

表 題 寛解期小児急性リンパ性白血病に対する骨髄破壊的  
前処置を用いた初回臍帯血移植の予後に関する検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 川原 勇太

所 属 自治医科大学 小児科

2020年 10月 15日 申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 生殖・発達医学 成育医学  
職名・氏名 学内教授 森本 哲

目次	ページ数記載
① はじめに	2
1. 小児急性リンパ性白血病の治療	2
2. 同種造血幹細胞移植の原理	2
3. 小児急性リンパ性白血病に対する臍帯血移植	3
4. 本研究の着想に至った経緯	4
5. 本研究の目的	5
② 方法	5
1. 移植登録一元管理プログラムについて	5
2. 対象患者	6
3. 評価項目	7
4. 統計解析方法	7
③ 結果	8
1. 患者および移植の特徴	8
2. 全患者群における臍帯血移植の予後	11
3. 全患者群における予後因子解析	12
4. HLA 一致度毎の予後因子解析	17
④ 考察	23
1. 結果のまとめ	23
2. GVHD 予防法の予後への影響	24
3. 急性 GVHD の予後への影響	25
4. 前処置の予後への影響	26
5. Limitation	28
⑤ 結論	30

## ① はじめに

### 1. 小児急性リンパ性白血病の治療

急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) とは、骨髄を中心とする全身の臓器においてリンパ芽球が腫瘍性に増殖する疾患である。小児 ALL の治療成績は、多数の臨床試験の積み重ねと、予後因子に基づくリスク層別化によって劇的に改善し、5年生存率は80%を超えている<sup>1)-3)</sup>。しかし、寛解導入不能例や再発例は依然として生命予後不良であるため、同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) が行われる<sup>4)-6)</sup>。

### 2. 同種造血幹細胞移植の原理

HSCT は、造血幹細胞を移植することによって、骨髄抑制という用量制限毒性を克服し最大耐容量を上回る大量の抗癌剤や全身放射線照射 (total body irradiation, TBI) を用いた強力な治療 (前処置) を行って、白血病細胞を根絶する、という原理の下、行われている (図 1)。また、造血幹細胞とともに輸注されるドナーリンパ球や、移植後に患者内で造血幹細胞から分化・成熟したリンパ球が白血病細胞を攻撃する移植片対白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 効果も期待できる。一方、ドナー由来のリンパ球が患者を攻撃する反応である移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) という副反応もある。ヒトの主要組織適合性抗原であるヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) が適合してい

ないと、GVHD が強く出現し非再発死亡率（non-relapse mortality, NRM）の悪化につながる。

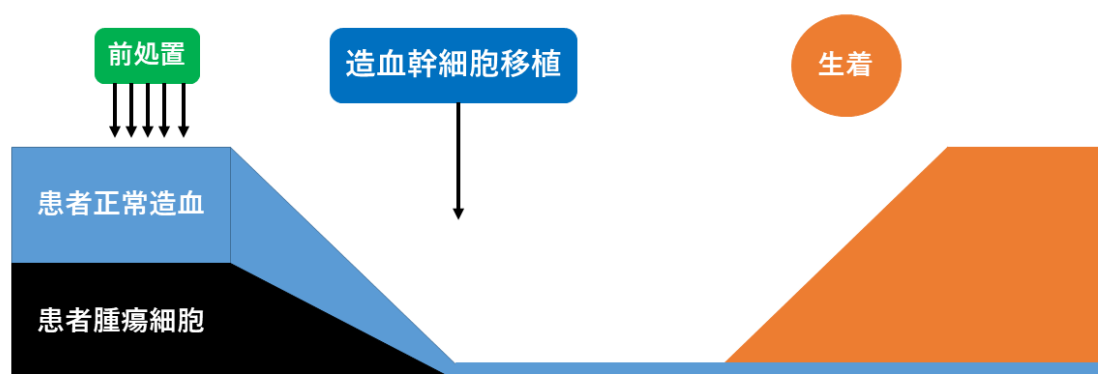


図1. 同種造血幹細胞移植の流れ

### 3. 小児急性リンパ性白血病に対する臍帯血移植

通常、寛解期の小児 ALL に対する HSCT におけるドナーの第一選択は、HLA 一致血縁者である。しかし、HLA 一致血縁ドナーが見つかる患者は限られており、第二選択として HLA 一座不一致血縁者、HLA 一致非血縁者、臍帯血が挙げられる（図 2）。臍帯血移植は、移植までの期間が短い、HLA の二座以上の不一致が許容できドナーが見つかりやすい、GVHD の頻度が低い<sup>7)</sup>、といった利点があり、近年施行件数が増加している。さらに、他のドナーと比較して、臍帯血移植において再発率が低い可能性も報告されている<sup>8)-14)</sup>。また、小児の場合、体重当たりの細胞数が十分な臍帯血が容易に得られる。一方、生着が遅いため感染症のリスクが高く、NRM が高いことが問題となっている<sup>13),14)</sup>。しかし、小児

ALL を対象とした臍帯血移植の予後に関する報告は少なく<sup>11),15)-18)</sup>, 小児 ALL に  
 対する臍帯血移植の予後因子に関する情報は不十分である。

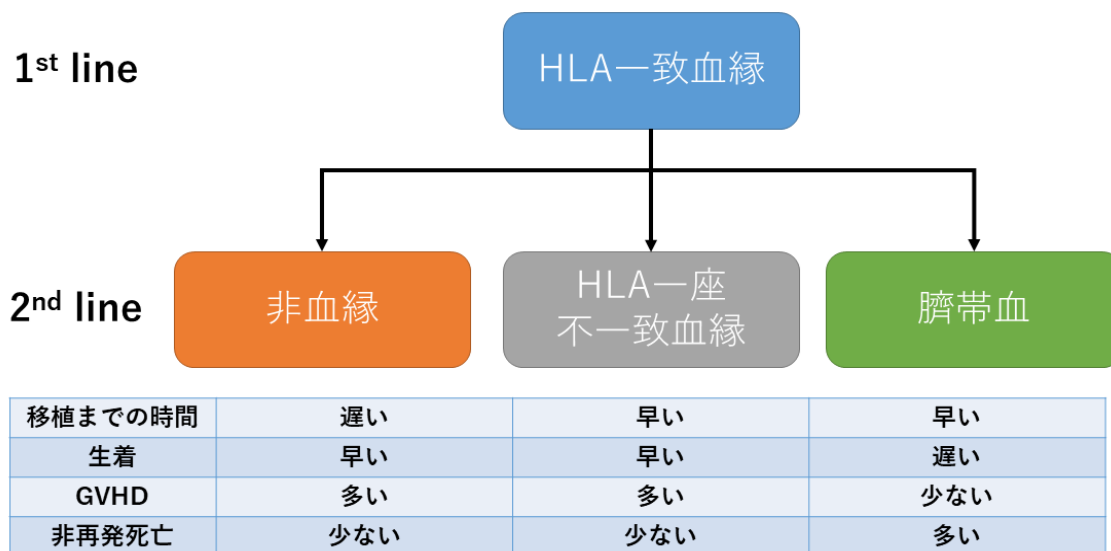


図2. 臍帯血移植の位置づけ

#### 4. 本研究の着想に至った経緯

著者は、2012年4月から自治医科大学小児科学で、小児血液・腫瘍疾患、HSCT  
 を専門に診療を行っている。これまでに、臨床で経験した症例を詳細に検討し、  
 症例報告を行ってきた<sup>19)-25)</sup>。小児血液・腫瘍疾患、HSCT 診療に携わる中で、  
 HSCT を行ったにもかかわらず再発や合併症で命を落とす小児 ALL 患者を経験  
 し、小児 ALL の移植成績の改善の必要性を感じていた。さらに、当科において  
 も小児 ALL に対する臍帯血移植の施行件数が増加し、以下の clinical question が  
 生じた。

<小児 ALL に対する臍帯血移植における clinical question>

- I. 最適な前処置は何か？
- II. 最適な GVHD 予防法は何か？
- III. GVHD は再発率を低下させるか？
- IV. HLA 一致度は予後へ影響するか？
- V. その他の予後に影響する因子は何か？

これらの clinical question を解決するために、特に臍帯血移植の予後因子に関する研究が必要と考え、本研究を着想した。

## 5. 本研究の目的

本研究では、小児 ALL に対する臍帯血移植の予後因子の同定を目的とし、日本造血細胞移植データセンター（The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation, JDCHCT）/日本造血細胞移植学会（The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, JSHCT）の全国レジストリーデータを使用して、骨髄破壊的前処置を用いた初回臍帯血移植を行った寛解期の小児 ALL 例を後方視的に解析した。

## ② 方法

### 1. 移植登録一元管理プログラムについて

移植登録一元管理プログラム (Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP) とは、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」に基づき、JDCHCT/JSHCT が実施する、造血細胞移植医療の全国調査に参加している移植施設が造血細胞移植のデータ登録・管理を行う調査プログラムである (26),27)。

## 2. 対象患者

本研究は、自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会 (臨大 18-043) の承認を得た。ヘルシンキ宣言に基づいて、すべての患者もしくは患者の保護者から書面によるインフォームドコンセントを取得した。TRUMP に登録された症例のうち、以下の選定基準を満たした症例のデータを取得した。

- I. ALL と診断された
- II. 移植時の年齢が 0-19 歳
- III. 完全寛解 (complete remission, CR) 期に行われた臍帯血移植
- IV. 骨髄破壊的前処置 (TBI  $\geq$  8Gy, ブスルファン (busulfan, BU)  $>$  8mg/kg<sup>28)</sup>,  
またはメルファラン (melphalan, MEL)  $>$  140mg/m<sup>2</sup> 29))
- V. 造血幹細胞移植の既往がない
- VI. 1998 年から 2016 年の間に実施された臍帯血移植

### 3. 評価項目

本研究においては、無白血病生存率 (leukemia-free survival, LFS), 全生存率 (overall survival, OS), 再発率, NRM, 生着率, 急性および慢性 GVHD の発症割合を評価項目とした。主要評価項目は, LFS とした。LFS は, 継続的な CR 中の生存期間として定義した。NRM は, CR 中に発生した死亡と定義した。好中球生着は, 3 日間連続の末梢血好中球数  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$  の達成と定義し, 血小板移植は, 1 週間輸血なしでの末梢血血小板数  $\geq 20 \times 10^9 / L$  の達成と定義した。急性 GVHD および慢性 GVHD の診断および重症度判定は, 各移植施設が標準的な基準を用いて行った<sup>30),31)</sup>。細胞遺伝学的異常のリスク分類は, 以下のように定義した<sup>1),32),33)</sup>。

- I. 高リスク - t(9;22)または *BCR-ABL*, t(17;19)または *TCF3-HLF*, *KMT2A* 遺伝子再構成, 低二倍体, または 21 番染色体の染色体内増幅 (intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21) を有する症例
  - II. 中間リスク - 高リスクでも低リスクでもない症例
  - III. 低リスク - t(12;21)または *ETV6-AML1*, または高二倍体を有する症例
- HLA 一致度は, -A, -B, および-DR 座について抗原レベルで分類した。

### 4. 統計解析方法

LFS および OS は, Kaplan-Meier 法を用いて算出した。Log-rank 検定を用い,



LFS および OS の単変量解析を行った。競合リスクを設定した累積発生率曲線を用いて、生着、GVHD、再発、NRM の発症割合を算出した。Gray 検定を用いて、累積発生率を群間で比較した。多変量解析は、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて行った。既知の予後因子や単変量解析で  $P$  値  $< 0.10$  であった因子を多変量解析に組み込み、評価項目に影響を及ぼす因子の抽出を試みた。急性 GVHD または慢性 GVHD は、時間依存変数として扱った。すべての統計解析は、EZR ソフトウェア<sup>34)</sup>を用いて実施した。両側  $P$  値  $< 0.05$  を有意と定義した。

### ③ 結果

#### 1. 患者および移植の特徴

合計 503 例の患者が本研究の対象となった。このうち、28 例は、以下のデータがないため除外した：臍帯血の有核細胞 (total nuclear cell, TNC) の輸注量 ( $n=9$ )、HLA 一致度 ( $n=2$ )、および再発日 ( $n=17$ )。最終的に、475 例のデータを解析した。

患者および移植の特徴を表 1 に示す。造血幹細胞移植時の年齢中央値は、6 歳 (0-19 歳) であった。生存者の追跡期間中央値は、5.3 年 (0.2-19.2 年) であった。ほとんどの患者が B 細胞性 ALL に対して臍帯血移植を受けていた (76.0%)。475 例中、299 例 (63.0%) が初回 CR (CR1)、153 例 (32.2%) が CR2、23 例

(4.8%) が $\geq$ CR3 で臍帯血移植を受けていた.

表 1. 患者および移植の特徴

Characteristic	Total ( <i>n</i> = 475)	HLA disparity			<i>P</i>
		6/6 matched ( <i>n</i> = 97)	5/6 matched ( <i>n</i> = 255)	$\leq$ 4/6 matched ( <i>n</i> = 123)	
Age at HSCT, <i>n</i> (%)					
0–1 year	141 (29.7)	51 (52.6)	80 (31.4)	10 (8.1)	< 0.001
2–9 years	178 (37.5)	29 (29.9)	111 (43.5)	38 (30.9)	
10–19 years	156 (32.8)	17 (17.5)	64 (25.1)	75 (61.0)	
Patient sex, <i>n</i> (%)					
Male	278 (58.5)	55 (56.7)	145 (56.9)	45 (36.6)	0.442
Female	197 (41.5)	42 (43.3)	110 (43.1)	78 (63.4)	
Immunophenotype, <i>n</i> (%)					
B cell lineage	361 (76.0)	79 (81.4)	193 (75.7)	89 (72.4)	0.309
T cell lineage	73 (15.4)	13 (13.4)	34 (13.3)	26 (21.1)	
Biphenotypic	14 (2.9)	2 (2.1)	9 (3.5)	3 (2.4)	
Others	9 (1.9)	2 (2.1)	5 (2.0)	2 (1.6)	
Unknown	18 (3.8)	1 (1.0)	14 (5.5)	3 (2.4)	
Cytogenetic risk, <i>n</i> (%)					
Low risk	32 (6.7)	6 (6.2)	17 (6.7)	9 (7.3)	0.042
Hyperdiploid	21 (4.4)	5 (5.2)	10 (3.9)	6 (4.9)	
t(12;21)	11 (2.3)	1 (1.0)	7 (2.8)	3 (2.4)	
Intermediate risk	233 (49.1)	36 (37.1)	127 (49.8)	70 (56.9)	
Normal	140 (29.5)	24 (24.7)	79 (31.0)	37 (30.1)	
Others	93 (19.6)	12 (12.4)	48 (18.8)	33 (26.8)	
High risk	210 (44.2)	55 (56.7)	111 (43.5)	44 (35.8)	
t(9;22) or <i>BCR-ABL</i>	56 (11.8)	5 (5.2)	29 (11.4)	22 (17.9)	
<i>KMT2A</i> rearrangement	142 (29.9)	49 (50.5)	76 (29.8)	17 (13.8)	
Hypodiploid	11 (2.3)	1 (1.0)	6 (2.3)	4 (3.3)	
iAMP21	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	
Disease status at HSCT, <i>n</i> (%)					
CR1	299 (63.0)	76 (78.4)	152 (59.6)	71 (57.7)	0.013
CR2	153 (32.2)	19 (19.6)	89 (34.9)	45 (36.6)	
$\geq$ CR3	23 (4.8)	2 (2.0)	14 (5.5)	7 (5.7)	

TNC dose in graft					
Median (range), $\times 10^7/\text{kg}$	4.8 (0.04–48.4)	6.6 (2.0–48.4)	5.0 (0.04–21.7)	3.4 (0.04–33.6)	
≤ median		29 (29.9)	121 (47.5)	87 (70.7)	< 0.001
> median		68 (70.1)	134 (52.5)	36 (29.3)	
CD34 <sup>+</sup> cell dose in graft ( <i>n</i> = 449)					
Median (range), $\times 10^5/\text{kg}$	1.6 (0.02–65.7)	2.1 (0.04–65.7)	1.6 (0.02–19.3)	1.2 (0.05–26.7)	
≤ median		32 (34.8)	124 (51.5)	75 (64.7)	< 0.001
> median		60 (65.2)	117 (48.5)	41 (35.3)	
Conditioning, <i>n</i> (%)					
TBI-based	331 (69.7)	46 (47.4)	181 (71.0)	104 (84.6)	< 0.001
Non-TBI-based	144 (30.3)	51 (52.6)	74 (29.0)	19 (15.4)	
GVHD prophylaxis, <i>n</i> (%)					
Cyclosporine-based	201 (42.3)	36 (37.1)	113 (44.3)	52 (42.3)	0.474
Tacrolimus-based	274 (57.7)	61 (62.9)	142 (55.7)	71 (57.7)	
HSCT year, <i>n</i> (%)					
1998–2006	209 (44.0)	36 (37.1)	129 (50.6)	44 (35.8)	0.008
2007–2016	266 (56.0)	61 (62.9)	126 (49.4)	79 (64.2)	

カテゴリー変数間の差は、 $\chi^2$  検定を用いて解析した。

CR, complete remission; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TBI, total body irradiation; TNC, total nucleated cell.

臍帯血の TNC および CD34<sup>+</sup>細胞輸注量の中央値は、それぞれ  $4.8 \times 10^7/\text{kg}$  (0.04–48.4  $\times 10^7/\text{kg}$ ) および  $1.6 \times 10^5/\text{kg}$  (0.02–65.7  $\times 10^5/\text{kg}$ ) であった。HLA 一致度については、97 例 (20.4%) で 6/6 抗原, 255 例 (53.7%) で 5/6 抗原, 123 例 (25.9%) で  $\leq 4/6$  抗原が一致していた。前処置レジメンは、大多数の患者 (69.7%) TBI ベースであった。非 TBI ベースの前処置レジメンで最も多かったのは、BU ベース (128/144, 88.9%) であった。MEL は TBI および/または BU との併用が多かった (64/78, 82.1%)。GVHD 予防については、274 例 (57.7%) の患者がタクロリムス (tacrolimus, TAC) ベースで、201 例 (42.3%) がシクロスポリン

(cyclosporine, CSP) ベースであり、ほとんどの症例で、これらのカルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor, CNI) にメトトレキサート (methotrexate, MTX) が追加されていた (82.9%)。

## 2. 全患者群における臍帯血移植の予後

全 475 例の臍帯血移植後の 5 年 LFS および OS は、それぞれ 61.1% (95% 信頼区間 (cumulative incidence, CI)、56.4-65.5) および 67.7% (95% CI, 63.0-72.0) であった (図 3a, b)。臍帯血移植後の 5 年累積再発率は 28.1% (95% CI, 23.9-32.4)、NRM は 10.8% (95% CI, 8.1-13.9) であった (図 3c, d)。さらに、移植後 42 日目の好中球生着率は 89.9% (95% CI, 86.8-92.3)、6 か月目の血小板生着率は 84.8% (95% CI, 81.2-87.7) であった。臍帯血移植後 100 日目の急性 GVHD グレード II-IV および III-IV の累積発症率は、それぞれ 39.8% (95% CI, 35.4-44.2) および 13.5% (95% CI, 10.6-16.8) であり、臍帯血移植後 1 年目の慢性 GVHD の累積発症率は 22.0% (95% CI, 18.3-25.9) であった。

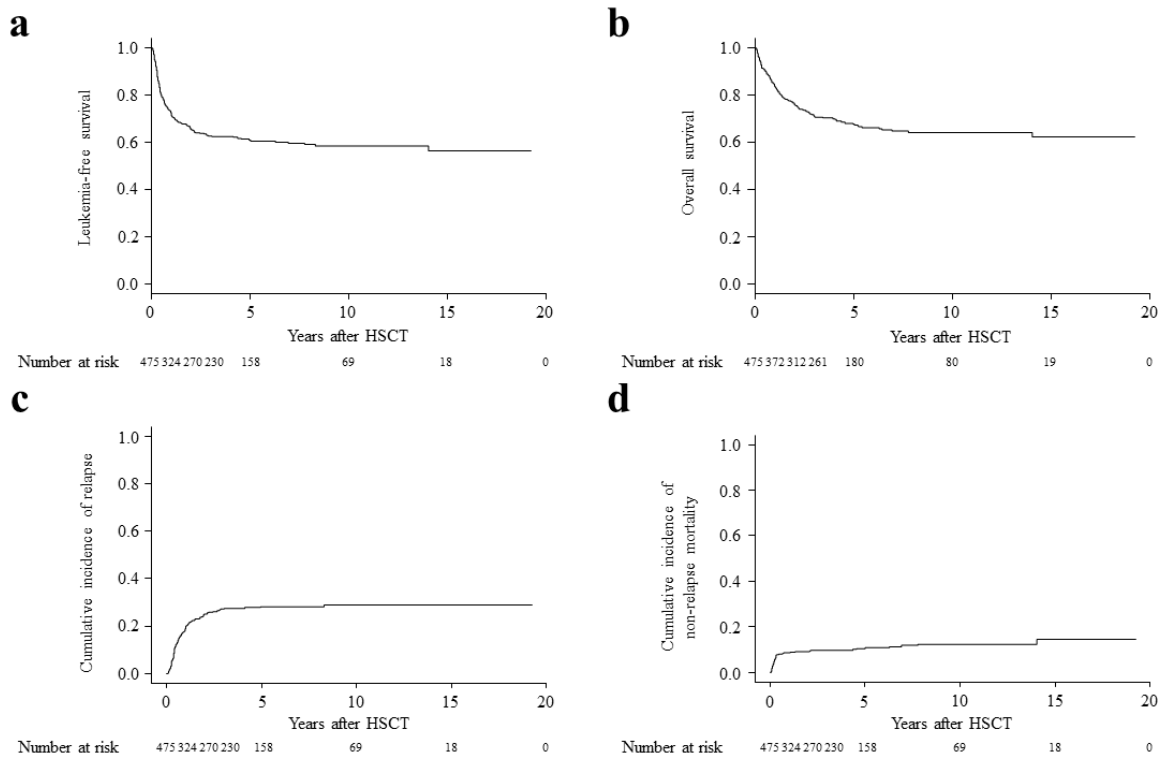


図 3. 骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植を施行した寛解期小児 ALL の予後  
 a 無白血病生存率; b 全生存率; c 再発率; d 非再発死亡率.

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.

### 3. 全患者群における予後因子解析

予後と臨床所見の関連性を表 2 に示す. 男性と比較して女性患者で OS が良好であった (72.2% vs. 64.4%,  $P=0.041$ ). 移植時 CR1 は CR2 または  $\geq$ CR3 と比較して, 良好な LFS (68.7%, 50.6%, vs. 33.1%,  $P<0.001$ ), 優れた OS (76.0%, 57.2%, vs. 30.0%,  $P<0.001$ ), 低い再発率 (22.1%, 35.9%, vs. 53.8%,  $P<0.001$ ) と関連していた. TBI ベースの前処置レジメンは, 非 TBI ベースの前処置レジメンと比較して, OS の悪化 (65.3% vs. 73.3%,  $P=0.022$ ) および NRM の上昇 (13.2% vs. 5.3%,  $P=0.009$ ) と関連していた. TAC ベースの GVHD 予防は,

CSP ベースの GVHD 予防よりも優れた LFS (65.6% vs. 55.1%,  $P = 0.018$ ), 良好な OS (71.8% vs. 62.1%,  $P = 0.007$ ), および低い NRM (8.6% vs. 13.8%,  $P = 0.034$ ) と関連していた. 2007 年以降に移植された患者は, 1998 年から 2006 年の間に移植された患者に比して, LFS と OS が良好で(それぞれ 70.3% vs. 50.4%,  $P < 0.001$ , 76.9% vs. 57.2%,  $P < 0.001$ ), NRM が低かった (5.5% vs. 17.4%,  $P < 0.001$ ). グレード II-IV の急性 GVHD は, 低い再発率(ハザード比 (hazard ratio, HR), 0.68 ; 95% CI, 0.46-0.99 ;  $P = 0.044$ ) と関連していたが, LFS (HR, 0.86 ; 95% CI, 0.63-1.17 ;  $P = 0.340$ ) および OS (HR, 0.99 ; 95% CI, 0.71-1.39 ;  $P = 0.960$ ) には影響しなかった. グレード III-IV の急性 GVHD は, 高い NRM と関連していた (HR, 2.43 ; 95% CI, 1.30-4.55 ;  $P = 0.005$ ). 患者年齢, 移植片の TNC, 慢性 GVHD, および HLA 一致度 (図 4) は, 予後とは関連していなかった.

表 2. 臍帯血移植を受けた小児 ALL における予後の単変量解析  
(全患者群,  $n = 475$ )

Variable	LFS at 5 year, % (95% CI)	$P$	OS at 5 year, % (95% CI)	$P$	Relapse at 5 year, % (95% CI)	$P$	NRM at 5 year, % (95% CI)	$P$
Age at HSCT								
0-1 year	62.2 (53.4-69.8)	0.200	73.6 (65.0-80.4)	0.053	30.0 (22.4-37.9)	0.349	7.9 (4.2-13.1)	0.181
2-9 years	56.5 (48.4-63.8)		63.1 (55.0-70.2)		29.6 (22.7-36.7)		14.0 (9.1-19.8)	
10-19 years	65.4 (57.1-72.6)		67.5 (58.8-74.7)		24.7 (18.0-32.1)		9.8 (5.7-15.2)	
Patient sex								
Male	57.1 (50.8-62.9)	0.057	64.4 (58.0-70.0)	0.041	29.9 (24.4-35.6)	0.266	13.0 (9.2-17.4)	0.175
Female	66.8 (59.4-73.1)		72.2 (64.8-78.4)		25.6 (19.4-32.2)		7.7 (4.5-11.9)	
Disease status at HSCT								
CR1	68.7 (62.9-73.8)	< 0.001	76.0 (70.4-80.7)	< 0.001	22.1 (17.4-27.1)	< 0.001	9.2 (6.2-12.9)	0.551

CR2	50.6 (41.9–58.7)		57.2 (48.2–65.1)		35.9 (27.9–43.9)		13.5 (8.4–19.8)	
≥ CR3	33.1 (14.9–52.7)		30.0 (12.2–50.3)		53.8 (30.1–72.6)		13.0 (3.1–30.3)	
TNC in graft								
≤ median	61.5 (54.7–67.7)	0.679	66.5 (59.7–72.5)	0.351	26.5 (20.9–32.5)	0.243	11.9 (8.1–16.6)	0.277
> median	60.7 (53.9–66.9)		69.0 (62.2–74.9)		29.6 (23.7–35.8)		9.6 (6.2–13.9)	
HLA disparity								
6/6 matched	70.7 (60.2–78.9)	0.248	74.9 (64.3–82.8)	0.091	19.9 (12.4–28.8)	0.177	9.3 (4.6–16.2)	0.529
5/6 matched	59.9 (53.3–65.9)		67.9 (61.4–73.6)		30.1 (24.3–36.1)		10.0 (6.6–14.2)	
≤ 4/6 matched	56.6 (47.0–65.1)		61.9 (52.0–70.3)		30.2 (22.0–38.8)		13.3 (7.9–20.0)	
Conditioning								
TBI-based	60.9 (55.1–66.2)	0.696	65.3 (59.5–70.5)	0.022	25.9 (21.1–31.0)	0.116	13.2 (9.7–17.2)	0.009
Non-TBI-based	61.6 (52.7–69.3)		73.3 (64.6–80.3)		33.1 (25.3–41.2)		5.3 (2.3–10.2)	
GVHD prophylaxis								
Cyclosporine-based	55.1 (47.7–61.9)	0.018	62.1 (54.6–68.7)	0.007	31.1 (24.6–37.8)	0.306	13.8 (9.4–19.0)	0.034
Tacrolimus-based	65.6 (59.3–71.2)		71.8 (65.5–77.2)		25.8 (20.5–31.3)		8.6 (5.5–12.6)	
HSCT year								
1998–2006	50.4 (43.3–57.0)	< 0.001	57.2 (50.1–63.7)	< 0.001	32.3 (25.9–38.7)	0.072	17.4 (12.6–22.9)	< 0.001
2007–2016	70.3 (63.9–75.7)		76.9 (70.6–82.1)		24.2 (19.0–29.9)		5.5 (3.0–9.0)	
	HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)	
Acute GVHD*								
Grade 0-I	1		1		1		1	
Grade II-IV	0.86 (0.63–1.17)	0.340	0.99 (0.71–1.39)	0.960	0.68 (0.46–0.99)	0.044	1.47 (0.85–2.53)	0.168
Acute GVHD*								
Grade 0-II	1		1		1		1	
Grade III-IV	1.30 (0.86–1.95)	0.215	1.44 (0.93–2.23)	0.103	0.90 (0.52–1.57)	0.716	2.43 (1.30–4.55)	0.005
Chronic GVHD*								
No	1		1		1		1	
Yes	0.72 (0.46–1.12)	0.143	0.71 (0.45–1.13)	0.150	0.76 (0.47–1.23)	0.263	0.57 (0.20–1.66)	0.143

\*GVHD を時間依存性変数として扱い、解析を施行した。

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TBI, total body irradiation; TNC, total nucleated cell; UCBT, unrelated cord blood transplantation.

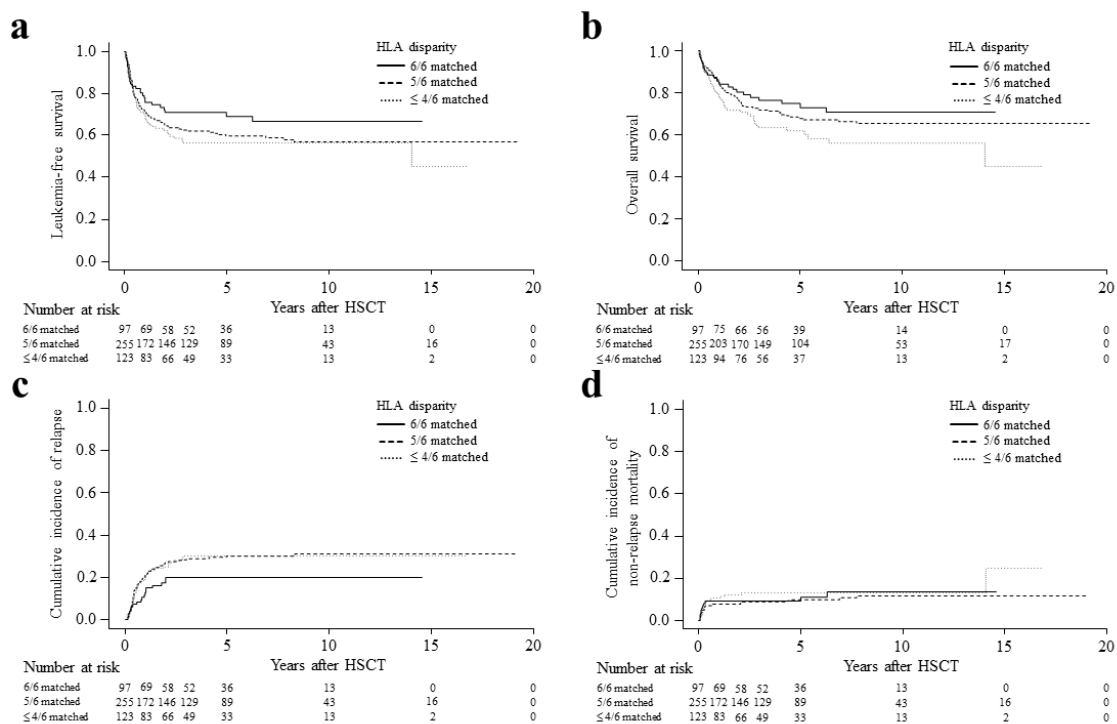


図 4. 骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植を施行した寛解期小児 ALL の HLA 一致度毎の予後

a 無白血病生存率; b 全生存率; c 再発率; d 非再発死亡率.

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.

多変量解析 (表 3) では, CR1 および 2007 年以降に実施された臍帯血移植は, 良好な LFS および OS と関連していた.  $\leq 4/6$  の HLA 一致臍帯血を移植された患者では, 再発率が高かった. グレード II-IV の急性 GVHD は, 低い再発率と関連していたが, LFS と OS には影響しなかった.



表 3. 臍帯血移植を受けた小児 ALL における予後の多変量解析  
(全患者群, n = 475)

Variable	LFS HR, (95% CI)	P	OS HR, (95% CI)	P	Relapse HR, (95% CI)	P	NRM HR, (95% CI)	P
Age at HSCT								
2-9 years	1		1		1		1	
0-1 year	1.29 (0.76-2.21)	0.349	1.08 (0.58-2.01)	0.807	1.46 (0.77-2.74)	0.246	1.04 (0.38-2.84)	0.946
10-19 years	0.71 (0.49-1.04)	0.082	0.84 (0.56-1.27)	0.412	0.68 (0.43-1.08)	0.105	0.74 (0.38-1.45)	0.380
Patient sex								
Female	1		1		1		1	
Male	1.36 (0.99-1.86)	0.050	1.36 (0.96-1.92)	0.083	1.37 (0.95-1.97)	0.096	1.41 (0.79-2.50)	0.248
Disease status at HSCT								
CR1	1		1		1		1	
CR2	1.69 (1.17-2.44)	0.005	1.74 (1.17-2.59)	0.007	2.17 (1.38-3.41)	< 0.001	0.98 (0.53-1.84)	0.957
≥ CR3	2.66 (1.45-4.87)	0.002	2.99 (1.61-5.54)	< 0.001	4.38 (2.23-8.64)	< 0.001	0.66 (0.15-2.90)	0.585
HLA disparity								
6/6 matched	1		1		1		1	
5/6 matched	1.19 (0.77-1.82)	0.441	0.94 (0.59-1.52)	0.812	1.56 (0.91-2.67)	0.102	0.57 (0.27-1.19)	0.134
≤ 4/6 matched	1.58 (0.97-2.57)	0.067	1.45 (0.86-2.45)	0.167	1.85 (1.00-3.40)	0.049	1.03 (0.45-2.34)	0.951
Conditioning								
Non-TBI-based	1		1		1		1	
TBI-based	1.05 (0.65-1.67)	0.855	1.24 (0.72-2.14)	0.448	0.83 (0.48-1.42)	0.490	2.43 (0.88-6.75)	0.088
GVHD prophylaxis								
Cyclosporine-based	1		1		1		1	
Tacrolimus-based	0.81 (0.59-1.12)	0.203	0.77 (0.54-1.10)	0.146	0.86 (0.59-1.26)	0.437	0.70 (0.39-1.24)	0.220
HSCT year								
1998-2006	1		1		1		1	
2007-2016	0.60 (0.43-0.83)	0.002	0.58 (0.40-0.84)	0.003	0.76 (0.52-1.11)	0.149	0.32 (0.17-0.62)	< 0.001
Acute GVHD								
Grade 0-I	1		1		1		1	
Grade II-IV	0.73 (0.53-1.01)	0.055	0.84 (0.59-1.20)	0.341	0.56 (0.38-0.84)	0.005	1.29 (0.73-2.30)	0.380

CR, complete remission; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TBI, total body irradiation.

#### 4. HLA 一致度毎の予後因子解析

次に、各 HLA 一致度（6/6 HLA 一致群，n=97；5/6 HLA 一致群，n=255； $\leq$ 4/6 HLA 一致群，n=123）毎に、臍帯血移植の予後因子を評価した。HLA 一致度毎の患者および移植の特徴は表 1 に示したように、6/6 HLA 一致臍帯血を移植された患者は、HLA 不一致臍帯血を移植された患者よりも若く、*KMT2A* 遺伝子再構成を中心とした高リスク ALL が多く、CR1 で多数の TNC と CD34<sup>+</sup>細胞数を含む移植片を移植され、非 TBI ベースの前処置レジメンを受けていた。6/6 および  $\leq$ 4/6 の HLA 一致臍帯血移植は、5/6 の HLA 一致臍帯血移植に比してより最近に施行されていた。

6/6 HLA 一致臍帯血を移植した患者（表 4）では、TAC による GVHD 予防が良好な OS と関連していた（81.2% vs. 64.7%， $P=0.021$ ）。TAC ベースの GVHD 予防群では CSP ベースの GVHD 予防群に比べて、NRM の累積発生率がわずかに低かったが、有意ではなかった（6.6% vs. 13.9%， $P=0.074$ ）。

表 4. 6/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた小児 ALL における予後の単変量解析 (n = 97)

Variable	LFS at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	OS at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	Relapse at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	NRM at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>
Age at HSCT								
0–1 year	68.5 (53.1–79.7)	0.954	73.8 (58.3–84.3)	0.922	23.7 (12.6–36.8)	0.671	7.8 (2.5–17.3)	0.454
2–9 years	72.2 (52.1–85.0)		78.0 (57.3–89.5)		14.0 (4.3–29.3)		13.8 (4.2–28.9)	
10–19 years	75.1 (46.3–89.9)		74.5 (45.0–89.7)		19.0 (4.3–41.7)		5.9 (0.3–24.2)	
Patient sex								
Male	65.4 (50.6–76.7)	0.126	69.2 (53.9–80.3)	0.124	23.7 (12.9–36.2)	0.322	11.0 (4.4–20.9)	0.288

Female	77.5 (61.2–87.6)		82.4 (66.5–91.2)		15.3 (6.1–28.3)		7.2 (1.8–17.8)	
Disease status at HSCT								
CR1	76.6 (65.0–84.7)	0.018	79.7 (68.0–87.5)	0.040	16.9 (9.2–26.5)	0.275	6.6 (2.4–13.7)	0.072
CR2	52.1 (28.0–71.6)		58.1 (30.7–77.9)		26.8 (9.2–48.4)		21.1 (6.2–41.7)	
CR3-	50.0 (0.6–91.0)		50.0 (0.6–91.0)		50.0 (0.0–96.0)		0.0 (0.0–0.0)	
TNC in graft								
≤ median	68.1 (47.4–82.0)	0.638	73.7 (52.4–86.6)	0.693	21.6 (8.5–38.6)	0.829	10.3 (2.5–24.6)	0.624
> median	71.9 (59.1–81.3)		75.5 (62.4–84.5)		19.2 (10.5–30.0)		8.8 (3.6–17.1)	
Conditioning								
TBI-based	73.4 (57.9–84.0)	0.757	77.0 (61.3–87.0)	0.947	13.6 (5.4–25.5)	0.174	13.0 (5.2–24.5)	0.263
Non-TBI-based	68.3 (52.9–79.6)		73.4 (57.8–84.0)		25.8 (14.2–39.1)		5.9 (1.5–14.7)	
GVHD prophylaxis								
CSP-based	62.5 (44.2–76.3)	0.063	64.7 (46.1–78.3)	0.021	23.6 (10.9–39.0)	0.472	13.9 (5.0–27.3)	0.074
TAC-based	75.6 (62.2–84.8)		81.2 (67.5–89.5)		17.8 (9.0–28.9)		6.6 (2.1–14.7)	
HSCT year								
1998–2006	60.4 (42.5–74.3)	0.102	68.7 (50.5–81.3)	0.295	25.7 (12.6–41.0)	0.271	13.9 (5.0–27.3)	0.356
2007–2016	77.3 (64.0–86.2)		79.3 (65.4–88.1)		16.1 (7.8–27.1)		6.6 (2.1–14.8)	
	HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)	
Acute GVHD*								
Grade 0-I	1		1		1		1	
Grade II-IV	0.93 (0.40–2.18)	0.870	1.02 (0.40–2.58)	0.964	1.08 (0.39–3.04)	0.878	0.69 (0.15–3.21)	0.638
Acute GVHD*								
Grade 0-II	1		1		1		1	
Grade III-IV	1.68 (0.51–5.56)	0.394	1.33 (0.31–5.65)	0.701	0.86 (0.11–6.43)	0.880	3.26 (0.70–15.1)	0.132
Chronic GVHD*								
No	1		1		1		1	
Yes	0.98 (0.28–3.42)	0.973	0.98 (0.28–3.42)	0.971	0.84 (0.19–3.78)	0.817	1.50 (0.15–14.9)	0.728

\*GVHD を時間依存性変数として扱い、解析を施行した。

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; CSP, cyclosporine; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TAC, tacrolimus; TBI, total body irradiation; TNC, total nucleated cell; UCBT, unrelated cord blood transplantation.

多変量解析（表 5）では、TBI ベースの前処置レジメンは、NRM を増加させ

ることなく (HR, 0.96 ; 95% CI, 0.09-9.82 ;  $P=0.971$ ), 再発率をわずかに低下させた (HR, 0.12 ; 95% CI, 0.01-1.31 ;  $P=0.082$ ) が, 統計学的に有意ではなかった. TAC ベースの GVHD 予防は, 良好な OS と関連していた (HR, 0.34 ; 95% CI, 0.13-0.86 ;  $P=0.022$ ).

表 5. 臍帯血移植を受けた小児 ALL における HLA 一致度毎の予後の多変量解析

HLA disparity	Variable	LFS HR, (95% CI)	$P$	OS HR, (95% CI)	$P$	Relapse HR, (95% CI)	$P$	NRM HR, (95% CI)	$P$
6/6 matched	Conditioning								
	Non-TBI-based	1		1		1		1	
	TBI-based	0.33 (0.06–1.66)	0.177	0.38 (0.07–2.20)	0.281	0.12 (0.01–1.31)	0.082	0.96 (0.09–9.82)	0.971
	GVHD prophylaxis								
	CSP-based	1		1		1		1	
	TAC-based	0.46 (0.20–1.07)	0.072	0.34 (0.13–0.86)	0.022	0.58 (0.19–1.71)	0.320	0.34 (0.09–1.36)	0.128
	Acute GVHD								
	Grade 0-I	1		1		1		1	
	Grade II-IV	0.63 (0.24–1.65)	0.349	0.73 (0.26–2.09)	0.559	0.80 (0.24–2.67)	0.717	0.45 (0.09–2.30)	0.335
5/6 matched	Conditioning								
	Non-TBI-based	1		1		1		1	
	TBI-based	1.12 (0.63–2.01)	0.693	1.51 (0.74–3.07)	0.257	0.93 (0.48–1.82)	0.840	2.78 (0.69–11.24)	0.152
	GVHD prophylaxis								
	CSP-based	1		1		1		1	
	TAC-based	1.04 (0.68–1.60)	0.854	1.23 (0.75–2.00)	0.419	0.98 (0.60–1.62)	0.941	1.19 (0.52–2.72)	0.679
	Acute GVHD								
	Grade 0-I	1		1		1		1	
	Grade II-IV	0.61 (0.39–0.96)	0.033	0.69 (0.41–1.16)	0.165	0.47 (0.27–0.81)	0.007	1.21 (0.50–2.94)	0.673
≤4/6 matched	Conditioning								
	Non-TBI-based	1		1		1		1	

TBI-based	1.11 (0.36–3.45)	0.861	1.47 (0.39–5.49)	0.568	0.79 (0.26–2.45)	0.687	2.65 (0.32–22.24)	0.370
GVHD prophylaxis								
CSP-based	1		1		1		1	
TAC-based	0.60 (0.33–1.08)	0.086	0.53 (0.28–0.99)	0.046	0.61 (0.29–1.27)	0.184	0.48 (0.17–1.37)	0.170
Acute GVHD								
Grade 0-I	1		1		1		1	
Grade II-IV	0.93 (0.51–1.68)	0.796	1.05 (0.57–1.96)	0.871	0.64 (0.30–1.41)	0.271	1.87 (0.70–5.02)	0.214

6/6 または 5/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた患者において、その他の変数として、造血幹細胞移植時の年齢、患者の性別、造血幹細胞移植時の病期、造血幹細胞移植を施行した年が含まれる。≤4/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた患者において、その他の変数として、造血幹細胞移植時の年齢、造血幹細胞移植時の病期、造血幹細胞移植を施行した年が含まれる。NRM は 0~1 歳の患者 1 例のみに発生したため、≤4/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた患者では造血幹細胞移植時の年齢は NRM 解析の対象から除外した。

CSP, cyclosporine; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TAC, tacrolimus; TBI, total body irradiation.

5/6 HLA 一致臍帯血を移植した患者（表 6）では、TBI ベースの前処置レジメンの使用は、低い再発率（26.1% vs. 39.5%,  $P=0.047$ ）および高い NRM（12.1% vs. 4.9%,  $P=0.041$ ）と関連していた。多変量解析（表 5）では、グレード II-IV の急性 GVHD は、NRM を増加させることなく（HR, 1.21 ; 95% CI, 0.50-2.94 ;  $P=0.673$ ）、良好な LFS（HR, 0.61 ; 95% CI, 0.39-0.96 ;  $P=0.033$ ）および低い再発率（HR, 0.47 ; 95% CI, 0.27-0.81 ;  $P=0.007$ ）と関連していた。

**表 6. 5/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた小児 ALL における予後の単変量解析 (n = 255)**

Variable	LFS at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	OS at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	Relapse at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>	NRM at 5 year, % (95% CI)	<i>P</i>
Age at HSCT								
0-1 year	56.3 (44.5–66.5)	0.013	71.6 (59.7–80.5)	0.031	36.1 (25.5–46.9)	0.038	7.5 (3.1–14.7)	0.154

2–9 years	52.9 (42.5–62.3)		58.9 (48.4–68.0)		32.3 (23.3–41.6)		14.8 (8.6–22.6)	
10–19 years	76.7 (63.8–85.5)		78.9 (65.4–87.6)		18.5 (9.8–29.4)		4.8 (1.2–12.1)	
Patient sex								
Male	53.9 (45.1–61.9)	0.059	62.6 (53.7–70.3)	0.033	32.1 (24.4–40.1)	0.430	14.0 (8.7–20.5)	0.076
Female	67.9 (57.7–76.1)		74.9 (64.7–82.6)		27.6 (19.1–36.7)		4.6 (1.7–9.7)	
Disease status at HSCT								
CR1	65.7 (57.3–72.9)	0.051	75.6 (67.4–82.0)	< 0.001	26.3 (19.3–33.7)	0.194	8.0 (4.4–13.1)	0.667
CR2	52.7 (40.9–63.2)		58.9 (46.9–69.1)		34.5 (24.2–45.1)		12.7 (6.4–21.4)	
CR3-	42.9 (17.7–66.0)		39.2 (13.9–64.1)		42.9 (16.4–67.2)		14.3 (2.1–37.6)	
TNC in graft								
≤ median	63.8 (54.0–72.0)	0.201	69.5 (59.8–77.2)	0.948	23.9 (16.4–32.2)	0.019	12.3 (7.0–19.2)	0.143
> median	56.4 (47.1–64.7)		66.6 (57.2–74.4)		35.8 (27.3–44.3)		7.8 (4.0–13.4)	
Conditioning								
TBI-based	61.7 (53.8–68.7)	0.647	66.2 (58.4–73.0)	0.130	26.1 (19.7–33.0)	0.047	12.1 (7.8–17.5)	0.041
Non-TBI-based	55.5 (42.8–66.5)		72.0 (59.0–81.5)		39.5 (28.0–50.9)		4.9 (1.2–12.9)	
GVHD prophylaxis								
CSP-based	58.5 (48.6–67.2)	0.718	67.9 (57.9–75.9)	0.848	30.6 (22.1–39.5)	0.998	10.9 (5.9–17.6)	0.657
TAC-based	61.0 (51.9–69.0)		67.7 (58.4–75.4)		29.6 (21.9–37.6)		9.4 (5.0–15.4)	
HSCT year								
1998–2006	49.3 (40.3–57.6)	< 0.001	57.5 (48.4–65.6)	< 0.001	34.3 (26.2–42.6)	0.114	16.4 (10.6–23.3)	< 0.001
2007–2016	72.2 (62.6–79.8)		79.9 (70.0–86.9)		24.7 (17.0–33.1)		3.1 (0.8–8.4)	
	HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)	
Acute GVHD*								
Grade 0-I	1		1		1		1	
Grade II-IV	0.81 (0.54–1.22)	0.309	1.01 (0.64–1.60)	0.959	0.62 (0.38–1.02)	0.058	1.66 (0.74–3.69)	0.216
Acute GVHD*								
Grade 0-II	1		1		1		1	
Grade III-IV	1.33 (0.80–2.22)	0.273	1.80 (1.05–3.09)	0.033	0.93 (0.48–1.82)	0.835	2.83 (1.23–6.54)	0.015
Chronic GVHD*								
No	1		1		1		1	
Yes	0.69 (0.38–1.26)	0.223	0.60 (0.30–1.18)	0.141	0.71 (0.37–1.36)	0.299	0.60 (0.13–2.73)	0.510

\*GVHD を時間依存性変数として扱い、解析を施行した。

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; CSP, cyclosporine; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TAC, tacrolimus; TBI, total body irradiation; TNC, total nucleated cell; UCBT, unrelated cord blood transplantation.

≤4/6 HLA 一致臍帯血を移植した患者（表 7）では、TAC による GVHD 予防は、良好な LFS (66.6% vs. 42.2%,  $P=0.016$ ) および良好な OS (72.7% vs. 46.7%,  $P=0.003$ ) と関連しており、NRM はわずかに低かった (8.5% vs. 19.9%,  $P=0.073$ )。多変量解析（表 5）では、TAC ベースの GVHD 予防は良好な OS の独立した予後因子であった (HR, 0.53 ; 95% CI, 0.28-0.99 ;  $P=0.046$ )。

表 7. ≤4/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた小児 ALL における予後の単変量解析 (n = 123)

Variable	LFS	<i>P</i>	OS	<i>P</i>	Relapse	<i>P</i>	NRM	<i>P</i>
	at 5 year, %		at 5 year, %		at 5 year, %		at 5 year, %	
	(95% CI)		(95% CI)		(95% CI)		(95% CI)	
Age at HSCT								
0–1 year	80.0 (40.9–94.6)	0.403	90.0 (47.3–98.5)	0.195	10.0 (0.5–37.4)	0.381	10.0 (0.4–37.6)	0.888
2–9 years	56.2 (38.6–70.6)		65.6 (46.9–79.0)		33.1 (18.2–48.8)		10.6 (3.3–22.9)	
10–19 years	53.5 (41.1–64.5)		56.0 (42.9–67.1)		31.5 (20.8–42.7)		15.0 (7.9–24.2)	
Patient sex								
Male	57.8 (45.5–68.2)	0.705	64.6 (51.9–74.7)	0.610	30.2 (19.9–41.1)	0.852	12.0 (5.9–20.6)	0.473
Female	55.2 (39.5–68.4)		57.4 (40.7–70.9)		29.2 (16.6–43.1)		15.6 (6.8–27.7)	
Disease status at HSCT								
CR1	67.4 (54.6–77.2)	0.017	73.4 (60.5–82.7)	0.011	18.1 (9.9–28.3)	0.002	14.6 (7.4–24.0)	0.882
CR2	47.9 (32.5–61.7)		54.4 (38.6–67.9)		41.0 (26.2–55.3)		11.1 (4.0–22.3)	
CR3	14.3 (0.7–46.5)		14.3 (0.7–46.5)		71.4 (14.9–94.2)		14.3 (0.3–51.3)	
TNC in graft								
≤ median	56.5 (45.0–66.5)	0.783	59.9 (47.9–69.9)	0.643	31.8 (21.9–42.2)	0.777	11.7 (5.9–19.5)	0.507
> median	57.6 (39.8–71.9)		67.5 (48.7–80.7)		25.4 (12.4–40.7)		17.0 (6.7–31.2)	
Conditioning								
TBI-based	54.2 (43.7–63.6)	0.350	58.7 (47.7–68.1)	0.111	31.0 (22.0–40.5)	0.890	14.7 (8.6–22.4)	0.228
Non-TBI-	68.4 (42.8–84.4)		78.9 (53.2–91.5)		26.3 (9.2–47.4)		5.3 (0.3–22.1)	

based									
GVHD									
prophylaxis									
CSP-based	42.2 (27.8–55.8)	0.016	46.7 (31.3–60.7)	0.003	37.9 (23.9–51.8)	0.188	19.9 (10.1–32.1)	0.073	
TAC-based	66.6 (54.0–76.4)		72.7 (60.0–81.9)		24.9 (15.3–35.8)		8.5 (3.4–16.5)		
HSCT year									
1998–2006	45.3 (29.8–59.5)	0.049	46.9 (31.1–61.2)	0.017	31.6 (18.0–46.1)	0.868	23.1 (11.8–36.7)	0.015	
2007–2016	62.7 (50.5–72.7)		71.0 (58.8–80.2)		29.4 (19.4–40.2)		7.9 (3.2–15.4)		
	HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		HR, (95% CI)		
Acute GVHD*									
Grade 0-I	1		1		1		1		
Grade II-IV	0.86 (0.48–1.52)	0.601	0.89 (0.49–1.63)	0.708	0.55 (0.26–1.18)	0.126	1.93 (0.73–5.12)	0.184	
Acute GVHD*									
Grade 0-II	1		1		1		1		
Grade III-IV	1.02 (0.43–2.38)	0.971	0.89 (0.35–2.25)	0.799	0.70 (0.21–2.23)	0.554	1.85 (0.52–6.53)	0.339	
Chronic GVHD*									
No	1		1		1		1		
Yes	0.60 (0.28–1.31)	0.200	0.70 (0.33–1.47)	0.342	0.73 (0.32–1.71)	0.473	0.27 (0.03–2.13)	0.214	

\*GVHD を時間依存性変数として扱い、解析を施行した。

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; CSP, cyclosporine; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TAC, tacrolimus; TBI, total body irradiation; TNC, total nucleated cell; UCBT, unrelated cord blood transplantation.

## ④ 考察

### 1. 結果のまとめ

本研究では、全国のレジストリーデータをもとに、骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植を受けた 475 例の寛解期小児 ALL 患者のデータを後方視的に解析した。その結果、全患者群で良好な生存率を示したのは CR1 と 2007 年以降に実施



された臍帯血移植のみであったが、HLA 一致度によって予後因子が異なることが明らかになった。特に、6/6 または  $\leq 4/6$  HLA 一致臍帯血移植を受けた患者では、TAC ベースの GVHD 予防が OS を改善した。さらに、5/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた患者では、グレード II-IV の急性 GVHD が、NRM を悪化させることなく良好な LFS と低い再発率に関連していた。

## 2. GVHD 予防法の予後への影響

臍帯血移植後の GVHD 予防の効果を解析した研究はほとんどなく、特に小児におけるものは少ない<sup>35),36)</sup>。成人では、ミコフェノール酸モフェチルと TAC の併用によって、GVHD の発症率が有意に減少し、その結果、強度減弱前処置レジメンを用いた臍帯血移植後の OS が改善された<sup>37)-39)</sup>。小児では、CNI への MTX の追加は、生着に影響せずに急性および慢性 GVHD の発症率を減少させるため重要である<sup>35)</sup>。本研究では、主に MTX を併用した TAC ベースの GVHD 予防は、6/6 および  $\leq 4/6$  HLA 一致臍帯血移植において、CSP ベースの GVHD 予防よりも有用であることが示された。GVHD 予防と GVHD の発症率との関連を解析したところ、6/6 HLA 一致臍帯血移植においてグレード II-IV の急性 GVHD の累積発症率は、TAC ベースの GVHD 予防を受けた患者では、CSP ベースの GVHD 予防を受けた患者と比較して低かった (19.7% vs. 36.1%,  $P=0.056$ )。この差は有意ではなかったが、6/6 HLA 一致臍帯血移植後に TAC ベースの GVHD 予防を

行われた患者では急性 GVHD と NRM の累積発生率が低かったことを考慮すると、その生存率の優位性は急性 GVHD の減少による NRM の改善に起因している可能性がある。

≤4/6 HLA 一致臍帯血移植は、GVHD と NRM の増加の危険因子である<sup>13),18),40)</sup>。我々の研究では、≤4/6 HLA 一致臍帯血移植において TAC ベースの GVHD 予防を行われた患者における急性 GVHD の累積発症率は、CSP ベースの GVHD 予防を行われた患者と差はなかった（グレード II-IV, 39.4% vs. 36.5%,  $P = 0.810$ , グレード III-IV, 14.1% vs. 11.5%,  $P = 0.636$ ）。しかし、TAC ベースの GVHD 予防群における NRM は、CSP ベースの GVHD 予防群よりもわずかに低かった。再発率は上昇しなかったことを考慮すると、≤4/6 HLA 一致臍帯血を移植した小児において、TAC ベースの GVHD 予防は GVL 効果を減弱させることなく、NRM を低下させることで OS を改善するのかもしれない。

### 3. 急性 GVHD の予後への影響

GVHDは造血幹細胞移植後の主な死亡原因だが、GVL効果のサロゲートマーカーとも考えられている<sup>41),42)</sup>。すでに、急性GVHDが、血縁ドナー、非血縁ドナー、または臍帯血ドナーから移植された小児血液悪性腫瘍の再発率を減少させるが、NRMを増加させ、結果として予後の改善をもたらさないことが示されている<sup>43)</sup>。さらに、欧米諸国からの報告では、臍帯血移植を受けた小児ALL患

者において、急性GVHDは再発率の減少とNRMの増加に関連していることが示されている<sup>18)</sup>。我々のコホート全体では、同様の結果が得られたが、HLA一致度毎の多変量解析では、5/6 HLA一致臍帯血移植において、グレードII-IVの急性GVHDは良好なLFSと低い再発率に関連しており、NRMの増加は見られなかった。これまでの報告では、4/6 HLA一致臍帯血を移植されたALL患者は、 $\geq$  5/6 HLA一致臍帯血を移植された患者よりもNRMは高いが、再発率は低いことが示唆されている<sup>13)</sup>。対照的に、6/6 HLA一致臍帯血を移植された患者は、 $\leq$  5/6 HLA一致臍帯血を移植された患者と比較して、再発率が有意に高かった

<sup>18)</sup>。実際、我々の研究では、グレードII-IVの急性GVHDは、6/6 HLA一致臍帯血移植では再発率の低下とは関連しておらず、 $\leq$ 4/6 HLA一致臍帯血移植では良好な生存率とは関連していなかった。これらを考慮すると、グレードII-IVの急性GVHDは、5/6 HLA一致臍帯血移植を行われた小児において、NRMを悪化させることなく再発リスクを減少させる最適な免疫バランスを提供している可能性がある。

#### 4. 前処置の予後への影響

さらに、我々の研究では、6/6 HLA一致臍帯血移植を行われた小児において、TBIをベースとした骨髄破壊的前処置レジメンは、NRMを増加させることなく、再発率を低下させることに関連していることが明らかになった。TBIをベースと

した骨髄破壊的前処置レジメンは、小児 ALL の標準的な治療法である<sup>44)</sup>。HLA 一致血縁ドナーまたは HLA 一致非血縁ドナーから移植された成人 ALL 患者では、TBI をベースとした骨髄破壊的前処置レジメンは再発率は低いものの、NRM が高く、予後の改善には至っていない<sup>45)</sup>。小児は、成人よりも高強度前処置レジメンに寛容であることが確立されている。実際、臍帯血移植を受けた寛解期小児 ALL 患者では、TBI をベースとした骨髄破壊的前処置レジメンは、NRM を悪化させることなく、低い再発率と関連している<sup>18)</sup>。一方、いくつかの研究で、白内障、無精子症、卵巣機能障害、低身長、糖尿病、高血圧、晩期心血管系イベント、および二次性悪性腫瘍など、TBI ベースの前処置レジメンに関連した晩期合併症が報告されている<sup>46)</sup>。これらの知見は、寛解期小児 ALL に対する臍帯血移植では、HLA 一致臍帯血移植のみに TBI ベースの前処置レジメンが推奨される可能性があることを示している。ただし、卵巣機能に関しては TBI ベースの前処置レジメンの場合 10-14%で回復するが<sup>47)</sup>、BU ベースの前処置レジメンではほぼ障害される<sup>48)</sup>。また、移植時年齢 (>10 歳) が卵巣機能不全のリスク因子として報告されており<sup>49)</sup>、思春期以降の女性における前処置レジメンの選択では、卵巣機能障害に関する配慮が必要である。

また、本研究では、骨髄破壊的前処置を行った症例のみを対象として解析を行ったが、45 歳以上の成人寛解期 ALL において、強度減弱前処置によって再発率

が増加するものの NRM が低下し、骨髄破壊的前処置と同等の成績をもたらすことが示されている<sup>50)</sup>。小児 ALL における強度減弱前処置の報告は少ないが、TRUMP データを用いた後方視的解析において、骨髄破壊的前処置と同等の成績であったことが報告された<sup>51)</sup>。晩期合併症を考慮すると、強度減弱前処置の有用性が期待されるが、後方視的解析のため選択バイアスの影響が考えられ、結果の解釈は慎重に行う必要があり前方視的研究が望まれる。がん免疫療法が実臨床で行われるようになっており、微小残存病変陰性の深い寛解も達成可能であり、微小残存病変陰性であれば、強度減弱前処置が有用かもしれない。

## 5. Limitation

本研究は、小児 ALL を対象とした骨髄破壊的前処置レジメンを用いた臍帯血移植に関する研究としては最大規模のものであるが、その後方視的な性質には内在するいくつかの限界がある。したがって、本研究の結果は慎重に評価されるべきである。特に、予後に影響を与える可能性のある CNI の目標血中濃度や減量速度など、GVHD の予防戦略に関するデータが不足している。CSP と TAC は目標血中濃度をそれぞれ 500 ng/ml, 15 ng/ml に設定すると、GVHD 予防効果や副作用は同等であることが示されており<sup>52)</sup>、目標血中濃度の違いが結果に影響した可能性がある。さらに、予後に影響を及ぼす可能性のある HLA のアリルレベルでの一致度に関するデータは得られなかった。

また、臍帯血移植の手法や成績は2007年以前と以降で大きく異なるため、2007年以降の移植に限定したサブグループ解析が必要だが、その場合一部の結果が有意ではなくなっていた。2007年以降に6/6 HLA一致臍帯血で移植された患者 (n=61) では、TAC ベースのGVHD 予防は良好なOS とは関連しておらず (HR, 0.47; 95% CI, 0.13-1.66;  $P=0.240$ )、TBI ベースの前処置レジメンは再発率の低下とは関連していなかった (HR, 0.23; 95% CI, 0.03-1.68;  $P=0.148$ )。≤4/6 HLA一致臍帯血を移植された患者 (n=79) では、TAC ベースのGVHD 予防はわずかに良好なOS と関連していたが、統計学的に有意ではなかった (HR, 0.44 ; 95% CI, 0.18-1.07 ;  $P=0.070$ )。5/6 HLA一致臍帯血を移植した患者 (n=126) では、グレード II-IV の急性GVHD の良好なLFS (HR, 0.29 ; 95% CI, 0.12-0.70 ;  $P=0.006$ ) と低い再発率 (HR, 0.22 ; 95% CI, 0.08-0.61 ;  $P=0.003$ ) との関連は維持された。これらの結果の変化は、症例数の減少、特に2007年以降に6/6 または≤4/6 HLA一致臍帯血を移植されたレシピエントの症例数の減少によるものと思われた。そのため、本研究では症例数を保つために移植年を組み込んで多変量解析を行うことで対応した。

6/6 HLA一致臍帯血移植群において、若年者および*KMT2A* 遺伝子再構成を中心とした高リスク ALL が多く、予後因子への影響が懸念されるが、症例数の問題で年齢毎に分けて解析できなかったことも本研究の限界として挙げられる。

そのため、本研究では年齢を組み込んで多変量解析を行うことで対応した。

## ⑤ 結論

結論として、我々の結果は、骨髄破壊的前処置レジメンを用いた臍帯血移植後の寛解期小児 ALL において、HLA 一致度によって予後因子が異なることを示している (表 8)。6/6 および  $\leq 4/6$  HLA 一致臍帯血移植を受けた患者において、TAC ベースの GVHD 予防が CSP ベースの GVHD 予防よりも有効だった。5/6 HLA 一致臍帯血移植を受けた患者において、グレード II-IV の急性 GVHD は、NRM の悪化なく良好な LFS と低い再発率をもたらす独立した予後因子として同定された。臍帯血移植における前処置レジメンや GVHD 予防に与える HLA 一致度の影響を明らかにし、最適な移植方法を確立するために、HLA のアリルレベルの一致度をより詳細に解析した前向き研究が必要である。

表 8. 臍帯血移植を受けた小児 ALL における HLA 一致度毎の予後良好因子のまとめ

HLA disparity	LFS	OS	Relapse	NRM
6/6 matched	TAC*	TAC**	TBI*	
5/6 matched	Grade II-IV aGVHD**		Grade II-IV aGVHD**	
$\leq 4/6$ matched	TAC*	TAC**		

\* $0.05 \leq P < 0.1$ ; \*\* $P < 0.05$ ; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen; LFS, leukemia-free survival; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; TAC, tacrolimus; TBI, total body irradiation.

## 参考文献

- 1) Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018;60:4-12.
- 2) Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120:1165-74.
- 3) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
- 4) Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, Putti MC, Locatelli F, Barisone E, et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood.* 2014;123:1470-8.
- 5) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters 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.* 2005;366:635-42.
- 6) Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28:648-54.
- 7) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood.* 2001;97:2962-71.
- 8) Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:944-53.
- 9) Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Miller JS, Blazar BR, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood.* 2007;110:3064-70.
- 10) Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, Sanz J, Wagner JE, Renaud M, et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2009;27:256-63.
- 11) Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S, Wang Y, Schultz KR, Wall DA, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2014;371:1685-94.
- 12) Gutman JA, Leisenring W, Appelbaum FR, Woolfrey AE, Delaney C. Low relapse without excessive transplant-related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1122-9.
- 13) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute



- leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007;369:1947-54.
- 14) Barker JN, Fei M, Karanes C, Horwitz M, Devine S, Kindwall-Keller TL, et al. Results of a prospective multicentre myeloablative double-unit cord blood transplantation trial in adult patients with acute leukaemia and myelodysplasia. *Br J Haematol*. 2015;168:405-12.
  - 15) Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016;127:3450-7.
  - 16) Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2008;112:4318-27.
  - 17) Eapen M, Kurtzberg J, Zhang MJ, Hattersely G, Fei M, Mendizabal A, et al. Umbilical cord blood transplantation in children with acute leukemia: impact of conditioning on transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1714-21.
  - 18) Page KM, Labopin M, Ruggeri A, Michel G, Diaz de Heredia C, O'Brien T, et al. Factors associated with long-term risk of relapse after unrelated cord blood transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1350-8.
  - 19) Kawahara Y, Oh Y, Kato T, Zaha K, Morimoto A. Transient Marked Increase of  $\gamma\delta$  T Cells in WHIM Syndrome After Successful HSCT. *J Clin Immunol*. 2018;38:553-5.
  - 20) Kawahara Y, Wada S, Nijima H, Hayase T, Furukawa R, Ashizawa K, et al. Rhinocerebral Mucormycosis With Temporal Artery Thrombosis in an Adolescent Following HLA-haploidentical Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40:e461-3.
  - 21) Kawahara Y, Nijima H, Suzuki Y, Furukawa R, Morimoto A. Successful use of propranolol for congenital hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Int*. 2017;59:634-6.
  - 22) Kawahara Y, Morimoto A, Onoue A, Kashii Y, Fukushima N, Gunji Y. Persistent fever and weight loss due to an interleukin-6-producing adrenocortical oncocytoma in a girl--review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1107-10.
  - 23) Kawahara Y, Morimoto A, Hayase T, Kashii Y, Fukuda T, Momoi MY. Monitoring of anti-L-asparaginase antibody and L-asparaginase activity levels in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to native *Escherichia coli* L-asparaginase during desensitization courses. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:e91-3.
  - 24) Kawahara Y, Morimoto A, Masuzawa A, Ikeda T, Hayase T, Kashii Y, et al. Successful treatment with pulse cyclophosphamide of a steroid-refractory hepatic variant of liver acute graft-vs.-host disease in a child. *Pediatr Transplant*. 2012;16:E315-9.
  - 25) 川原勇太, 森本 哲, 増澤亜紀, 早瀬朋美, 中村幸恵, 柏井良文, 他. 自家末梢血幹細胞移植を施行した MYCN 高増幅・stage 1 神経芽腫の幼児例. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2012;49:104-8.

- 26) Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, et al. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP System. *Int J Hematol.* 2007;86:269-74.
- 27) Atsuta Y. Introduction of Transplant Registry Unified Management Program 2 (TRUMP2): scripts for TRUMP data analyses, part I (variables other than HLA-related data). *Int J Hematol.* 2016;103:3-10.
- 28) Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1628-33.
- 29) Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:367-9.
- 30) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18:295-304.
- 31) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-56.
- 32) Tomizawa D. Recent progress in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2015;57:811-9.
- 33) Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Strefford JC, Gibson BE, Kinsey SE, et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood.* 2007;109:2327-30.
- 34) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8.
- 35) Kato K, Yoshimi A, Ito E, Oki K, Hara J, Nagatoshi Y, et al. Cord blood transplantation from unrelated donors for children with acute lymphoblastic leukemia in Japan: the impact of methotrexate on clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1814-21.
- 36) Shigemura T, Sakashita K, Okura E, Morita D, Komori K, Kurata T, et al. Comparative analysis of graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus in combination with methylprednisolone or methotrexate after umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol.* 2020;111:702-10.
- 37) Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, et al. Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Transplantation.* 2007;84:316-22.
- 38) Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair

- comparison with tacrolimus alone. *Transplantation*. 2011;92:366-71.
- 39) Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, et al. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol*. 2017;105:92-9.
  - 40) Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013;98:814-22.
  - 41) Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31:1530-8.
  - 42) Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, Dreger P, Mohty M, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia*. 2014;28:2235-40.
  - 43) Kato M, Kurata M, Kanda J, Kato K, Tomizawa D, Kudo K, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:68-75.
  - 44) Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. 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*. 2003;32:543-8.
  - 45) Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, Wang HL, Aldoss I, de Lima M, et al. Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:726-33.
  - 46) Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*. 2011;1:e16.
  - 47) Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101:3373-85.
  - 48) Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3045-52.
  - 49) Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermynen C, et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertil Steril*. 2011;96:126-33.
  - 50) Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow

Transplantation. *Blood*. 2010;116:4439-43.

- 51) Kato K, Kato M, Hasegawa D, Kawasaki H, Ishida H, Okamoto Y, et al. Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125:1352-4.
- 52) Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, Tanaka M, Nakaseko C, Yokota A, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:103-9.