氏　　名	川原（かわはら）　勇太（ゆうた）
学 位 の 種 類	博士　(医学)
学 位 記 番 号	乙第　801 号
学位授与年月日	令和　3 年　2 月　16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教授　神　田　善　伸 (委　員) 教授　藤　原　慎 一 郎　　准教授　賀　古　真　一

論文内容の要旨

1　研究目的

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。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）が行われている。

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、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen, HLA）一致血縁者である。しかし、HLA 一致血縁ドナーがみ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。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、移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）の頻度が低い、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。また、小児の場合、体重当たりの細胞数が十分な臍帯血ドナーが容易に得られる。一方、生着が遅いため感染症のリスクが高く、非再発死亡率（non-relapse mortality, NRM）が高いことが問題となっている。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、予後因子に関する情報は不十分である。

これらのことから、本研究では小児 ALL における臍帯血移植の予後因子の同定を目的とした。

2　研究方法

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小児 ALL 475 例のデータを、日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会の全国レジストリーデータを使用して後方視的に解析した。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 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 ソフトウェアを用いて実施した。両側 P 値 ＜0.05 を有意と定義した。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。

3　研究成果

全患者コホートにおいて、臍帯血移植後の 5 年 LFS および OS は、それぞれ 61.1%および 67.7%であった。「移植時初回完全寛解」と 「2007 年以降の移植」が良好な生存率と関連しており、「グレード II-IV の急性 GVHD 」は再発率が低かったが生存率には影響しなかった。

HLA の一致度毎に解析したところ、6/6 および≦4/6 HLA 一致臍帯血移植では、「シクロスポリン（cyclosporine, CSP）を用いた GVHD 予防」よりも「タクロリムス（tacrolimus, TAC）を用いた GVHD 予防」で OS が高く、再発率および NRM が低いことが明らかになった。さらに、5/6 HLA 一致臍帯血移植では、「グレード II-IV の急性 GVHD」が、NRM の悪化なく良好な LFS および低い再発率と関連していた。さらに、6/6 HLA 一致臍帯血移植では、「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。

4　考察

本研究では、TAC ベースの GVHD 予防は、6/6 および≦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 の発症率は、TAC ベースの GVHD 予防群では、CSP ベースの GVHD 予防群と比較して低かった。NRM の発生率が低かったことも考慮すると、6/6 HLA 一致臍帯血移植後の TAC ベースの GVHD 予防の良好な OS 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。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 予防群における急性 GVHD の発症率は、CSP ベースの GVHD 予防群と差はなかった。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 予防は移植片対白血病（graft-versus-leukemia, 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。

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。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、≧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。対照的に、6/6 HLA 一致臍帯血を移植された患者は、≦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。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、≦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もたらしている可能性がある。

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。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。

論文審査の結果の要旨

日本造血細胞移植データセンターに登録されている小児(0～19 歳)急性リンパ性白血病(ALL)に対する骨髄破壊的臍帯血移植のデータを解析した研究であり、前処置法、GVHD 予防法、GVHD の発症、HLA 一致度、その他の因子が臍帯血移植後の臨床経過に与える影響について、後方視的に解析している。HLA 一致度による予後因子が異なることは新規の知見であり、今後の移植前処置および GVHD 予防を選択する上での重要な情報である。多変量解析などの統計学的手法を適切に用いて解析し、結果が公正に解釈されており、学位論文に相当する内容となっているが、以下の点について再考いただきたい。

・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、近年のデータでのサブグループ解析について考察を加えるべきである。
・表 1 で、より若年の症例で HLA 適合の unit を選択していることが示されている。若年で体重が軽い分、HLA 適合度の高い unit を選択しやすくなっているような印象を受ける。小児の場合、年代ごとで頻度の高い遺伝子異常が異なり、それが予後にも関わってくる。HLA 適合度ごとのサブ解析を行っているが、年齢や遺伝子異常の要素と HLA 適合度との交絡は気になる。症例数の問題で、年齢層を区切った上での HLA 適合度のサブ解析は行えなかった点について、limitation として追記してはどうか。
・シクロスポリンとタクロリムスの比較については目標血中濃度の影響が考えられることを加えていただきたい。
・GVHD 予防という移植前に医療者が規定する因子と、移植を行った結果として発症する GVHD(時間依存変数)を同一の多変量解析の中で扱うことは妥当か？
・全身放射線照射を用いない場合にも、ブスルファンによる性腺障害などの後遺障害が増強されることがあるため、コメントを加えていただきたい。
・フルダラビン＋メルファランなどの減弱毒性前処置との比較について考察を加えていただきた

い。

試問の結果の要旨

申請者は、日本造血細胞移植データセンターに登録されている小児(0～19 歳)急性リンパ性白血病(ALL)に対する骨髄破壊的臍帯血移植のデータを解析した研究について、論文の内容に沿って端的に的確に発表を行った。

審査員は以下のような点について質問した。

・移植年代や移植時年齢ついてのサブグループ解析が必要ではないか。
・GVHD 予防法としてシクロスポリンとタクロリムスの使い分けはどうしているか。また、血中濃度は適切に調整されているか
・骨髄非破壊的移植の現状はどうか
・TBI と非 TBI 前処置の晩期合併症の比較について。
・無再発死亡の死因は何によるか。
・小児の臍帯血移植後の免疫学的再構築は成人と違いはあるか。

これらの質問に対して、申請者は医学的根拠を提示し、あるいは、医学的根拠が不明の場合は臨床経験から考察し、的確に質問に回答した。審査委員による合議の結果、満場一致で学位授与に値する発表であると結論した。