている<sup>9, 10)</sup>。

## V. 臨床成績

### 1. 移植前処置の選択

JMMLに対する移植前処置において、全身放射線照射(TBI)の有用性は明らかではない<sup>1, 5, 9)</sup>。EWOG-MDSでは、TBIを用いない移植前処置として、ブスルファン(BU)+シクロホスファミド(CY)+メルファラン(MEL)を推奨している。1993年から2002年までにこの前処置を用いてJMML100例(血縁ドナー48例、非血縁ドナー52例)に対して同種造血細胞移植が施行され、5年全生存率(OS)64%、無イベント生存率(EFS)52%、再発率(RI)35%、移植関連死亡率(TRM)13%と報告された<sup>6)</sup>。わが国からも、非TBI前処置としてBU+フルダラピン(FLU)+MELによる移植成績が報告されている<sup>8, 9)</sup>。日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラムデータを用いた後方視的検討では、2000年から2011年までに59例に対してBU+FLU+MELを用いた同種造血細胞移植が施行され、5年OS75%、EFS59%、RI26%、TRM9%とヨーロッパに匹敵する成績であった<sup>9)</sup>。日本小児白血病リンパ腫研究グループによる前処置BU+FLU+MELを用いた前方視的臨床試験(JMML11)が2017年に登録終了を迎え、今後の解析結果が待たれるところである。米国ではChildren's Oncology Group (COG)によってBU+CY+MELとBU+FLUの無作為割り付け試験(ASCT1221)を2013年から開始していたが、BU+FLU群に再発が多く認められ早期試験終了となっ



た。前処置強度減弱の試みは今後の検討課題である。

## 2. 幹細胞ソースの選択

近年、HLA一致非血縁ドナーからの移植では、HLA一致血縁ドナーからの移植とほぼ同等の成績が得られている<sup>6, 8, 10)</sup>。前述のEWOGからの報告においても、ドナー別の5年EFSは血縁ドナーでは55%、非血縁ドナーでは49%と差を認めなかった<sup>6)</sup>。一方、幹細胞ソースに関しては93%に骨髄または末梢血が使用され、臍帯血移植の有用性については明らかとならなかった。国内からは、1999年から2006年に小児血液学会MDS中央診断登録を経て診断され、同種造血細胞移植が施行された61例の解析において、臍帯血移植例の生存率は骨髄または末梢血幹細胞移植例に比べ低かったと報告された<sup>1)</sup>。その後の日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラムデータを用いた2000年から2011年までのJMML 129例に対する移植の検討では、幹細胞ソースの違いにより全生存率に統計学的な差を認めなかったが、臍帯血移植における生着率は骨髄移植に比べ有意に低かった(76% vs. 91%; P=0.01)<sup>9)</sup>。海外からはEurocord、EWOG-MDS、CIBMTRによる後方視的共同研究の結果が報告されている。1995年から2010年までに110例に対して臍帯血移植が施行され、生着率82%、5年OS 52%、EFS 44%、RI 33%、TRM 22%であり、HLAの一致度と移植成績に関連を認めた<sup>7)</sup>。HLA一致血縁ドナーがない場合、HLA一致度の高い適切なユニットが得られれば、臍帯血移植も有用な選択肢であろう。

## 3. 移植前治療

JMMLの病勢コントロールには、メルカプトプリン(6MP)単剤、あるいは少量シタラビン(CA)との併用療法が用いられる<sup>12, 22, 23)</sup>。以前は巨脾による症状緩和を目的に脾摘が行われたが、移植後成績の改善には寄与せず感染症リスクの問題もあり、現在一般的には勧められない<sup>6, 12)</sup>。JMMLに対するAML型化学療法の有効性に関しては議論がある。COGからは、34例にFLU+大量CAによるAML型治療が行われ、27例(79%)に血液学的寛解が認められ、内12例(35%)に脾腫の消失なども含めた臨床的寛解が得られたと報告された<sup>24)</sup>。一方、EWOG-MDSの研究では、移植前治療としてAML型治療が行われた16例と無治療または低用量化学療法が行われた84例の移植成績に差を認めないことが示された<sup>6)</sup>。以上より、芽球転化や肺浸潤による呼吸不全など急激な病勢悪化時のコントロールにのみAML型化学療法が推奨されている<sup>12)</sup>。その後、前述のEurocord、EWOG-MDS、CIBMTRの共同研究による臍帯血移植の後方視的解析により、移植前にAML型治療を受けた患者の生存率は無治療または低用量化学療法を受けた患者に比べ有意に高いことが示された<sup>7)</sup>。移植前のAML型化学療法に関しては、その内容、幹細胞ソース毎の有用性を含め更なる検討が必要である。

新たな移植前治療としてはアザシチジンやMEKインヒビターなど新規薬剤の有用性が期待されており<sup>25)</sup>、現在臨床試験が進行中である。

## 文 献

1. 吉田奈央, 平林真介, 渡辺静, ほか. 若年性骨髄単球性白血病 75 例の予後 小児血液学会 MDS 委員会の前方視的検討. 臨血. 2011; 52: 1853-1858.
2. Niemeyer CM et al: Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. Blood. 1997; 89: 3534-3543.
3. Karow A, Baumann I, Niemeyer CM. Morphologic differential diagnosis of juvenile myelomonocytic leukemia pitfalls apart from viral infection. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31: 380.

4. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013; 45: 937–941.
5. Manabe A et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia.* 2002; 16: 645–649.
6. Locatelli F, et al: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG–MDS/EBMT trial. *Blood.* 2005; 105: 410–419.
7. Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, et al. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EURO–CORD, EBMT, EWOG–MDS, CIBMTR study. *Blood.* 2013; 122: 2135–2141.
8. Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, et al. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol.* 2015; 101: 184–190.
9. Yoshida N, Kato M, Yabe M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: S362.
10. Smith FO, King R, Nelson G, et al; National Marrow Donor Program. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2002; 116: 716–724.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127: 2391–405.
12. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2015; 125: 1083–1090.
13. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood.* 2007; 109: 5477–5480.
14. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al. Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2009; 114: 1859–1863.
15. Matsuda K, Taira C, Sakashita K, et al. Long-term survival after nonintensive chemotherapy in some juvenile myelomonocytic leukemia patients with CBL mutations, and the possible presence of healthy persons with the mutations. *Blood.* 2010; 115: 5429–5431.
16. Yoshida N et al: Correlation of clinical features with the mutational status of GM–CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res.* 2009; 65: 334–340.
17. Olk–Batz C, Poetsch AR, Nöllke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood.* 2011; 117: 4871–4880.
18. Bresolin S, Zecca M, Flotho C, et al. Gene expression–based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1919–1927.
19. Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, et al. Integrated Molecular Profiling of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Blood.* 2017; 130: 487.
20. Passmore SJ et al: Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population–based study of incidence and survival. *Br J Haematol.* 2003; 121: 758–767.
21. Manabe A et al: 11th Symposium on Aplastic Anemia and 9th Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Children. *Pediatr Int.* 2005; 47: 572–574.
22. Lutz P, et al: Juvenile myelomonocytic leukemia: analyses of treatment results in the EORTC Children’s Leukemia Cooperative Group (CLCG). *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18: 1111–1116.

23. Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T, Fischer A, Zimmermann M, Noellke P, Niemeyer CM. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 629–633.
24. Stieglitz E, Ward AF, Gerbing RB, et al. Phase II/III trial of a pre-transplant farnesyl transferase inhibitor in juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: 629–636.
25. Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG–MDS study group. *Blood*. 2015; 125: 2311–2313.

# 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍（小児：第3版）部会

---

\* 真部 淳（聖路加国際病院小児科）  
長谷川大輔（聖路加国際病院小児科）  
濱 麻人（名古屋大学医学部附属病院小児科）  
吉田 奈央（名古屋第一赤十字病院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 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍（小児） （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

---