

JSTCT monograph Vol.87

造血細胞移植 ガイドライン 臍帯血移植

2022年7月

一般社団法人日本造血·免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

目 次

略語	i	1
はじ	こめに	3
Ι.	UCBユニットの選択	3
II.	移植前処置	9
III.	GVHD予防 ·····	11
IV.	合併症と対処	
	1. 生着不全	13
	2. 免疫関連合併症	16
	3. 感染症	19
	4. その他	23
V.	成人疾患	
	1. 急性骨髄性白血病 (AML)	25
	2. 急性リンパ性白血病(ALL)	27
	3. 再生不良性貧血	28
	4. 高齢者	30
VI.	小児疾患	
	1. 原発性免疫不全症	31
	2. 先天代謝異常症	46
	3. 遺伝性骨髄不全症候群	48
参考	; 文献	50

略語

ALL: acute lymphoblastic leukemia

ALZ: alemtuzumab

AML: acute myeloid leukemia ATG: anti-thymocyte globulin

AUC: area under the curve

BMT-CTN: Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network

BM: bone marrow

BMT: bone marrow transplantation

BSI: bloodstream infection

Bu: busulfan

CFU-GM: colony-forming unit-granulocyte/macrophage

CGD: chronic granulomatous disease

CI: calcineurin inhibitor

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CR: complete remission

CS: corticosteroid

CSA: cyclosporine A

Cy: cyclophosphamide

DFS: disease-free survival

DSA: donor-specific anti-HLA antibody

EFS: event-free survival

ESID: European Society for Immunodeficiencies

EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation

Flu: fludarabine

GVHD: graft-versus-host disease

GVL: graft-versus-leukemia

HCT: hematopoietic cell transplantation

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis

FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

HIGM: hyper IgM syndrome

HR: hazard ratio

IEI: inborn errors of immunity LFS: leukemia-free survival

JSTCT monograph Vol.87

MAC: myeloablative conditioning

Mel: melphalan

MDS: myelodysplastic syndrome MFI: mean fluorescence intensity

MMF: mycophenolate mofetil

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MTX: methotrexate

NBS: newborn screening

NMDP: National Marrow Donor Program

NRM: non-relapse mortality

OS: overall survival

PBSC: peripheral blood stem cell

PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation

PFS: progression-free survival

PID: primary immunodeficiency disease

PIDTC: Primary Immune Deficiency Treatment Consortium

PTCy: post-transplant cyclophosphamide

RCT: randomized controlled trial

RIC: reduced-intensity conditioning

RR: relative risk

SCID: severe combined immunodeficiency

SCN: severe congenital neutropenia

Tac: tacrolimus

TBI: total body irradiation

TNC: total nucleated cell count

Treo: treosulfan

TRM: treatment-related mortality

TRUMP: Transplant Registry Unified Management Program

UCB: umbilical cord blood

UCBT: umbilical cord blood transplantation

WAS: Wiskott-Aldrich syndrome

XHIGM: X-linked hyper IgM syndrome

XLP: X-linked lymphoproliferative syndrome

XLT: X-linked thrombocytopenia

はじめに

臍帯血移植 (umbilical cord blood transplantation, UCBT) が始まって30年が経過し、造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT) の主要な幹細胞源として頻繁に使用されているが、国内・海 外含め、それぞれのグループごとに独自の方法論で実施されているのが現状である。主に海外グルー プによりUCBTのガイドライン論文が執筆されているものの1-30、UCBT全体を網羅的にかつ十分詳細 に記述したものはない。海外では移植後大量シクロホスファミド (post-transplant cyclophosphamide, PTCy) を graft-versus-host disease (GVHD) 予防法とした血縁 HLA 半合致ドナーからの移植件数の 増加に伴いUCBTの実施件数は低下傾向にあるが4)、米国BMT-CTNにおいて実施されたdouble UCBTとPTCyを用いた血縁HLA半合致骨髄移植の第三相randomized controlled trial (RCT) では副 次エンドポイントであるoverall survival (OS) はdouble UCBT が劣ったものの、主要エンドポイン トである2年progression-free survival (PFS) は有意差が出なかった4。日本国内ではUCBT実施件 数は年間1300件を超え、血縁ドナー、骨髄バンクドナーを超えて最も多く実施され(Hematopoietic Cell Transplantation in Japan. Annual Report of Nationwide Survey 2019. The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation/The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation), 全体のUCBTの年間実施件数の約1/2、累積実施総数の1/3以上が日本で実施されている5) (https:// www.bs.jrc.or.jp/bmdc/cordblooddonor/m3 04 statistics.html)。海外からの報告は、患者背景、臍帯血 (umbilical cord blood, UCB) 選択の方法、移植前後のプラクティスなど日本の実情と一致しない部分 が多く、国内からの報告との不一致が数多く認められる。国内で非血縁UCBTが始まって20年を超 え、ここまでのUCBTの方法や成績に関する報告を集約し、国内初となるガイドラインを作成するこ とで、UCBTの安全性向上、成績向上、および臨床研究の推進に寄与することを目的とする。

I. UCBユニットの選択

《総論》

他のドナーソースと比べて生着不全が高頻度であるUCBTでは、体重当たりの十分な総有核細胞数 (total nucleated cell, TNC) $^{1,3,6-8)}$ と CD34 $^{+}$ 細胞数 $^{9-13)}$ を確保することが最も重要とされている。欧米と日本とでは推奨される TNC、CD34 $^{+}$ 細胞数に隔たりがあり $^{2)}$ 、日本における基準が低いが、生着不全を含む移植成績が劣る傾向は認められていない $^{14,15)}$ 。骨髄移植 (bone marrow transplantation, BMT) や末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) 時優先される HLA 一致度は、日本では HLA $^{-}$ A、 $^{-}$ B、 $^{-}$ DR $^{-}$ DR $^{-}$ DR $^{-}$ 06 $^{-}$ 20 $^{-}$ 21 $^{-}$ 10 $^{-}$ 25 $^{-}$ 37 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 31 $^{-}$ 31 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 37 $^{-}$ 36 $^{-}$ 37 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 31 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 37 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 31 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 37 $^{-}$ 38 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 37 $^{-}$ 38 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 31 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 38 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 30 $^{-}$ 31 $^{-}$ 31 $^{-}$ 31 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 32 $^{-}$ 33 $^{-}$ 33 $^{-}$ 34 $^{-}$ 35 $^{-}$ 35 $^{-}$ 36 $^{-}$ 36 $^{-}$ 39 $^{-}$ 39 $^{-}$ 30

CQ1:TNCとCD34⁺細胞数どちらを優先して選択すべきか?

《推奨》

TNC \geq 2 × 10⁷ /kgの中からCD34⁺細胞数が多いものを選択するのが望ましい。TNC<2 × 10⁷ /kgでCD34⁺細胞数が多いものとTNC \geq 2 × 10⁷ /kgでCD34⁺細胞数が少ないものとは十分な比較データが乏しく不明である。

《解説》

New York Blood Center からの UCBT 562 名の解析で、TNC が好中球生着、治療関連死亡 (TRM) と有意に相関することが報告された 6)。その後 Barker ら 7) は同じく New York Blood Center からの single UCBT 1,061 名の解析で、TNC が好中球・血小板の回復に有意に影響することを示した。HLA が2座不一致 (4/6) の場合、TNC が 5.0×10^7 /kg 以上あれば HLA 1座不一致・TNC $2.5-4.9 \times 10^7$ /kg の対照群と TRM は有意差なく、HLA 不一致の不利な点は TNC を増やすことで代償できることを示した。NMDP/CIBMTR からのガイドラインでは、TNC の最低量として single UCBT では 2.5×10^7 /kg、double UCBT では 1.5×10^7 /kg を推奨している 2.5×10^7 /kg の UCB ユニットが選ばれる傾向にある1.3.8。

一方近年はCD34⁺細胞数がより良いユニットを選ぶ指標として優れていることが報告されている。 ミネソタ大学のグループはCD34⁺細胞数<1.7×10⁵ /kgだと生着が有意に不良で、非再発死亡(nonrelapse mortality, NRM) が増加し、生存率も低下すると報告した。TNC は好中球回復に有意な因子と ならなかった $(P=0.06)^{9}$ 。 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループは、double UCBTで優位ユニットのviable な CD34 細胞数が生着までの期間と生着達成に最も重要であること を示した¹⁰⁾。NMDP/CIBMTRからのガイドラインでは、single UCBTでは≥1.5 × 10⁵ /kg、double UCBTではそれぞれ $\geq 1.0 \times 10^5 \text{ /kg}$ がCD34⁺細胞数の最低量として推奨されている 20 。国内からは、 東海さい帯血バンクのユニットを用いたUCBT 146例の解析で、CD34⁺細胞数は生着へ有意に影響 することが示されたが、急性/慢性GVHD、relapse、TRM、relapse-free survival、OSとは関連しな かった¹¹⁾。東京大学医科学研究所附属病院単施設から、CD34⁺細胞数が生着と広汎型慢性GVHDに 影響すると報告された。一方、OS、TRM、relapseとは関連しなかった¹²⁾。移植登録一元管理プログ ラム (TRUMP) データを用いた Nakasone ら 13) の解析によると、TNC<2.5 × 10⁷ /kg では CD34⁺細胞数 がTNCより生着に有意に影響するため、TNC $< 2.5 \times 10^7 / \text{kg}$ のユニットから選ぶ場合はCD34 $^+$ 細胞 数を優先して選択すべきとしている。この研究でも急性GVHD、OS、NRMでの有意差は認めなかっ た。すなわち、国内からの報告では、CD34⁺細胞数は生着に有意に影響するが、合併症、生存への影 響は限定的となっている。また、これらはTNC≥2×10⁷ /kgのユニットを用いたUCBTが大多数を占 めた集団での解析であり、TNC<2 \times 10 7 /kg のユニットでの CD34 $^+$ 細胞数の意義は不明である。

このように国内でのTNC、CD34⁺細胞数の必要量は、欧米よりも少ない傾向がある。この違いの説明は現時点では困難だが、CD34⁺細胞数の測定方法が標準化されていないこと^{3,10,24-26)}、人種によってUCB中のTNC他の細胞比率が異なること^{27,28)}などが報告されている。

CQ2:HLAはどこまでの一致・不一致が妥当か?

《推奨》

HLA-A、-B、-C、-DRB1のアレルレベルでの一致度を用いることが血清学的一致度よりも推奨される。小児ではアレルレベルで5/8以上、成人では6/8以上の一致が生存率を改善する傾向があるが、8/8一致で再発率が上昇する可能性が示唆されており、診断名、疾患リスク等によって結果が異なる可能性がある。

《解説》

日本では、HLA-A、-B、-C、-DRB1の4座について8種類のアレルがタイピングされ、抗原レベルでHLA-A、-B、-DRのうち2抗原不一致まで許容されている $^{16,17)}$ 。一方欧米では、同じく2座不一致まで許容されるが、-A, -Bが抗原レベル,-DRB1がアレルレベルでの実施が標準的である $^{1-3)}$ 。Barker $5^{7)}$ はNew York Blood Center を介して行われた single UCBT 1,061例のHLA-A、-B、-DRB1(-A、-Bは抗原レベル、-DRB1はアレルレベル)適合度と3年TRMとの相関を解析した。それによると多変量解析で、不一致0の場合、好中球・血小板回復が有意に良好で、grade III-IVの急

性 GVHD の頻度が少ないこと、2座以上の不一致の場合血小板回復が有意に不良で、grade III-IVの 急性 GVHD が有意に増加し、3座不一致の場合は慢性 GVHD も有意に増加すると報告した。Eapen ら 19 はさらに HLA-C のタイピング結果を追加して CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) のデータを解析し、intermediate resolution で typing された C の不一致が TRM リスクと有意に関連することを報告した。これらは小児患者が多くを占める集団での解析結果であった [年齢中央値が前者で9.3歳(範囲 2 か月 -64歳)、後者で 10歳(同 <1-62歳)]。

国内から、Atsuta ら 16 は欧米と同様にHLA-A、-B が抗原レベル、-DRB1 がアレルレベルを用いて single UCBT の小児 (\leq 15歳) 498名、成人 (\geq 16歳) 1,880名を解析した。小児では 4 (6一致群は 6 (6一 致群と比べて全死亡率 [relative risk (RR) = 1 .61, 1

これらはHLA-A、-Bが抗原レベルでの解析であったが、Köglerら 23)はアレルレベルの一致度についてDüsseldorf臍帯血バンクからUCBユニットが提供された症例122例で解析し、HLA不一致数とgrade II-IV急性GVHD、2年生存との間に有意な相関は認められなかったと報告した。一方米国の多施設共同研究グループCOBLTによるsingle UCBT191例の解析ではHLA-A、-B、-DRB1アレル一致度が< 5 6の場合 grade II-IVとIII-IVの急性GVHDが増加すると報告された 20 0。さらにEapenら 21 1によるCIBMTR、Eurocord、EBMT共同での1,568例のsingle UCBTデータの後方視的解析がなされたが、これによると、HLAの 8 8アレルー致群でTRMが 9 8%であるのに対して、 5 7アレル不一致群では 41 86とアレル不一致度が増加する程 TRMが増加することを示し、この効果が細胞数や患者年齢と独立していることを示した。このようにHLAのアレルレベルの一致度が高い程成績が良い報告と 21 1、関係ないとする報告 23 20、不一致度が高い方が成績は良いとする報告 29 9がある。double UCBTでもHLA一致度がTRMと関連するとの報告 30 20 と関係ないとする報告 29 9がある。NMDP/CIBMTRからのガイドラインでは、現時点で少なくとも 8 8座 (HLA-A、-B、-C、-DRB1)のhigh-resolution typing が望ましく、その場合は 2 48が、HLA-A、-Bが抗原型・-DRB1がアレル型の場合は 24 6の一致度が望ましいとしている 20 20。

国内からはYokoyamaら²²⁾により、TRUMPデータを用いて初回移植でcalcineurin inhibitor (CI) ± methorexate (MTX) かmycophenolate mofetil (MMF) によるGVHD予防を使用したacute myeloid leukemia (AML)、acute lymphoblastic leukemia (ALL)、myelodysplastic syndrome (MDS) を対象に、HLA一致度の移植成績への影響が解析された。従来のHLA-A、-Bが抗原型、-DRB1がアレル型でのタイピングの場合は、小児(16歳未満)では5/6群と比べて3-2/6群で有意にoverall survival (OS) が低下したが、成人(16歳以上)ではHLA一致度はOSに影響はなかった。一方8座のアレルレベルでの検討では、小児では4アレル以上、成人でも5アレル以上の不一致があると有意にOSが低下すること、grade III-IVの急性 GVHD は小児で0-1アレル不一致、成人で0アレル不一致の場合頻度が低下すること、再発は成人の8/8アレル一致で増加すること、好中球・血小板生着率は成人で3アレル以上不一致で低下することを報告した。以上から、従来の血清型HLA-A、-B、アレル型の-DRB1による不一致度よりもHLA-A、-B、-C、-DRB1のアレル一致度が有意に成績に影響すると報告した。

報告によって結論が異なる理由として、患者背景 (年齢、診断名) やUCBT の方法の違い [前処置法、GVHD予防法、抗胸腺グロブリン (ATG) の有無、UCBユニット細胞数、single かdouble UCBT か、抗HLA 抗体の有無等] を反映していると考えられる。HLA ハプロタイプの一致・不一致も、移植成績に影響しうることが報告されている $^{32)}$ 。 Yanada ら $^{33)}$ による成人 (≥ 16 歳) の第一・第二寛解期 (CR1, CR2) の AML での検討では、抗原レベル・アレルレベル共に HLA 一致度は生存率に影響しないと報告され、対象疾患によっても HLA 不一致の影響が異なる可能性があり、より均一な集団での多数例による解析が必要である。また、小児患者で成人よりも HLA 不一致の移植成績への影響が強くでる理由ははっきりしないが、細胞数が成人と比べて多いこと、診断名 [graft-versus-leukemia (GVL) 効果が高いとされる myeloid 系疾患が成人で多く、小児では lymphoid 系疾患が多いこと] や病

期の違い(成人で進行期が多い)などの影響が推測されている 16 。2018年に抗HLA抗体測定が保険収載される以前は、測定されずに移植されたケースも多く、HLA一致度毎の移植成績に影響した可能性がある。この点については後述する(II. UCBユニットの選択 CQ8参照)。

CQ3: KIR-ligand 一致・不一致の影響はあるか?

《推奨》

KIR-ligandの一致不一致のUCBT成績への影響は一定せず、不明である。

《解説》

KIR-ligand不一致の影響は、Eurocordからの報告によると、81%でATGが使用された急性白血病 (acute leukemia, AL) に対するUCBTで、KIR-ligand不一致ドナーはrelapse incidenceが低下し、leukemia-free survival (LFS)・OSが向上すると報告されている³⁴⁾。ミネソタ大学からは single UCBT、double UCBTでの解析でKIR-ligand不一致は強度減弱移植前処置 (reduced-intensity conditioning, RIC) の場合 grade III-IV急性GVHDが増加し、TRMが増加すると報告した³⁵⁾。EBMT・CIBMTRが合同で、アレルレベルのHLAタイピングを用いて骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) による single UCBT 461名を解析した。それによると、KIR-ligand 一致度によってNRM、relapse、overall mortalityに有意差は認めなかった³⁶⁾。JSTCTのHLA working groupは、AML、ALLの寛解期 643 例でATG非使用例を解析し (HLA-C、Bw4 or A3/A11の発現の有無をDNAタイピングで決定)、KIR ligand不一致群と一致群とでGVH方向の不一致はOS・disease-free survival (DFS)・relapse rate・NRM・急性GVHDの頻度に変化なかったが、HVG方向の不一致でALL患者の生着率が低下 [hazard ratio (HR) 0.66, 95%信頼区間 0.47-0.91, P = 0.013] したと報告した³⁷⁾。移植方法、ATG使用の有無によって、結果が異なった可能性が推測されるが、報告者によって結論はまちまちで、現時点でKIR-ligand不一致の再発抑止、生存率改善に対する影響は不明である。

CQ4:TNC/CD34[†]細胞数とHLA一致度のどちらを優先すべきか?

《推奨》

悪性疾患では、TNC/CD34⁺細胞数が十分(TNC≥2.0-2.5 × 10⁷ /kg、CD34⁺細胞≥0.8 × 10⁵ /kg) あるユニットをHLA一致度よりも優先して選択することを推奨する。

《解説》

New York Blood Center からの single UCBT 1,061名の解析によると、TNCとHLA一致度 (HLA-A、-B は抗原型、-DRB1 はアレル型)について、HLA 1座不一致・TNC 2.5-4.9 × 10^7 /kg の対照群と比べてHLA一致群はTNC に関わらず有意にTRM が低かった (RR = 0.4, P = .019)。 TNC $\geq 5.0 \times 10^7$ /kg・HLA 1-2不一致群は同等 (RR = 0.8, P = .391)、TNC 2.5-4.9 × 10^7 /kg・HLA 1-2不一致群は TRM が有意に高くなり (RR = 1.5, P = .014)、HLA 1-2不一致・TNC<2.5 × 10^7 /kg群やHLA 3不一致群は更に低下した 70 。不一致数が0の場合細胞数に関係なくTRM が低く生存率が高いことは、HLA一致度が細胞数より優先されるべきであることを示唆している。一方、本研究ではHLA不一致数0群で、TNC< 1.5×10^7 /kgは5例しか含まれず、TNCがどこまで少なくて当てはまるかについては不明である。また、HLA 1-2不一致でもTNCの高いユニット ($\geq 5.0 \times 10^7$ /kg)で克服できるが、TNC< 2.5×10^7 /kg の場合、HLA 1不一致群は2不一致群と比べてTRM は有意差がなく、細胞数低値の場合 HLA一致度で代償することにも限界があることが示唆されている。

一方、Yokoyamaら²²⁾は、TRUMPデータを用いてHLA-A、-B、-C、-DRB1のアレルレベルでの

一致度の移植成績への影響について検討した。成人 (\geq 16歳) でHLA アレル不一致数と TNC、CD34⁺ 細胞数とを組み合わせて解析したところ、TNC が多い群 (\geq 2.5 × 10⁷ /kg) やCD34⁺細胞数が多い群 (\geq 0.8 × 10⁵ /kg) で6/8 一致群と比べて 8/8 一致群と 3-0/8 一致群は OS が有意に低下した。一方 TNC・CD34⁺細胞数低値群 (それぞれ< \geq 2.5 × 10⁷ /kg、< 0.8 × 10⁵ /kg)では HLA 不一致数による OS への影響は認められなかった。成人では、HLA 8/8 一致群で有意に再発が多かった。このように、欧米と異なり、国内のデータからは HLA 不一致度の移植後成績に与える影響は限定的である。

CQ5: CFU-GMの値の意義は?

《推奨》

定まっていない。UCB選択にはTNC、CD34⁺細胞数を優先するべきである。

《解説》

Migliaccio ら $^{38)}$ は凍結前の colony-forming cell 数が TNC 数よりも好中球・血小板回復と相関することを報告した。別のグループは、解凍後の CFU-GM 数が好中球・血小板回復 $^{39)}$ 、OS・event-free survival (EFS) $^{40,41)}$ に有意に影響する因子であったと報告した。Kudo ら $^{42)}$ は、凍結前・解凍後の臍帯血バンクでの値と、自施設で輸注直前の TNC と CD34 $^{+}$ 細胞数は良好に相関するが、CFU-GM 値は相関係数が凍結前 (r=0.560)、発送時 (r=0.606) と比べて不良であると報告した。国内でも海外でもTNC や CD34 $^{+}$ 細胞数で示される CFU-GM の最少数の基準は示されておらず 30 、現時点で UCB ユニット選択時の指標としての意義は限定的である。最近関東甲信越さい帯血バンクの UCB ユニットを用いた 16 歳以上の UCBT 1

なお、国内の臍帯血バンクで現在公開中のUCBについて、CD34⁺細胞とCFU-GMの比は平均3.68 (標準偏差 1.168)、平均値 \pm 2SDを外れるUCBユニットは3.4%であった(日本赤十字社血液事業本部 高梨美乃子氏 私信)。CD34⁺細胞数でUCBユニットを選択する際には、CFU-GM値を参照し、前述の平均値から大きく外れないことを確認することは有用と考えられる。

CQ6:ABO血液型の一致度の意義は?

《推奨》

ABO不一致がUCBT後の臨床的転帰に与える影響は不明である。

《解説》

Eurocord に登録された小児AML患者95名の解析で、OS、DFSの低下にmajor ABO不一致であることが多変量解析で有意な因子であったと報告された 44 。一方Eurocordの成人血液悪性腫瘍171名への骨髄破壊的移植によるsingle UCBTの解析では、major ABO不一致群ではDFSが低下すると報告された 45 。カロリンスカ大学単施設からの報告では、major ABO不一致群は多変量解析で急性GVHDが増加すると報告しているが、全体で50名、major ABO不一致群が23名と少数例での解析であった 46 。ミネソタ大学は503名のsingle・double UCBTを解析し、ABO不一致と急性GVHD、慢性GVHD、生存率との関連は認めなかったと報告した 47 。ミネソタ大学は非悪性疾患患者270名について解析し、ABO不一致が生存率、生着率、急性GVHD、慢性GVHD、好中球・血小板生着までの

日数、赤血球輸血量、ドナーキメリズムに影響しないことを報告した 48)。スペインのLa Fe大学病院 318名の single UCBT 患者の解析では major ABO不一致は赤血球・血小板輸血量に影響しなかった 49)。 このように、ABO不一致が UCBT 後の臨床的転帰に与える影響は今のところ明らかではなく、UCB ユニット選択時に考慮する優先度は低い。

CQ7:性別不一致の意義は?

《推奨》

ドナーとレシピエント間の性別不一致がUCBT後の臨床的転帰に与える影響は不明である。

《解説》

Konuma 6^{50} は、自施設のMAC による single UCBT後患者 191名について検討し、女性患者に女性ドナーからのUCBT を reference とした多変量解析で、男性患者に女性ドナーからの移植の場合、統計学的に有意に慢性 GVHD の頻度が高いことを報告した (HR 2.97, P=0.02)。また、女性患者に男性ドナーからの移植で血小板生着率が低かった (HR 0.56, P=0.02)。死亡率は何れも有意差なく、生存へのインパクトは認められなかった。一方 EBMT から 552名の成人 AML に対する UCBT の報告によると、男性患者に女性ドナーからの移植で他の組み合わせの移植と比べて LFS (29.9% vs 40.7%, P=0.01) と OS (33% vs 45%, P=0.008) は有意に低く、grade II-IV の急性 GVHD (33% vs 25%, P=0.08) と NRM (41% vs 33%, P=0.06) が高い傾向にあること、TNC と HLA 情報が揃っていた 363名での多変量解析でも LFS が有意に劣り (HR 1.4, P=0.04)、grade III-IV の急性 GVHD と NRM が高い傾向にある (共に P=0.06) とされた P=0.060 とされた P=0.060 とされた P=0.060 とされた P=0.060 とされた P=0.060 とされた P=0.060 となれた P=0.060 とな

CO8: 抗HLA抗体陽性者でのUCBユニット選択で留意すべき点は?

《推奨》

抗HLA抗体陽性でも、CBユニットに対するDSAではないことの確認が必要である。HLA-Cや、タイピングされていないクラスII抗原(HLA-DQ、-DPなど)へのDSAの有無も考慮することが望ましい。

《解説》

後述 (V. 合併症と対処 1. 生着不全 CQ1) のように、DSA 陽性ユニットを使用した場合生着不全率が高いため、使用を避けることが推奨される。DSA でない抗HLA抗体が陽性の場合は、生着達成率は抗HLA抗体陰性群と比べて遜色ないとの報告 61 と、やや劣る 62,63 可能性が報告されているが、HLA-Cや、タイピングされていないクラス II 抗原 (HLA-DP、-DQ など) へのDSA 保有者の場合も生着率が低下すると報告されており 64 、使用予定のUCB での該当抗原のタイピング等を実施して、DSA でないことを確認することが望まれる。

適切な他のドナーやUCBユニットが見つからず、DSA陽性ユニットを使用する場合、抗体吸着カラムやドナーHLA一致血小板の輸注、免疫グロブリン大量療法、血漿交換、ボルテゾミブやリツキシマブなどによる抗体価減弱が試みられている^{65,66)}が、何れも標準化されておらず、国内の保険未収載であり、生着を担保するものとは言えない。

Ⅱ. 移植前処置

《総論》

UCBTの最大の懸念点は生着不全であり、免疫学的な拒絶を減らすことを目的に全身放射線照射 (TBI) レジメンが幅広く用いられてきた背景がある。本邦のTRUMP データを用いた後方視的解析では、TBI レジメンにおいて、Non-TBI レジメンと比して良好な好中球生着率がみられている 67 。他のドナーで汎用されている Non-TBI レジメンを用いたUCBT において、高い生着不全率が報告されており $^{68-70}$ 、Non-TBI レジメンの選択は慎重である必要がある。一方、近年はNon-TBI レジメンに改良を加えることでTBI レジメンと同等の生着率が報告されている $^{71-77}$ 。また他のドナーにおいて標準的とされている cyclophosphamide (Cy) /TBI を用いたUCBT の生着率は満足できるものでなく、Cy/TBI にフルダラビン (Flu) やシタラビン (Ara-C) を併用するなど 1,78 、TBI レジメンの改良も進んでいる。高齢者に対する UCBT 前処置としては、Flu + Cy 50 mg/kg + TBI 2 Gy (Flu/Cy/TBI) と Flu + melphalan (Mel) 80 mg/m² + TBI 4 Gy (Flu/Mel/TBI) が国内外で広く用いられ、比較的安定した成績が得られている $^{79-81}$ 。一方で腫瘍量が多い疾患においては移植後の再発が大きな課題であり、高齢者においても毒性を軽減した MAC の開発が進んでいる。

これまでに、UCBTにおける前処置を比較した大規模前向き試験は存在せず、高いエビデンスレベルを有する至適前処置は確立していない。移植成績は前処置のみならず、患者年齢や併存症、原疾患やその病期、GVHD予防法など、極めて多彩な因子の影響を受けるため、すべての患者さんに対する最適な前処置の確立はもとより困難と思われる。しかしながらこれまでの後方視的研究や前向き研究の蓄積により、各前処置の特性が明らかになってきた。それら各前処置の特性と様々な患者背景を総合的に判断し、各患者に対して至適な前処置を選択することが重要である。

CO1: UCBT の前処置において全身放射線照射 (TBI) は必須か。

《推奨》

本邦のTRUMPデータを用いた後方視的解析では、TBIレジメンにおいて、Non-TBIレジメンと 比して良好な好中球生着率がみられている。従来のNon-TBIレジメンを用いたUCBTにおいて、高 い生着不全率が報告されており、Non-TBIレジメンの選択は慎重である必要がある。一方、近年は Non-TBIレジメンに改良を加えることでTBIレジメンと同等の生着率が報告されており、生着のみ ならず長期予後への影響含めて多数例での検証が必要である。

《解説》

TBIは、ブスルファン (Bu) やCy などのアルキル化剤と並ぶ、代表的な移植前処置の一部である。近年、静注ブスルファン (ivBu) が臨床導入され、内服 Bu と比して体内薬物動態が安定化し、多くの症例で有効かつ安全に投与することが可能になった。HLA一致血縁者間移植および非血縁者間移植においてivBu と TBI レジメンを比較した大規模臨床研究では、ivBu レジメンの非劣性および優越性が示されており 82,83 、TBI を用いないivBu レジメンが、骨髄系腫瘍に対する同種移植において幅広く用いられるようになっている。一方、UCBT において、TBI レジメンと Non-TBI レジメンを比較した大規模前向き試験は存在せず、高いエビデンスレベルを有する至適前処置は確立していない。UCBT の最大の懸念点は生着不全であり、免疫学的な拒絶を減らすことを目的に、TBI レジメンが幅広く用いられてきた背景がある。本邦において 2006年から 2013 年に行われた成人 UCBT 1,464例の後方視的解析では、TBI 群で有意に高い好中球生着率が観察され [High-TBI MAC: 78%, Low-TBI MAC: 83%, Low-TBI RIC: 76% vs Non-TBI MAC: 65%, Non-TBI RIC: 68% (P < 0.001)]、多変量解析においても有意な因子として抽出されている。特にHLA不一致例 (<4/6 アレルー致) やHLA抗体を有する例において、TBI の生着促進効果がみられている 67 。Non-TBI レジメンとして、UCBT 以外の移植

において汎用されている、Flu/Bu4 (ivBu 12.8 mg/kg) やBu/Cy, Flu/Mel, Flu/Bu2を用いたUCBTにおいて高い生着不全率が報告されており $^{67-701}$ 、Non-TBI レジメンの選択は慎重である必要がある。一方で、近年は従来のNon-TBI レジメンに改良を加えることで良好な生着が得られることが示されている。国内からはFlu/Bu4 に低用量TBI (4 Gy) やMel (80mg/m^2)を追加した報告 71,72 、海外においてはFlu/Bu3にthiotepaとATG, Flu/Bu4にtotal lymphoid irradiation, Bu + CyにFlu, Flu + MelにATGを追加した研究などが散見され $^{73-77}$ 、TBI レジメンと同等の生着率が報告されている。また標準的とされているCy/TBI を用いたUCBT の生着率は満足できるものでなく、Cy/TBI にFluやAra-Cを併用するなど 1,78 、TBI レジメンの改良も進んでいる。いずれも前処置の免疫抑制強化による生着促進の試みであるが、長期予後への影響や適切な患者選択基準などを明らかにするため、今後の更なる検証が必要である。

CO2: 高齢者に対する UCBT において至適な前処置は何か

《推奨》

Flu + Cy 50 mg/kg + TBI 2 Gy (Flu/Cy/TBI) と Flu + Mel 80 mg/m² + TBI 4 Gy (Flu/Mel/TBI) が国内外で広く用いられ、比較的安定した成績が得られている。腫瘍量が多い疾患においては移植後の再発が課題であり、高齢者においても毒性を軽減したMACの開発が進んでいる。各前処置の特性と患者背景を総合的に判断し、前処置を選択することが重要である。

《解説》

RICの発展により、それまで移植が困難であった高齢者や臓器障害を有する患者でも同種移植が 可能となった。UCBTにおいても、RICを用いたUCBT (RIC-UCBT)の開発が進み、国内外で広く 普及した。代表的な前処置はFlu + Cy 50 mg/kg + TBI 2 Gy (Flu/Cy/TBI) と Flu + Mel 80 mg/m² + TBI 4 Gy (Flu/Mel/TBI)となる。Minnesota大学のBakerら791は、43例[年齢中央値: 49.5歳(範囲 22-65 歳)] の成人血液疾患に対する、Flu/Cy/TBIもしくはFlu + Bu 8 mg/kg + TBI 2 Gy (Flu/Bu8/TBI) を前 処置に用いたRIC-UCBTの後方視的な比較研究を報告した。Flu/Bu8/TBI群での好中球生着率は76% (中央値:26日)、Flu/Cy/TBI群では94%(中央値:9.5日)であり、Flu/Cy/TBI群の生着における優 位性を示し、Flu/Cy/TBIレジメンは、特に海外においてRIC-UCBTの標準的な前処置として広く用 いられるようになった。一方でFlu/Cy/TBIを用いたUCBTでは、顆粒球系の混合キメリズムや自己 造血回復が比較的高率にみられており、真のドナー生着に関する解釈に問題を残した。化学療法歴が 少ない患者においては高い拒絶率がみられており、ATG投与で生着率が改善することが報告されてい る⁸⁴⁾。なお、Flu/Cy/TBIレジメンに関する報告の大部分は、海外におけるDouble CBT施行時の結果で あり、国内の実情と異なる点に注意したい。また腫瘍量が多い疾患に対しては移植後再発の懸念が残 り、Barkerら⁸⁵⁾は、従来のFlu/Cy/TBIにthiotepa 10 mg/kgを追加、TBIを2 Gyから4 Gyへ増量した intermediate intensity レジメンを用いて double UCBT を施行し [n=90, 年齢中央値: 47歳(21-63歳)]、 好中球生着率は99%、移植後3年のNRMは15%、再発率9%、全生存率82%と良好な成績を報告し ている。国内では虎の門病院が、Flu/Mel/TBIを用いたRIC-UCBTの成績を報告している^{80,81)}。Flu/ Mel/TBIにおいては、顆粒球系・リンパ球系共に移植後早期から完全ドナー型キメリズムが得られ、 純粋な拒絶や自己造血回復はほとんどみられていない。再生不良性貧血や骨髄線維症といった生着 不全の高リスク群に対しても、良好な生着がみられており^{86,87)}、確実な生着担保はFlu/Mel/TBIの大 きな利点と思われる。一方で、消化管毒性を起因とした敗血症や重症の同種免疫反応を原因とする NRM が問題であり、過剰な同種免疫反応を制御するため MMF 追加による GVHD 予防法の強化が、 生着率向上と非再発死亡減少に寄与することが報告されている88)。

RIC-UCBTにおける前処置を比較した研究は限られる。本邦において2007年から2017年にリンパ系腫瘍に対してRIC-UCBTを受けた成人779例の後方視的解析では、急性リンパ性白血病(ALL)に

おいてはFlu/Cy/TBI, Flu/Mel/TBI, Flu/Bu-basedの3群において生存率に有意な差はなかった 89 。悪性リンパ腫においてはFlu/Bu-based群において高いNRMに伴う生存率低下がみられ、Flu/Cy/TBIとFlu/Mel/TBIの妥当性が示された。AMLを主対象としたCIBMTRからの後方視的解析では、Flu/Cy/TBIにおいて、他の前処置(Flu/Mel \pm ATG, Flu/Bu \pm ATG など)と比して、低いNRMに伴う高い生存率が報告されている 90 。一方で、Flu/Cy/TBIを用いたBrunsteinら 84 の報告では、約60%の患者がCR1-CR2期もしくは部分寛解期と比較的病状が安定している患者を対象としているが、3年再発率は31%と比較的高く、移植後再発に課題を残した。

近年は、高齢層においても毒性を高めることなく抗腫瘍効果を強化する前処置の開発が進んでい る。Flu/ivBu4 は毒性を軽減したMACとして、末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell, PBSC) や骨 髄 (bone marrow, BM) を用いた移植において広く普及している。一方、Flu/ivBu4 を用いたUCBTに おいては、高い生着不全率が報告されており⁶⁸⁾、その利点を活かせていなかった。虎の門病院におけ る Flu/ivBu-based regimens を用いた UCBT 62例 [年齢中央値: 59歳(範囲 21-72歳)] の後方視的な解 析では、Flu/ivBuにTBIもしくはMelを加えることで安定した生着が得られること、またFlu/ivBu4based regimen は高齢者ハイリスク集団においても、NRM を増やすことなく再発率を低下させる可能 性が示された⁹¹⁾。国内において55歳以上の高齢者AML・MDSを対象に、Flu/ivBu4/TBI 4 Gyを用い たUCBT の多施設前向き試験が遂行された。2009年から2013の期間で71例[年齢中央値:61歳(範囲 55-70歳)] が登録され、71例中61例において好中球生着が得られ、累積好中球生着率は92.8%であっ た。移植後2年の再発率は19.7%、全生存率は40.8%であり、高齢者に対するFlu/ivBu4/TBI 4 Gy を 用いたUCBTのある一定の安全性と有効性が示された710。東京大学医科学研究所においては、非寛 解期骨髄系腫瘍を有する高齢者23例に対して[年齢中央値: 64歳(範囲 57-69歳)]、Flu/ivBu 9.6 mg/ kg/TBI 4 Gy + G-CSF併用大量Ara-Cを用いたUCBTを施行し、1例を除く22例において好中球生 着が得られ、移植後2年のNRMは22.0%、再発率26.0%、全生存率62.0%と良好な成績が報告され ている⁹²⁾。また虎の門病院における後方視的研究では、非寛解期骨髄系腫瘍に対してFlu/ivBu4/Mel 80mg/m²を用いたUCBTを施行し[年齢中央値: 59歳(19-70歳)]、累積好中球生着率は90.2%、移植 後2年のNRMは25.5%、再発率19.6%、全生存率54.9%と報告され、Flu/Bu4にMelを加えることで 安定した生着が得られ、高齢者非寛解期骨髄系腫瘍において許容内の毒性で高い抗腫瘍効果を示す可 能性が示唆されている⁷²⁾。FluBu4に低用量TBIもしくはMelを加えることで、安定した生着が得ら れることは間違いなさそうであるが、至適な組み合わせは定まっていない。また施行可能年齢の上 限など適切な適応患者の抽出は、今後のさらなる検証が必要であろう。また、前述したようにBarker ら⁸⁵⁾は、従来のFlu/Cy/TBIにthiotepa 10 mg/kgを追加、TBIを2 Gyから4 Gyへ増量したintermediate intensity レジメンの報告や、Flu/Mel/TBIに G-CSF併用大量 Ara-C を追加した報告など 93)、高齢者進 行期悪性腫瘍において前処置強化の試みが散見される。

Ⅲ. GVHD予防

《総論》

UCBTにおいてはBM、PBSCを幹細胞ソースとする場合と比較して、輸注有核細胞数・輸注 CD34⁺細胞数が少ない、HLA不適合の許容度が高いなどの特徴がある。それに伴ってGVHD予防についても、BMT・PBSCTとは分けて考える必要がある。RIC-UCBTにおいてCI単剤でのGVHD予防ではPIR や急性GVHDの発症頻度や重症度が高かったこともあり 80,94 、UCBTにおけるGVHD予防はCIにMTXもしくはMMFを併用することが基本となっている。輸注細胞数が少なく生着不全のリスクが高いことから、移植後の血球回復への影響を考慮してMMFが使用されることが多いのはUCBTにおけるGVHD予防の特徴であろう。なおUCBTはHLA不適合移植であることが多いが、

HLA 不適合ドナーからのBMTやPBSCTにおいて用いられることの多いATGの使用はUCBTにおいては免疫回復遅延などにつながって移植成績に不利に働くという報告が多く $^{95-97}$ 、その使用は推奨されていない。

CQ1: UCBTのGVHD予防としてcyclosporine A(CSA)とtacrolimus(Tac)のどちらが望ましいか。

《推奨》

MACを用いたUCBTにおいてはCSA/MTXが有用である。ただしTac/MTXも同等に有用である可能性がある。RIC-UCBTにおいてはTacの優位性が示唆されていてTac使用が考慮される。ただしCSAの目標血中濃度を高く設定することでこの結果は変わってくる可能性がある。

《解説》

MACを用いたUCBTにおいては、CSA/MTXによるGVHD予防法を用いて東大医科学研究所から数多くの良好な成績が報告されており $^{98-100}$ 、CSA/MTXを用いることは妥当である。なおTRUMPのデータを用いたCSA/MTXとTac /MTXとの後方視的比較では前処置強度も因子に含めた多変量解析において、Tac /MTX使用症例において慢性GVHD発症率と非再発死亡率が有意に低かった 101 。ただし再発率がTac /MTXで高い傾向にあったこともあり、全生存率は変わらなかった。

RIC-UCBT においては当初 CI が単剤で用いられることも多かった。虎の門病院からの報告では CSA を単独で用いた場合には PIR や急性 GVHD によって 100 日以内の TRM が 27% の症例で認められ 1年 OS 32.7% という成績であったが 80 、 Tac を使用することで 100 日以内の TRM が 12% に減少し、 1年 OS は 70% となった 94)。 MTX と併用した場合については、前述のとおり前処置強度も考慮して多変量解析を行った TRUMP の後方視的解析がある。 MMF と CI との併用については Miyamoto ら 102)が後方視的検討を報告しており、 CSA/MMF と Tac/MMF とで PIF 発症率は変わらなかったが、 II-IV 度急性 GVHD 発症率は Tac/MMF で低い傾向があった。 さらに多変量解析では Tac/MMF による GVHD 予防が OS の予後良好因子となっていた。 ただし CSA と Tac の比較においては設定されている血中濃度が重要であり、非血縁者間移植で CSA (持続点滴投与)目標血中濃度を 500 ng/mL と高めに設定して Tac 使用 との比較を行った RCT では GVHD 発症率を含む各種移植成績に有意差は認められなかった 103 。 UCBT においても CSA 目標血中濃度を高く設定したうえでの Tac との比較を前向き試験として検討する必要があると考える。

CQ2:GVHD予防としてカルシニューリン阻害薬(CI)と併用するのはMTX, MMFのどちらが良いか。

《推奨》

移植前処置の強度に関わらず、標準リスク患者では重症急性GVHD発症の少ないCI + MTX、高リスク患者では再発率の低いCI + MMFの有用性が示唆されている。ただしMTX, MMF両者の投与方法が十分考慮された上での比較は行われていない点には注意が必要である。

《解説》

成人急性白血病に対するUCBTを対象とするTRUMPデータを用いたCI + MTXとCI + MMFの比較によると、MACを用いた移植では好中球と血小板の生着、NRMに差はなく、grade II-IV, grade III-IV急性GVHD発症率がCI + MMF使用患者で有意に高く、再発率はCI + MMF使用患者で有意に低かった 104)。なお疾患リスクではAML CR1/CR2とALL CR1を含む標準リスク患者ではGVHD予防

法によるOSの差はなかったが、それ以外の高リスク患者ではCI + MMF使用患者でOSが有意に良好であった。よって標準リスク患者では重症急性GVHDが少ない分CI + MTXが良い可能性があるが、高リスク患者ではCI + MMFが良いのかもしれない。

強度減弱前処置を用いた移植についての同様のTRUMPデータを用いた比較では、好中球と血小板の生着についてはCI + MMF使用患者の方が有意に良好であったが、grade III-IV, grade III-IV急性 GVHD発症率はCI + MMF使用患者で有意に高かった 105)。疾患リスク別にみると、標準リスク患者ではAML、ALLともにGVHD予防法による差はないが、高リスク患者ではAMLでCI + MMF使用患者で再発率が有意に低く、ALLではCI + MMF使用患者でRFSが良好な傾向があり、OSは有意に勝っていた。よって高リスク患者ではCI + MMFが良いのかもしれない。

ただしMTX, MMFともに投与量 $^{106-108)}$ やその結果としての血中濃度 $^{109-111)}$ によって GVHD 発症率 や再発率などが異なると報告されているが、上記の TRUMP データでは投与量については検討できていない。また MMF の使用が、特に血中濃度が低い場合に HHV-6 の再活性化や脳炎のリスク因子となっているとする報告があることにも注意が必要であろう $^{111-113)}$ 。

Ⅳ. 合併症と対処

他のドナーソースと比べてUCBT後はNRMが多い¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾。その主要な原因である生着不全、生着前免疫反応等免疫関連合併症、および感染症について主に取り上げる。他ドナーからの移植と大きく異ならないものについては各ガイドラインを参照されたい。

1. 生着不全

《総論》

UCBT後最も重大な合併症の一つであり、国内でも 2007年以前は約7割の生着達成率であった $^{117)}$ 。近年 TNC、CD34⁺細胞の重要性 $^{1,3,6-13)}$ 、ドナー特異的抗 HLA 抗体 $^{61-63,118)}$ 、移植前処置 $^{68,71,72,91,119,120)}$ など、生着不全に影響する因子が同定され、生着不全は飛躍的に改善し、他のドナーソースに匹敵するほどになっている $^{117)}$ 。生着までの期間が他のドナーソースより長期になるため、臨機応変な生着不全の判定のために、ドナー細胞のキメリズム検索が必要である 121,122 。

CO1:生着不全に影響する因子は何が重要か?

《推奨》

UCBユニットの条件(TNC、CD34⁺細胞数等)、移植前治療法、GVHD予防法、脾腫、ドナー特異的抗HLA抗体(donor-specific anti-HLA antibody, DSA)の有無が影響する。

《解説》

TNC、CD34[†]細胞数などのUCBユニットの条件が重要であることはすでに述べた(II. UCBユニットの選択 CQ1参照)。

また、移植前治療も生着率に強く影響する因子の一つである。Flu + ivBu 12.8 mg/kg は、BMT・PBSC移植時の前治療として繁用されるMAC レジメンであるが、これを用いたdouble UCBT で、ドナー由来の好中球回復が10例中2例のみと著しく低いことが報告された 68 。一方、Flu + ivBu にthiotepa $^{119,120)}$ 、Mel 72 、TBI 71,91 等を加えることで、生着達成率が改善することが報告された。また、中国の多施設共同後方視的研究でivBu + Cy と TBI + Cy よる UCBT の成績を後方視的に解析し、

ivBu + Cyで好中球回復率が91.6%、TBI + Cyで98.0%と有意にTBI + Cyで良好であったと報告した $(P < 0.001)^{76}$ 。以上より、UCBT では BM・PBSC 移植時よりも抗リンパ球効果の強い薬剤やTBI の追加が必要であると考えられる。

その他に、GVHD予防法^{88,104)}や、脾腫の有無¹²³⁾が生着に有意に影響することも報告されている。 また、ドナーUCBのHLAに対する抗HLA抗体(donor-specific anti-HLA antibody、DSA)をレシ ピエントが有する時に生着達成率が有意に低いことが報告されている。Takanashiら 62 は、386名の UCBT患者血液中の抗HLA抗体とUCBT後成績の関連を検討した。Mean fluorescence intensity(MFI) が1.000以上、交差反応抗原が存在する場合は800以上で抗体陽性と判定した。移植後60日での累積 好中球回復率が抗HLA抗体陰性の297名で83%(95%信頼区間79-87%)、抗HLA抗体陽性だがDSA ではなかった69名で73%(95%信頼区間 61-82%)だったが、DSA陽性の20名では32%(95%信頼区 間 13-53%) と有意に低下することを報告し(P < 0.0001)、多変量解析でも抗HLA抗体陰性群に対し て DSA でない抗 HLA 抗体陽性例 (RR = 0.69, 95% 信頼区間 0.49-0.96, P = .027)、DSA 陽性例 (RR = 0.23,95%信頼区間 0.09-0.56, P = .001) は有意に不良であった。ミネソタ大学のグループは 126 例の double UCBTで、MFIが500以上の場合DSA陽性と定義すると、DSA陽性・陰性で生着率はそれぞ れ83%、78%と同等であったと報告した¹²⁴⁾。MSKCCのグループはdouble UCBTでDSA 陽性 (MFI≥ 1000)でも12例中11例で生着が得られたことを報告した¹²⁵⁾。一方、Dana-Farber Cancer Instituteのグ ループはDSA陽性と判定するカットオフ値を1000 MFIとしたところ、DSAは陰性、1ユニット、2ユ ニットに陽性の場合、それぞれ生着不全率は5.5%、18.2%、57.1%と有意に影響した(P=.0001) $^{118)}$ 。 フランスの16施設からの報告も同様に、day 60の生着達成率はDSA陽性例で44%と、DSA陰性例 (81%) と比べて有意に劣っていた (P = 0.006) 61 。 Fuji ら 63 は 2010 -2014 年の TRUMP データから抗 HLA 抗体陽性例 343 名を解析し、day 60 までの累積好中球回復率がDSA 陽性 (MFI≥1000) の25 例で は56.0% (95% 信頼区間 34.1-73.1%)、DSA 陰性の318例では75.7% (95% 信頼区間 70.6-80.1%) で、 DSA陽性例で有意に不良と報告した(P = .03)。報告者によって結果が一定しないのは、DSA陽性の 定義の違い、移植前治療やGVHD予防方法(ATGの有無等)、single UCBTかdouble UCBTか、原疾 患と治療歴、DSAへの補体結合の有無¹²⁶⁾等背景因子が異なる集団であることが理由の一部と考えら れる。さらに、通常タイピングされないHLAクラスII遺伝子(HLA-DRB3/4/5、-DQB1、-DPB1な ど)に対応する抗原に対する抗HLA保有者で、生着達成率が低いことも報告されている⁶⁴。使用予 定のUCBでの該当抗原のタイピング等を実施して、DSAでないことを確認することが望まれる。将 来的に、UCBユニットの該当アレルをNGS-SBT法などでタイピング可能となることが望まれる。

CO2: どの時点で生着不全と判定するべきか?

《推奨》

好中球回復の兆候が移植後3-4週を超えて得られない場合は、積極的に骨髄検査、ドナーキメリズムなどの評価のうえ、再移植が推奨される。キメリズム測定はSTR-PCR法が推奨される(本邦保険未収載)。

《解説》

スペインのグループは、自施設でMACを用いて single UCBT を行った71名の移植後14日の全骨髄細胞を用いてドナーレシピエントのキメリズムを検討した。前処置はFlu/Cy + Bu + thyotepa + ATG、GVHD予防法はCSA + PSLであった。混合キメラ群(ドナー細胞が90%未満)では完全ドナー型キメラ群と比べて1か月時点の好中球回復率が有意に不良であった (55% vs 94%, P < 0.0001)。ドナーキメリズムが65%以上の場合、一次性生着不全率は2%であったが、65%未満では67%と有意に高く (P < 0.001)、day 14のキメリズム測定が生着不全の予測に有用であったと報告した 121)。 MSKCCのグループは、MACを用いた double UCBT 56例で、day 21の骨髄キメリズムと生着との

関連を検討した。骨髄の全ドナー (ユニット#1+#2) のキメリズムが100%の場合、その後の生着達成率は98%、生着までの期間中央日は22日であった。キメリズムが90-99%の場合はそれぞれ100%、29日で、キメリズム<90%の場合はそれぞれ68%、37日と不良であった (P=0.001)。骨髄検査時点で未生着の36例での多変量解析によると、day 21の骨髄キメリズムが<90%の場合好中球回復は100%と比べて有意に不良 (P=0.004) であった 127 。Ruggeriら 122 はEBMTのMACによる single UCBTを解析し、生着達成の確立密度解析でday 10以降生着確率は上昇し、day 21でピークとなり、その後day 31までは緩やかに低下した後、day 31以降急速に低下し、day 31を超えて生着する確率は21%、day 42以降は5%に低下すると報告し、day 21以降で救援再移植の準備を始めて実施はday 42より遅くすべきではないとしている。

Matsuno ら $^{128)}$ は single UCBT後の41名でT細胞分画でのキメリズムを測定した。生着前にNRMで死亡した2名を除く39名中37名で3週以内にドナー優位(>90%) キメリズムに到達した。移植後1週でT細胞分画キメリズムを調べた32名中16名で、ドナー優位キメリズム(>90%) に到達していた。また、生着不全の2名(生着前再発と拒絶) は共に移植後1週目より常にレシピエント優位(>90%) キメリズムであり、早期であってもレシピエント型のT細胞キメリズムの場合は生着不全に注意を要することが示唆された。一方、Takagiら $^{129)}$ は、大多数がCI単独によるGVHD予防を行ったsingle UCBT119名を解析し、20名で血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)を合併し、キメリズム検査を実施した18名中16名でドナー優位キメリズムであったこと、14名は生着不全となったことを報告し、ドナー優位キメリズムに到達しても、その後のHLHの発症から生着不全に至ることを示している。

キメリズム測定方法は、異性間の場合はXY染色体の差を利用したFISH法による測定が可能であるが、生着遅延例で血球数自体が少ない場合評価困難であること、同性間の場合は実施できないこと、また2回目以降の移植でレシピエントと複数のドナー細胞が混在する場合が起こり得ることなどから、すべてのケースで実施可能な short tandem repeat (STR) –PCR 法が一般的に実施されており 121,130 、推奨されるが、本邦では保険未収載である。

CO3:生着不全時の再移植の方法は?

《推奨》

HLA一致~2抗原以上不一致PBSCドナーは血球回復がUCBTよりも早いため、感染症合併例では推奨される。Flu、アルキル化剤、TBIを含む前処置が血球回復に良好である可能性がある。

《解説》

Fuji ら 131 の TRUMP データの解析結果によると、生着不全後の救援同種移植の生着率はUCBT (N = 180) で 39%、PBSC (N = 24) で 71%、BM (N = 16) で 75% との結果であった。1年後のNRM は PBSC群でUCBT 群よりも低く (HR 0.43; P = 0.019)、全生存率は高かった (HR 0.45; P = 0.036)。 Harada ら 132 は、一次性・二次性生着不全に対して国内レジストリーデータで救援移植をHLA 半合致ドナーからの移植 (N = 129) と UCBT (N = 570) の成績を比較し、HLA 半合致ドナーからの移植で 30 日生着率が 79.7%、UCBT で 52.5% と有意に HLA 半合致ドナーが良い (P < 0.001) ことを報告した。1年OS は両群間で有意差はなかった (HLA 半合致ドナー 33.1%、UCBT 34.6%、P = 0.40)。国内からの小児の一次性生着不全 102 例に対する救援同種移植の後方視的解析では、HLA 一致~1抗原不一致の血縁ドナーからの移植が 2-3 抗原不一致ドナーよりも OS が有意に優れていた。UCBTでは HLA2-3 抗原不一致ドナーと比べて生着率が低く、生着遅延の傾向があったが統計学的有意差はなく、OS は同等であった (HLA2-3 抗原不一致ドナーで47.6% ± 7.7%、UCBT で45.7% ± 8.6%) 133 。以上より、HLA 不一致でも BM や PBSC ドナーが得られるなら生着率が高いことから UCB よりも推奨されるが、適切なドナーが得られない場合に UCB を使用することは妥当である。再移植時の前処

置として、前述の小児102例を対象とした血縁一致・不一致ドナーを含む集団による解析では、多変量解析でFlu、TBIの使用が、良い生着率に有意に影響し [Flu: HR 3.33 (95%信頼区間 1.62-6.83), P=0.001; TBI: HR 2.68 (95%信頼区間 1.36-5.59), P=0.0005]、またCy・Mel などのアルキル化剤の使用は低い死亡率に有意に影響していた [HR 0.42 (95%信頼区間 0.22-0.79), P=0.008] 134 。Onishi ら 135 は再生不良性貧血の生着不全に対する UCBT 22名のレジストリーデータを解析し、Flu + Mel + 低用量 TBI による移植前処置が他と比べて良好な生着率(66.7% vs 37.5%, P=.04)と 4年 OS (55.6% vs 20%, P=.05) に影響すると報告した。

CQ4: Double UCBT は生着不全率低減に有効か?

《推奨》

十分な TNC を有する single ユニット ($\geq 2.0 \times 10^7$ /kg) が入手できる場合は推奨されない。

《解説》

Wagner ら $^{136)}$ は>2.5 × 10^7 /kg と≥1.5 × 10^7 /kg の 2 ユニット が使用可能 な 1-21 歳の AL、CML、MDS 患者を対象とし、多いユニット 1 個を用いた single UCBT と両方を用いた double UCBT を比較 するランダム化比較試験を行ったところ、両群間で 1 年 OS はそれぞれ73% (95% 信頼区間 63-80)、65% (95% 信頼区間 56-74) と有意差がなく (P=0.17)、DFS、好中球回復、TRM、再発、感染症、grade III-IV 急性 GVHD の割合も有意差が無かった。 single UCBT で血小板回復はむしろよく、grade III-IV の急性 GVHD と extensive タイプの慢性 GVHD の頻度が少ないと報告した。フランス 22 施設 共同のランダム化比較試験では、>3.0 × 10^7 /kg と>1.5 × 10^7 /kg の2 ユニットが使用可能な急性白血病、MDS 患者 151 名で single UCBT と double UCBT と を比較したところ、 double UCBT で移植不成功率が低下せず、2 年 OS、TRM、全 GVHD 頻度は同等で、double UCBT 群で extensive タイプの慢性 GVHD が多く、再発は double UCBT で遅かった 137)。 Wang ら 138 による 25 個の研究とそれに含まれる 6,571 名の患者を対象としたシステマティックレビューでは、double UCBT は single UCBT と比べて血球回復は有意差を認めず、double UCBT で急性 GVHD grade II-IV の GVHD と慢性 GVHD の合併頻度が高く、再発率が低いことを示したが、TRM、DFS、OS は何れも両者で同等であった。

日本で行われた61名による第二相試験は、累積好中球回復は85%で、single ユニットの成績を凌駕するものではなかった $^{139)}$ 。以上より、十分な細胞数のsingle ユニットが確保できる場合にdouble UCBT を実施することは推奨されない。なお、現在臨床試験以外では国内でdouble UCBT を実施することはできない。

2. 免疫関連合併症

《総論》

UCB中のTリンパ球はほとんどnaive形質を有しており、また同種抗原刺激への反応性が低いなどの免疫学的寛容性から $^{140,\,141)}$ 、UCBTの大部分においてHLA不一致移植が施行されてきた。移植後の免疫関連合併症の減少が予想されたが、生着前の移植後早期に発熱、皮疹、体重増加、末梢性浮腫、下痢、肝障害などを主症状とする特有の免疫反応 [preengraftment immune reactions (PIR) もしくは preengraftment syndrome (PES)] が比較的高頻度に発症することが知られている $^{88,\,142-148)}$ 。国内における UCBT 後の急性 GVHD の発症頻度はアレル一致非血縁者間 BMT と比べて有意差がなく、死因に占める割合も同等であることが報告されている $^{149,\,150)}$ 。一方で急性 GVHD に対するコルチコステロイド (CS) の反応性は、他のドナーに比べて UCBT において良好であり $^{151)}$ 、grade I-II 急性 GVHD を発症した患者群においては、急性 GVHD なし群より NRM は低下、さらに再発率も低下し最終的に良好な

生存率が報告されている 152 。また広範型慢性 GVHD は UCBT で有意に少なく $^{149,150,153)}$ 、移植後後期の QOL が良好に保たれる可能性がある。UCBT においては他の移植ソースと比較して明らかに異なる同種免疫反応をきたすことから、その特徴に応じた予防や対策を行うことが重要である。

CO1:生着前免疫反応(PIR)の病態、臨床的な意義は何か?

《推奨》

PIR はドナーT細胞の増殖と高サイトカイン血症によって引き起こされている病態であると推察される。重症化するとNRMの上昇、一方でPIR が有するGVL効果も示唆されているが、一定の見解は得られてない。PIR の層別化および患者背景を考慮した多数例での解析により、PIR の真の臨床的意義が明らかにされることが望まれる。

UCBT後早期の9日目前後に、発熱、皮疹、体重増加、末梢性浮腫、下痢、肝障害などで特徴

《解説》

づけられる特有の免疫反応が発症することが、国内外の複数の施設から報告されており88,142-148)、 preengraftment immune reactions (PIR) もしくはpreengraftment syndrome (PES) と呼ばれている。 発症日付近で血清中のIL-5やIL-6などの炎症性サイトカインが増加していることが報告されてお り ¹⁵⁴⁾、高サイトカイン血症を起因とした病態であると推察される。また移植時ほとんどがnaïve形質で あるUCBのT細胞は、移植後わずか14日でmemory T細胞形質に転換することが示されている128,155)。 Matsunoら¹²⁸⁾によると、UCBT後のほとんどの症例で、T細胞分画はUCBT後14日で完全ドナー型 に置き換わっており、また7日目でドナーの割合が90%を超えた群で、それ未満の群よりもPIRの発 症率が高いことが示されており、PIRがドナーT細胞増殖と高サイトカイン血症によって引き起こさ れている病態であると推察される。臨床的にもPIR発症時に末梢血中に異型リンパ球様細胞が散見され ることがあり、特に、急激に異型リンパ球様細胞が増加した際には重症PIRへの移行が懸念される156。 PIR の発症頻度は20%-78%と報告により大きく異なる^{88,142-148)}。MTXやMMF、ATG などを含んだ GVHD 予防法の強化により、その発症頻度が減少することが示されている。臨床的意義は、PIR 発症 により急性GVHDおよび慢性GVHDのリスクが増加する、生着率が改善することなどが一部で報告 されているが88,142-148)、一定の見解は得られていない。患者背景や移植方法の違い、また各グループ における診断基準の相違などに起因するものと考えられる。また適切な治療方法も確立していない現 状である。国内においては比較的低用量のCSを第一選択肢として使用している施設が多いが、若年 者を主体に積極的な治療介入なしで改善する症例も確実に存在する。症例に応じた適切な治療介入時 期やCS投与量などは今後の検討事項と思われる。一般的にPIRはCSへの反応性が良く、比較的短期 間で改善する場合が多いが、高齢者などで重症化した場合は臓器障害、HLHなどを併発しその後の NRMの増加の原因となる81)。虎の門病院における非寛解期551例の解析では、軽度のPIRは再発と NRM を抑制して予後を改善させるが、臓器障害を伴う重症 PIR においては高い NRM のため予後不 良であることが示されている¹⁵⁷⁾。PIR はNRMの増悪因子であるだけではなく、同種移植最大の武器 であるGVL効果を移植後早期から発揮できる可能性が示されつつあり 157, 158)、PIR の層別化および患 者背景を考慮した多数例での解析により、PIRの真の臨床的意義が明らかにされることが望まれる。

CQ2:UCBTにおける急性GVHDの発症頻度は?

《推奨》

UCBT後の grade II-IV, grade III-IV 急性 GVHD の発症頻度は、アレル一致非血縁者間 BMT と比べて

ほぼ同頻度である。ただしGVHD予防法の違いにより急性GVHD発症頻度が異なる点に注意したい。 《解説》

UCBTにおいては、血清型6座中(HLA-A, -B, DRB1)2座不一致を主体としたHLA不一致移植が 大部分を占める。UCB中のTリンパ球はほとんどnaive形質を有していること、同種抗原刺激への反 応性が低いことなどから140,141)、重症の急性GVHDが少ない可能性が示唆されてきた。東京大学医科 学研究所のTakahashiら¹⁵⁹⁾は、CSA + MTX をGVHD予防に用いた系において、非血縁者間BMTと 比較してUCBTにおいてgrade III-IV急性GVHDの発症頻度が低いことを報告している。一方で、国 内のTRUMPデータを用いた解析によると、UCBTにおけるgrade II-IV, grade III-IV 急性GVHDの 発症頻度は、アレル一致非血縁者間BMTと比べて有意差がなく、死因に占めるGVHDの割合も同 等であることが報告されている149,150)。UCBTにおける重症の急性GVHDの頻度は決して低くはな く、NRMに影響する重篤な合併症と認識すべきであろう。またGVHD予防法の違いが急性GVHD 発症に与える影響には留意したい。TRUMPデータを用いたCI+MTXとCI+MMFの比較によると、 grade II-IV, grade III-IV 急性 GVHD 発症率は CI + MMF 使用患者で有意に高いことが報告されてい る ^{104, 105)}。また海外からの報告によると ATG 使用により grade III-IV, grade III-IV 急性 GVHD の発症率 が低下することが示されている^{160, 161)}。GVHD予防法はUCBT後の急性GVHD発症に強い影響を与 える因子であるが、生着や長期予後への影響含めた至適GVHD予防法の確立が重要である。その他、 急性GVHDの危険因子として、前処置強度、年齢(>18歳)、HLA不一致、double UCBTなどが挙げ られているが161-163)、患者背景や人種、移植方法によって結果が異なる可能性がある。

CQ3: UCBT後の急性GVHDに対する対応は? 急性GVHDの予後への影響は?

《推奨》

UCBT後の急性GVHDに対するCSの反応性は他のドナーと比べて良好であり、CSは初期治療として妥当な選択肢である。UCBT後のgradeI-II急性GVHDは、NRM減少とGVL効果に重要な役割をはたし、他のドナーよりも予後が良好であると報告されている。UCBTにおける適切なCS投与量やタイミング、投与期間、また二次治療などに関しては更なる検討が必要である。

《解説》

UCBT後の急性GVHDに対するCSの反応性は、他のドナーと比べて良好であることが報告されている。Murataら $^{151)}$ はTRUMPデータを用いて国内のBMT (N = 1955)、PBSCT (N = 642)、UCBT (N = 839)後のgradeII-IV急性GVHDに対するCS反応性を後方視的に解析し、UCBTにおいて有意に良好な反応性がみられたことを示している。また少数例の報告、本邦では保険適応外であるが、非吸収性ステロイド剤であるbeclomethasone dipropionate単独療法が、UCBT後の軽症消化管GVHDに対する初期治療として高い有効性を示しており $^{164,165)}$ 、今後多数例での検証が望まれる。

急性 GVHD 発症後の予後への影響はドナーにより異なる。UCBT以外の移植においては、急性 GVHD は grade が上がるにつれて NRM が上昇し、再発抑制効果などのメリットを受ける集団は、 grade I 発症例など限定的であった $^{166)}$ 。 TRUMP データを用いた Kanda ら $^{152)}$ の解析では、UCBTでは grade I-II 急性 GVHD 発症群において、急性 GVHD なし群よりも有意に NRM は低下 (HR 0.57; 95% 信頼区間 0.46-0.70, P < 0.001)、再発率も低下して (HR 0.78; 95% 信頼区間 0.66-0.91, P = 0.002)、最終的な生存率が良好であった (HR 0.66; 95% 信頼区間 0.59-0.75, P < 0.001)。この効果は、HLA アレル一致 (8/8) 血縁同胞や非血縁ドナーからの移植では認められず、臍帯血移植に特徴的なものであることが示された 167 。以上より、UCBT後の急性 GVHD は CSへの反応性が良く、NRM 減少と GVL 効果に重要な役割をはたし、特に grade が低い場合は他のドナーよりも予後が良好であると考えられる。 UCBT における適切な CS 投与量やタイミング、期間などに関してはさらなる解析が必要である。ま

たUCBT後もCS抵抗性急性GVHDを発症する症例は存在するが、二次治療に関する報告は少なく、他のドナーで用いられている二次治療薬を参考に投与している現状である。UCBT後の適切な二次治療の確立も今後の課題である。

3. 感染症

《総論》

UCBT後は感染症によるNRM が多い $^{114, 168}$ 。多数例の後方視的解析で、細菌感染症、ウイルス感染症では有意にUCBT後で合併頻度が高いことが示されている $^{169, 170}$ 。移植後の生着までの期間が長いこと、UCB中の免疫細胞が未熟で、免疫再構築に時間がかかることが原因と考えられている 171 。特定の病原微生物による合併頻度が高いことも明らかとなってきており、細菌ではグラム陽性球菌 $^{169, 172, 173}$ 、ウイルスではHHV-6による脳炎の頻度が高いと報告されているが、有効な対処方法はまだ確立されていない $^{174-179}$ 。

CQ1:UCBT後感染症の他ドナーからの移植と比べての特徴は?

《推奨》

移植後早期(100日以内)は、BM、PBSCと比べて細菌、真菌、ウイルス感染症の合併頻度が高く、 好発時期には早期に治療介入することを推奨する。移植後後期(100日以降)は同等~低下し、最終的 な感染症関連死亡率は同等である。

《解説》

CIBMTRからの報告によると、1996-2001年の間に実施されたUCBT 150名、HLA一致非血縁BM ドナー 367名、1抗原不一致非血縁BMドナー 83名の間で比較したところ、100日以内の死亡に占め る感染症関連死亡の割合はUCBTでHLA一致、不一致ドナーと比べて有意に高値であった(それぞ 100 10は3群間で有意差はなかった¹¹⁴⁾。その他の報告でも、感染症関連死亡はUCBTの死因の≥50%を占 め、その多くが移植後100日以内に発生すると報告されている^{6,168,169,180,181)}。Ballenら¹⁸²⁾はCIBMTR のより最近(2008-2011年)のデータベースからHLA一致非血縁 (matched unrelated donor, MUD) (N= 930)、不一致非血縁 (mismatched unrelated donor, MMUD) (N = 283)、UCB (N = 568) との間で比較 を行い、1年累積発症率は細菌感染症でそれぞれ45%、53%、72%、ウイルス感染症でそれぞれ45%、 53%、68%と単変量解析で、有意(共にP < 0.0001)にUCBで多かった。真菌感染症はそれぞれ10%、 16%、18% で、MUDと比べて単変量解析で、有意 (P = .0001) に UCB で多かったが、MMUD とは同 等であった。多変量解析では、細菌・真菌・ウイルス感染症はMUDと比べて有意にUCB、MMUD で多かった。MMUDと比べて細菌・ウイルス感染症はUCBで有意に多かった(それぞれP = .0009, P< 0.0001) が、真菌感染症は有意差がなかった。ウイルス感染症があることは、死亡率の増加とは関 連しなかった。一方ミネソタ大学のグループは、小児患者136名について、重篤な感染症のみ(死亡、 ショックや臓器不全などの重篤な臨床状態と関連するもの、CMVの臓器感染、呼吸器ウイルスによ る下気道感染、副鼻腔や肺の侵襲性糸状菌感染症、播種性アスペルギルス症など)を対象として非血 縁BM 52名、T細胞除去BM 24名、UCB 60名を比較し、全累積発症率はそれぞれ81%、83%、90% と有意差なかった (P=.12) と報告した $^{183)}$ 。 Parody ら $^{169)}$ は、スペインのレジストリー (GETH) の登録 データで3種類の非血縁ドナー [UCBT48名、BMT 120名、PBSCT 24名] を比較した。重症感染症の 3年累積頻度はUCBで85%、BMTで69%、PBSCTで67%と、UCBT群がそれ以外と比べて有意に高 かった (P = .009)。全感染症関連死亡中100日以内での感染症関連死亡の割合がUCBで73%、BMT/ PBSCTで50%とUCBTで有意に高かった (P=.02)。しかしながら、100日・3年時点での感染症関連死亡率 (100日時点でUCBT 30%、BMT 28%、PBSCT 22%、P=0.2、3年時点でUCBT 40%、BMT 42%、PBSCT 38%、P=0.5)、NRM (100 日時点でUCBT 15%、BMT/PBSCT 12%、P>0.2、3年時点でUCBT 48%、BMT/PBSCT 41%、P>0.2)共にUCBT、BMT/PBSCT間で有意差はなかった。Linderら $^{184)}$ は、2施設で実施された 57名の UCBT 患者を解析し、179 エピソードのうち41% (82 エピソード)は移植後 30 日以内に発生していること、ウイルス感染が85 エピソードと最も多いことを報告した。Bejanyanら $^{170)}$ は、ミネソタ大学の UCBT 89名と HLA 一致血縁ドナー (matched sibling donor,MSD) (68名を、移植直後を除く移植後 29日から1年の間の感染症合併密度率を比較したところ、ウイルス感染症が UCBT (60,60) の patient-days に対して MSD は (60,60) の patient-days と有意に UCBT 後で多かった (P<0.01)。一方細菌感染症 (60,60) で (60,60) の 真菌感染症 (60,60) で (60,60) の 合併頻度を UCBT とそれ以外とで比較し、UCBT での BSI 合併のリスクは非 UCBT と比べて多変量解析で HR (60,60) に関する (60,60) に (60,60)

感染症合併頻度が多い理由として、CB中のT細胞が形質・機能的未熟で 185 、メモリーT細胞が移植時輸注されないことや、移植後の好中球生着の遅延などの免役再構築の遅延が挙げられている 186 。 国内からはKurosawa ら 187 が年代ごとの成績を解析したところ、2001-2004年と比べて2005-2008年は感染症によるNRMが減少していた(23%)から13%へ、P=0.136)。またKonuma ら 117 によるTRUMPデータの解析によると、NRMが低下し、そのうち感染症死亡が低下している。Spees ら 188 はDuke大学の小児UCBT患者824名を解析し、2年の全死亡率が48%(1995-2001年)から30%(2008-2014年)に有意に低下し(P=0.0002)、この全死亡率低下の59%は感染症による死亡の減少によると報告した。各種抗菌薬の進歩と好中球の生着達成率が上がったことが原因と推測される。

CQ2:UCBT後ウイルス感染症の特徴は?

《推奨》

Human herpes virus-6 (HHV-6) 関連感染症が他のドナーと比べて有意に高く、cytomegalovirus (CMV) 感染、varicella zoster virus (VZV) 感染症の合併頻度も高い傾向があるため、好発時期には発症の可能性を念頭におき、早期に治療介入することを推奨する。それ以外のウイルスについては報告によって一定しない。移植後ウイルス感染症については、日本造血・免疫細胞療法学会ガイドラインも参照されたい。

《解説》

1) Human herpes virus-6 (HHV-6)

UCBT後はHHV-6の再活性化、辺縁系脳炎の合併が他のドナーソースよりも多いことが報告されている $^{174-179)}$ 。詳細は日本造血・免疫細胞療法学会編 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6 (2022年1月) (https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_03_hhv6_02.pdf) を参照されたい。

2) Cytomegalovirus (CMV)

CMV再活性化は21-79%と報告され $^{189-195)}$ 、他の同種移植 $(12.8-30\%)^{169, 193, 196, 197)}$ と比べて同等である。Tomonari ら $^{189)}$ は CMV 感染の頻度は血縁・非血縁 BMドナーと同等であるが、2回以上のGCV治療を要する割合が UCBT後で高かったと報告した。Parody ら $^{169)}$ は 192名のスペインの多施設の登録データで非血縁ドナーからの移植患者の解析で、UCBTの 100日・3年の CMV 感染・感染症の累積頻度は他ドナーと差がなく、多変量解析でもドナー種別は有意な発症リスク因子とはならな

かったが、CMV感染の発現日がUCBTは他ドナーよりも早い傾向がある [UCBTで+52日(9-244)、BMT/PBSCTで+82日(35-859)、P=.05、移植後30日以内のCMV感染発現割合がUCBTで35%、BMT/PBSCTで7%、P=.006]と報告している。イタリア San Martino HospitalのグループはCMV感染の累積発症率は他の代替ドナー(非血縁・血縁HLA不一致ドナー)と比べてUCBT (ATG使用)で有意差はないが、CMV抗原血症の陽性化する期間が長く、移植後100日以降の後期感染の頻度が高いと報告した 194)。2018年に医療保険適用が承認された letermovir による予防内服がCMV 再活性化を抑えることが報告されている 198,199)。

3) Varicella zoster virus (VZV)

Tomonari ら 200 は、40名の成人UCBT患者のうち25名 (30カ月の累積発症頻度が80%)でVZVの再活性化を認めたと報告した。モントリオール大学からは、単施設で小児の血縁・非血縁 UCBT 37名、血縁・非血縁 BMT 77名の解析でUCBT後がBMT後よりもRR 2.27 (95%信頼区間 1.18-4.34; P=0.013) と有意に発症頻度が高いことを示した 201 。Xue ら 202 シアトルのグループは 227名中 91% が 1年以上にわたる ACV 予防投与を行った (中央値 20.6カ月) 患者コホートで、帯状疱疹が 44名 (19%)で発症し、1年、5年の累積発症率はそれぞれ 1.8%、26% であることを報告し、より長期の予防投与やワクチン接種の必要性が示唆されている。

4) Adenovirus (ADV)

フランス サン・ルイ病院より、UCBT は急性 GVHD grade II-IV と共に成人でADV の播種性感染症の独立したリスク因子と報告されたが、UCBT の全例でATG が使用されている 203)。Sedlacek ら 204 によるヨーロッパの 50 施設共同の集計によると、小児ではUCBT はHLA 一致血縁ドナーと比べて有意にADV血症 ($\geq 1,000$ copies/mL) のリスクを高める (HR 1.81,P=0.022) との結果であったが、成人では有意な因子とはならなかった (P=0.120)。以上より、現時点ではUCBT でADV 感染症リスクが増加するかについては不確定である。

5) Epstein-Barr virus (EBV)

EBVについて、ミネソタ大学とデューク大学共同の272名のUCBT患者を対象とした多施設共同 研究では、EBV-PTLDの累積発症率は2%で非血縁BMやPBSCドナーからと比べて同等であった。 EBV関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) 発症の5例は全例 ATG 使用例であった²⁰⁵⁾。ミネソ タ大学のグループはRIC-UCBTでEBV関連合併症が7%と多いが、ATG使用例に限られると報告し ている²⁰⁶⁾。フランスナント大学のグループは、RICによるUCBT患者33名を解析し、移植後6か月、 2年でのEBV再活性化(EBV >1,000 copies/105 cells) がそれぞれ9%(95%信頼区間 2-22%)、17% (95%信頼区間 6-33%)と報告し、これはRICを用いた非血縁BMT・PBSCTと同等であった。EBV-LPDの3年累積発症率は6%であった²⁰⁷⁾。また、フランスの4施設とEurocordの共同研究によると、 移植後3か月間週1回の血中EBVをRO-PCRでモニタリングしたところ、175名のUCBT患者中24 名でEBVの再活性化を認め、4名でEBV-PTLDを発症した(2年累積発症率2±1%)。他ドナーから の移植での既報告(累積再活性化率 8.8-65%)^{208, 209)}と比べて、同等と報告した²¹⁰⁾。一方、国内の同 種移植40,195名のレジストリーデータを用いたFujimotoら2110の報告によると、UCBTはHLA一致血 縁ドナーからの移植に対して多変量解析でHR 8.03 (95%信頼区間 4.72-13.7, P < 0.001)とPTLD発症 の有意なリスク因子であった。本研究が1990-2016年と長期間の症例64,539名が対象となり、すべ てのドナータイプや2回目以降の移植例も含まれる不均一な集団での解析であることが、欧米からの 報告との違いの原因かもしれない。

以上から、UCBTでも他のドナーからの移植と同様にATG・RICの使用時に、EBVの再活性化、LPD発症リスクが高くなる。UCBT自体が発症リスク因子となりうるかについてはさらに均一な集団での解析結果が待たれる。

CO3: UCBT後は細菌感染症の特徴は?

《推奨》

移植後100日以内の早期は他のドナーソースと比べて多い傾向があるが、100日以降は同等である。 グラム陽性菌によるBSIが最も多い。好発時期には発症の可能性を念頭におき、早期に介入すること を推奨する。

《解説》

Parodyら¹⁶⁹⁾は、スペインのGETHのレジストリーデータの解析で、UCBT後100日までの重 症細菌感染症の発生密度率は非血縁BMT/PBSCTよりも高かった(それぞれ21/1000 patient-days、 14/1000 patient-days、P = .04) が、全フォローアップ期間中の全発生率はUCBTで64%、非血縁 BMT/PBSCTで53%と有意差はなかったと報告した。Linderら¹⁸⁴⁾は、米国の2施設で実施された57 名のUCBT 患者を解析し、感染症179エピソードのうち82エピソード(41名)が細菌感染症であっ た。BSIが29名で41エピソードと最も多く、うち22エピソード(54%)は中心静脈カテーテル関連 BSI (CLABSI) であった。coagulase-negative Staphylococcus (21エピソード、うち17はCLABSI)、 Enterococcus、Enterobacteriaceae が最も頻度が高いと報告した。Ballen ら 182)による CIBMTR のデー タ解析によると、グラム陽性菌の感染症がUCBとMMUDで有意に多く(P < 0.001)、グラム陰性菌 感染症はUCBでMUDやMMUDよりも有意に多い(P < 0.003)との結果であった。Yazakiら¹⁷²⁾に よる国内の臍帯血バンクネットワークのデータ 2,362 例 (1997-2005年) の解析によると、100 日時点 での細菌感染症の累積発生率は小児で11%(95%信頼区間 8-13%)、成人で21%(95%信頼区間 19-24%)であった。最多であった菌血症315エピソードのうち、74%はグラム陽性菌によるものであっ た。成人で2番目に多かった肺炎は37名、小児で2名、計40エピソード認められ、グラム陽性菌、 陰性菌ともに50%ずつであった。多変量解析では成人では早期細菌感染症は全死亡率の有意なリス ク因子であった(HR 2.05, 95%信頼区間 1.68-2.49; P < 0.0001)が、小児では有意な因子とならなかっ た (HR 1.32, 95%信頼区間 0.81-2.15; P = .27)。Takagi ら ¹⁷³⁾は単施設では最大の445名のUCBT例を 含む 782名 (血縁 PBSC・BM 122名、非血縁 BM 215名) の移植後 BSI を解析した。移植後 100 日以内 のBSI発症333名から検出された383菌種中380(99.2%)は細菌であった。UCBT後BSIの100日まで の累積発症率は50.6% (95% 信頼区間 45.9-55.2%) で、血縁PBSC/BM (28.7%、95% 信頼区間 21.0-37.0%)、非血縁 BM (33.5%、95% 信頼区間 27.3-39.9%)と比べて高く、多変量解析でUCBT はBSI発 症の有意なリスク因子として抽出された(HR 1.76: 95%信頼区間 1.40-2.22: P < 0.00001)。

CQ4:UCBT後は真菌感染症の特徴は?

《推奨》

UCBT後1か月以内の早期では、HLA一致血縁ドナーよりも侵襲性真菌感染症の合併頻度が高いが、それ以降では同等である。好発時期には発症の可能性を念頭におき、早期に介入することを推奨する。

《解説》

スペインの多施設共同研究グループ (GETH) によると、3年時点までの累積発症率は全体で12% (95% 信頼区間 6-18%) であり、UCBT群と血縁BM・PBSCドナー群との間に有意差は認めなかったと報告した。UCBT群は侵襲性真菌感染症 (invasive fungal infection, IFI) 12 名中全例が day +100 以前に発症していたが、非血縁BM・PBSCドナーでは25 名中11 名と、発症時期が有意に早期であった $(P < 0.01)^{169}$ 。Omer 6^{212} はマサチューセッツ総合病院の271 名の同種移植患者のIFI 42 名、51 エピソードについて解析し、UCBT (21 名) は有意な発症リスク因子とならなかった (HLA一致血縁ドナー

を対照としてHR 0.47、95%信頼区間 0.13-1.65、P=0.24)。Girmenia 6^{213} によるイタリアGITMO による多施設共同前向きコホート研究で、登録された1,858名の同種移植患者の解析によると、移 植後1年の累積IFI発症頻度はUCBTで17.32%、HLA一致血縁ドナーで4.60%、HLA不一致血縁で 8.18%、非血縁ドナーで11.77%であった。多変量解析で移植後早期(0-40日)、後期(41-100日)で はUCBTはIFIのリスク因子となる(それぞれHLA一致血縁ドナーに対するHRが4.60、4.64)ことが 示された。さらに後期(101-365日)ではリスク因子とならなかった。Sauterら1911はMSKCC単施設 での72名のATG非使用のdouble UCBT患者の解析を行ったところ、13名で真菌感染症を発症した が、うち10名は移植後30日以内の発症であった。Montoroら²¹⁴ はスペインの単施設でのMACによ る single UCBT 205名の解析で、IFI が48名 (23%) で56回発生し、糸状菌感染症が42名で、酵母感 染症が14名で認められ、侵襲性糸状菌感染症の頻度が高いことを報告した。糸状菌感染症の90%は 侵襲性アスペルギルス症、酵母感染の86%はカンジダ血症であった。一方Bejanyanら¹⁷⁰⁾はUCBTと MSDからの移植で移植直後の時期を除く移植後29日から1年の間の感染症合併頻度を比較したとこ ろ真菌感染症は両者で有意差を認めず、61-180日の間はMSDで1.0 per 1000 person day、UCBで0.1 とUCBでむしろ有意に少なかった (P=0.02)。Spees ら $^{188)}$ は、Duke大学の小児UCBT 患者 824名の 解析で、アスペルギルス症による死亡率が1995-2001年の8%から2008-2014年は <1%と有意に低下 し(P < 0.0001)、各種抗菌薬の進歩と好中球の生着達成率が上がったことが原因と推測されると報告

以上より、移植後1か月以内のIFI合併率はHLA一致血縁ドナーよりも有意に高率であるが、それ 以降は同等であること、糸状菌感染症が多いことが特徴といえる。

4. その他

《総論》

他のドナーからの移植と比べて合併頻度が高い可能性が報告されているものとして、肺合併症、中枢神経合併症を取り上げるが、共に報告数が限られており、さらなる検証が必要である。

CQ1:UCBT後肺合併症の特徴は?

《推奨》

特発性器質化肺炎の発症頻度は他ドナーと比べて同等だが、発症時期・症状・治療反応性が異なる。閉塞性細気管支炎の発症頻度は低い。びまん性肺胞出血の頻度が多いとの報告がある。これらの傾向を念頭におきつつ、原因検索のために適切な検査を実施することを推奨する。

《解説》

特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia) は移植後後期の合併症とされ 215,216 、Nakasone ら $^{217)}$ による国内TRUMPデータの解析では血縁PBSCTは発症リスク因子となり、UCBTは有意な発症リスク因子とはなっていない。単施設からの報告で、他のドナーからの移植と比べて発症時期が早いこと $^{218)}$ 、発症時低酸素や胸水を伴うことが多く、再燃する頻度が低いこと $^{219)}$ などが報告されている。

閉塞性細気管支炎は、日本のレジストリーデータを用いた case control study で、HLA一致血縁 BM ドナーに対する odds ratio が多変量解析で 0.26 (95% 信頼区間 0.11-0.58) と有意に合併頻度が低い (P=0.0011) ことが報告されている $^{220)}$ 。

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage) はMajhailら²²¹⁾ミネソタ大学のグループによると、180日累積発症率は、UCBTで7%、HLA一致同胞ドナーで8%、HLA一致非血縁ドナーで6%と有意

差を認めなかったと報告した。一方同じくミネソタ大学から、感染関連肺胞出血を含めて解析すると、UCBT は PBSC/BM と比べて多変量解析で有意に発症リスクが高かった (HR 2.08, 95%信頼区間 1.16–3.74; P = 0.01) 222 。

Konuma ら $^{117)}$ による TRUMP データの解析によると、時代と共に移植後早期の NRM は低下傾向にあるものの、肺合併症が死亡に占める割合は 1998-2007 年が 1.6% であるのに対し、2013-2017 年は 2.2% に増加していたことが報告されている。

CQ2:UCBT後中枢神経合併症は多いか?

《推奨》

HHV-6関連脳炎の頻度が多いことにより、HLA一致血縁ドナーよりも多い可能性があるが、これらは比較的少数例での解析結果によっている。好発時期には発症の可能性を念頭におき、早期に介入することを推奨する。

《解説》

Kishiら²²³⁾は2施設でのRIC移植患者232名中移植後早期中枢神経系合併症を18名で観察し、多 変量解析でUCBTが有意なリスク因子であると報告した(odds比, 14.5; 95%信頼区間 3.7-56.9; P < 0.0001)。Balaguer-Rosello ら²²⁴⁾は、スペインのLa Fe大学病院単施設のUCBT 343名、HLA一致同 胞ドナー366名でCNS感染症を解析し、5年の累積発症率はUCBT後で8.2%、HLA一致同胞ドナー で1.7% とUCBT後で有意に多く(P < 0.001)、UCBT後で真菌感染症、ウイルス感染症がHLA一致 同胞ドナーよりも有意に多く(それぞれP = 0.002、P = 0.003)、HHV-6脳炎がUCBT後ウイルス感 染症9名中6名、HLA一致同胞ドナーからの移植後1名中1名で発症したと報告した。同じスペイン の単施設から、971名の同種移植患者(HLA一致同胞ドナー467名、CB 381名、HLA半合致ドナー 74名、HLA一致非血縁ドナー 49名) で非感染性神経合併症について解析され、全体で132名に149 件(15.3%)認められ、5年の累積発症率は13%、HLA一致同胞からの移植で10.8%に対し、代替ド ナーからでは15.3% (UCBT後は17%) と有意に発症頻度が高かった (P = .004)。多変量解析で代替 ドナーの使用 (HR 1.7; 95% 信頼区間 1.12-2.3; P = .009)、年齢>40歳 (HR 1.6; 95% 信頼区間 1.1-2.7; P = .009)、急性 GVHD grade II-IV (HR 3.3; 95%信頼区間 2.2-5; P < .00001)、extensive タイプ慢性 GVHD (HR 3.2; 95%信頼区間 1.7-5.9; P = .0002) が有意なリスク因子であった $^{225)}$ 。Narimatsu ら $^{226)}$ は名古屋地区8施設のUCBT 77名の解析で移植後100日以内のCNS合併症は13%で発症し、BMや PBSCからの移植後と比べて同等かやや少ないと報告した。一方 Kageyama ら ¹⁷⁹⁾は、単施設 723 名の 同種移植患者(63%がUCBT、23%が非血縁BM、14%が血縁BM・PBSCドナー)で移植後100日以 内の早期CNS合併症を解析し、138名(累積発症率19%)で認めた。56名はHHV-6関連CNS疾患で あった。早期 CNS 合併症のリスク因子に関する多変量解析で、UCBT が唯一有意な因子であった (HR 3.59; 95%信頼区間 2.26-5.70; P < 0.01)。UCBT でそれ以外と比べて有意に早期 CNS 合併症の頻度が 高く(UCBT後で25.5%、UCBT以外で7.9%、P < 0.01)、原因別ではHHV-6関連CNS疾患と原因不 明例がUCBT後に有意に高かった(それぞれP < 0.01、P = 0.03)。その他の疾患(HHV-6以外の感染 症、脳血管障害、PRES、薬剤性等) は両群間で有意差は認めなかった。UCBT後にHHV-6関連CNS 疾患の頻度が高いことが複数の施設から報告されている174,227,228)。

以上より、UCBT後CNS合併症がHLA一致血縁ドナーよりも多く、その主たる原因はHHV-6関連疾患であるといえる。HHV-6感染症に対する対処方法等の詳細は日本造血・免疫細胞療法学会編「造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6(2022年1月)」を参照されたい(https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_03_hhv6_02.pdf)。

V. 成人疾患

1. 急性骨髄性白血病(AML)

《総論》

予後中間群・不良群AMLにおいて、HLA適合同胞がいない場合は、非血縁間BMT・PBSCTもしくはUCBTが治療選択肢となる。非血縁BMTとUCBTを比較した初期の研究では、UCBTがやや劣る結果であり $^{149,229)}$ 、UCBTの適応、特に予後中間群AML CR1に対する適応はより慎重に検討されてきた。日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインでは、予後不良群AML CR1に対して、HLA適合同胞、HLA適合非血縁間BM・PBSC、UCBはいずれもS(standard of care)とされているが、予後中間群AMLにおいては、HLA適合同胞とHLA適合非血縁間BM・PBSCがSに対して、UCBはCO(clinical option)と位置付けられている。一方でUCBTの成績は年代とともに着実に改善している $^{117)}$ 。本邦における近年のUCBT成績はHLA適合 非血縁BMTと概ね同等であり $^{150)}$ 、HLA適合血縁ドナーがいない場合にUCBをドナーとすることは十分考慮されて良い。特に、再発ハイリスク患者など、非血縁BM・PBSCのドナーコーディネートを待てない場合は積極的に検討されるべきである。

若年AMLに対する前処置としてはTBI レジメン、特に国内で優れた成績が報告されているG-CSF-combined Ara-C/Cy/TBI が広く普及している $^{100, 159, 230-232)}$ 。一方で、当初は生着不全が問題であった Bu レジメンも改良が進み、TBI レジメンを凌駕するような成績もみられるようになっている $^{71, 72)}$ 。今後、TBI レジメンとの比較検討が必要である。

CQ1:AMLに対するUCBT実施の適応は?

《推奨》

予後中間群・不良群 AML に対して、HLA 適合血縁ドナーがいない場合に UCB をドナーとして選択することは妥当である。

《解説》

AML CR1 においてドナー有り群とドナーなし群を比較した24件の臨床試験を統合したメタアナ リシスでは、予後中間群と予後不良群のいずれにおいてもドナー有り群がドナーなし群よりもOS、 RFSが優れていることが報告されており²³³⁾、予後中間群・不良群 AML に対しては HLA 適合同胞が いればCR1での同種移植実施が推奨されている。HLA適合同胞がいない場合には、非血縁間BM・ PBSCTもしくはUCBTが実臨床として標準的に施行されている。2001-2010年の間に報告された非 血縁BMTとUCBTを比較した7つの研究のメタアナリシスによると、UCBT群において生着不全率、 NRM が高く [RR = 4.27 (95%信頼区間 2.94-6.21), RR = 1.27 (95%信頼区間 1.01-1.59)]、再発率は 同等で、LFS、OS はUCBTで非血縁BMTよりも低いとの結果であった「RR = 1.14(95%信頼区間 1.07-1.22), HR 1.31 (95%信頼区間 1.16-1.48)] ²²⁹⁾。国内のTRUMP データを用いたUCBTと非血縁 BMTとの比較によると、2005年までに移植された患者を対象としたAtsutaら¹⁴⁹⁾の報告では、AML 患者ではUCBT群でNRMが多く、OS、LFSが低いとの結果であった。その後、2001~2010年に移 植された患者を対象としたTerakuraら150)の報告では、AML患者において、HLAアレル適合(8/8) 非血縁BMTと比べて、HLAアレル不適合(7/8)非血縁BMT患者のOSは有意に低下するのに対し、 UCBT患者では有意な低下は認められなかったことが示されている。UCBTの問題である生着不全お よび移植後早期のNRMは時代とともに着実に改善しており¹¹⁷⁾、移植年代により評価が異なっている 点に注意したい。単施設での比較であるが、非血縁BMTよりも優れたUCBTの移植成績やCBが有 する高いGVL効果を示唆する知見などが国内外から複数報告されている^{159,234)}。一方、寛解到達から 移植までの期間を考慮した臨床決断分析において、UCBTが非血縁BMTと比してやや劣る結果も示 されている 17 。これまでの研究はいずれも後方視的解析であり、患者選択や移植方法、人種・施設間格差などの影響は否定できないが、本邦における近年のUCBT成績はHLA適合非血縁BMTと概ね同等であり、HLA適合血縁ドナーがいない場合にCBをドナーとして選択することは妥当である。特に、再発ハイリスク患者など、非血縁BM・PBSCのドナーコーディネートを待てない場合は積極的に検討されるべきである。なお、迅速な移植実施が可能なドナーとして血縁HLA半合致ドナー、特に移植後大量CyをGVHD予防とした血縁HLA半合致移植(PTCy-haplo)が国内外で急速に普及している 57 。米国BMT-CTNにおいて実施されたdouble UCBTとPTCy-haploの第三相ランダム化比較試験では、主要評価項目である無増悪生存期間は両群で有意な差はなかったが、NRMならびにOSに関してはPTCy-haploの方が有意に優れる結果であった 47 。この研究で用いられた移植前処置は、毒性軽減を主眼としたFlu+Cy+TBI 2Gyであり、抗腫瘍効果に懸念が残る。登録された多くの症例が寛解期移植であったが、両群において高い再発率がみられており、本邦の実臨床と異なる部分も多く、結果の解釈には注意が必要であろう。国内のTRUMPデータを用いた寛解期AMLを対象としたUCBTと血縁HLA半合致移植との比較では、OS、LFS、NRM、再発率は2群間で有意な差がなかったと報告されている 2357 。

CQ2: 若年AML に対する UCBT の至適移植前処置は?

《推奨》

若年AMLへのUCBTの至適前処置は確立していない。

《解説》

東京大学医科学研究所から G-CSF-combined Ara-C/Cy/TBI を前処置に用いた優れた UCBT成績が 複数報告されている100,159,230,231)。多施設前向き研究においてもその高い安全性と有効性は検証され ており²³⁶⁾、AMLに対するUCBT前処置として国内に広く普及している。TRUMPデータを用いた前 処置の比較によると、G-CSF-combined Ara-C/Cy/TBI群で有意に好中球生着が良好[HR 1.57(95% 信頼区間 1.17-2.11)]、NRMを増加させることなく[HR 0.86(95%信頼区間 0.44-1.68)]、再発率 を減少し[HR 0.45 (95%信頼区間 0.21-0.95)]、最終的な生存が良好[HR 0.52 (95%信頼区間 0.31-0.87)] であったことが示されている²³²⁾。他のドナーソースで標準的とされているCy/TBIにG-CSFcombined Ara-Cを上乗せするメリットが示されているが、適応患者の抽出などさらなる検証が必要 であろう。またCy/TBIを用いたUCBTの生着率は満足できるものでなく、国内外でCy/TBIにFlu やAra-Cを併用するなどの試みも進んでいる^{1,78)}。現在、国内においてAra-C/Cy/TBIとG-CSFcombined Ara-C/Cy/TBIのランダム化比較試験が進行しており²³⁷⁾、その結果にも注目したい。non-TBIのMAC レジメンとして、他のドナーソースで汎用されているFlu/Bu4とBu/Cyを用いたUCBT において高い生着不全率が報告されており^{67,68)}、non-TBIレジメンの選択は慎重である必要がある。 一方で、近年は従来のnon-TBIレジメンに改良を加えることで良好な生着が得られることが示されて いる。国内からはFlu/Bu4に低用量TBI (4Gy) やMel (80mg/m²) を追加した報告^{71,72)}、海外において はFlu/Bu3にthiotepaとATG, Flu/Bu4にtotal lymphoid irradiation, Bu/CyにFluを追加した研究などが 散見されア³ーアፅ、TBIレジメンと同等の生着率が報告されている。Flu/ivBu4/Melレジメンは、比較的 高齢者の非寛解期骨髄系腫瘍に対しても優れた治療成績を示しており72)、若年層含めて国内で急速 に普及している。今後、TBIレジメンとの比較検討が必要である。

2. 急性リンパ性白血病(ALL)

《総論》

ALL に対するUCBT は、国内外から多数報告されており^{229, 238-244)}、HLA一致血縁ドナー不在時の代替ドナーとして妥当と考えられている。2018年に実施されたALL に対する同種移植のドナーソースは血縁BM/PBSCが212例、非血縁BM/PBSCが215例、UCBが212例とほぼ同数で分布している(Hematopoietic Cell Transplantation in Japan. Annual Report of Nationwide Survey 2019. The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation/The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation)。

ドナーソース間でのUCBの位置づけは定まったものはなく、日本造血・免疫細胞療法学会ALLガイドラインによると、高リスクALLのCR1において、HLA適合同胞、HLA適合非血縁ドナー、UCB ともに S (standard of care) となっている。HLA半合致ドナーとUCBのRICでの比較試験ではHLA半合致ドナーからの移植が有意に良好なDFSを示したが、ALLに限っての成績は明らかではない 4)。

移植前の前処置としてTBIが長年使用され $^{150, 239, 242, 245-247)}$ 、現在でも最も多く用いられる移植前処置となっている。非照射レジメンとの優劣は不明である $^{89, 248)}$ 。

CQ1:ALLに対するUCBT実施の適応は?

《推奨》

HLA適合血縁ドナーがいない場合に、UCBをドナーとして選択することは妥当である。

《解説》

Zhang ²²⁹⁾による2001-2010年の間に報告された7つの研究のメタアナリシスによると、急性白血 病3,389例全体での解析では生着不全率、治療関連死亡率はUCBTが非血縁BMTよりも高く[それ ぞれRR = 4.27(95%信頼区間 2.94-6.21), RR = 1.27(95%信頼区間 1.01-1.59)]、再発率は同等で、 LFS、OS はUCBTで非血縁BMTよりも低いとの結果であった [RR = 1.14 (95%信頼区間 1.07-1.22), HR 1.31 (95%信頼区間 1.16-1.48)]。しかしながらALLのみのサブグループ解析では、UCBT群の生 着不全率(RR = 1.57; 95%信頼区間 0.34-7.26)、慢性GVHD合併率(RR = 0.84; 95%信頼区間 0.61-1.17)、TRM (RR = 0.85; 95%信頼区間 0.65-1.12)は、非血縁BMT群とくらべて有意差はなかった。 その後もいくつかのグループがALLに対するUCBTの結果を報告しているが、概ね他の代替ドナー と同等との結果である。Ferraら²³⁸⁾スペインのグループは、13施設合同で149例の成人ALL患者に 2000-2007年に実施されたUCBT 62名、URD 87名の結果を解析した。それによると、5年OS、DFS は両者で有意差が無かったと報告している。Marksら²³⁹⁾はCIBMTRの成人ALLのCR1、CR2に対 する同種移植802名の成績を解析した。UCBTが116名含まれ、非血縁BM・PBSCドナーからの移 植と比べて、UCBT後は生着までの期間が長く、grade II-IV 急性 GVHD は少なく、慢性 GVHD、再 発率、TRM は同等で、3年 OS はUCBT で44%、HLA8/8 一致ドナーで44%、7/8 一致ドナーで43% と有意差はなかった。EBMTからCR2のALL(18歳以上、T-、B-、Ph±全て含む)に対する代替ド ナー間の比較の結果が報告された。UCB 104例、MUD 281例、MMUD 125例、Haplo 105例で 比較し、2年後のOS、LFS、再発率、NRM、GRFSすべて同等との成績であった²⁴⁰⁾。国内からは Nishiwaki ら²⁴¹⁾が1998-2009年に実施されたPh(-)ALLに対する代替ドナーからの移植1,726例を後 方視的に解析した。single UCBT 233例中CR1での移植例95例では、4年OSは57%で、非血縁成人 ドナー(434名)から(64%)と比べて有意差はなかった。最近Kakoら²⁴⁹⁾はPh陰性ALLの成人327名 (8/8 UBMT 163名、7/8 UBMT 98名、UCBT 66名)のTRUMPデータを用いて、CR1達成4か月後で の待機的UBMTと、1ヶ月後の早期UCBTとを臨床決断分析を用いて比較し、早期UCBTよりも待 機的 UBMT の方が良好な outcome であること、UCBT 後の NRM が低減できれば、結果が逆になると

報告している。

Hangai ら 242 は国内のAYA世代 (10-29歳)のALL 1,386例 (UCBT を 596名)の移植成績を解析し、1-9歳の小児患者と比べて有意に不良ではあるものの、5年OS が 64% (95%信頼区間 60-68%)、TRM が 19% (95%信頼区間 16-22%)と報告している。EBMT からも AYA 世代 (15-25歳)の ALL 患者 297名に実施した MAC UCBT の成績が報告された。3年OS は 44.8 \pm 3.1%で、AML (3年OS 45.2 \pm 3.7%)と比べて有意差を認めなかった $(P=0.69)^{243}$ 。

Tanaka ら 244 は 50 歳以上の急性白血病患者に対する UCBT、非血縁ドナー (8/8、7/8 一致) との移植成績を比較し (ALL がそれぞれ 18%、19%、16% 含まれる)、補正後の 2 年 OS は HLA8/8 一致非血縁ドナー 49% (95% 信頼区間 45-55%)、7/8 一致ドナー 38% (95% 信頼区間 32-45%)、UCBT 39% (95% 信頼区間 34-43%) と 8/8 一致非血縁ドナーで有意に良好であり、この結果は原疾患に関わらず同様であったが、CD34⁺細胞数が $\geq 0.84 \times 10^5$ /kg のユニットと GVHD 予防に CI + 他剤を使用した UCBT は 8/8 一致非血縁ドナーと比較して補正後 2 年 OS は同等であった [2 年の補正後 OS はそれぞれ 49% (95% 信頼区間 41-58%), 49% (95% 信頼区間 43-55%)] と報告している。

米国BMT-CTN 1101試験として実施された double CBT と PTCy-haplo の第三相ランダム化比較試験では、主要評価項目である無増悪生存期間は両群で有意な差はなかったが、NRM ならびに OS に関しては PTCy-haplo の方が有意に優れる結果であった 4)。本研究は約半数が AML 患者で、ALL は両群でそれぞれ 17%、18% であり、ALL に限っての優劣は不明である。

CQ2: ALL に対する UCBT の至適前処置は?

《推奨》

ALLへのUCBTの至適前処置は確立されていない。

《解説》

ALL に対するUCBTの前処置は、過去の報告ではTBIの頻度が多くなっている $^{150, 239, 242, 245-247)}$ が、non-TBI を多く用いる施設もある $^{238)}$ 。 Mitsuhashi ら $^{248)}$ は TRUMP データを用いて成人ALL に対する移植前処置としてTBI/Cy、内服 Bu/Cy、ivBu/Cy を後方視的に比較した。UCB は全体 $^{248)}$ は TRUMP データを用いて成人ALL に対する397名含まれていた。それによると、2年OS はそれぞれ69.0%、55.9%、71.0%で、多変量解析で内服 Bu/Cy は OS が TBI/Cy と比べて有意に低下し、SOS の合併頻度も高かった (HR $^{3.36}$; 9 = .030) が、ivBu/Cy は有意差を認めなかった。また、ALL 314 例への RIC/RTC での FM-TBI、FC-TBI、FB-based (FB+TBI か FB+Mel) の 34 種の前処置を比較した報告によると、レジメンによって OS に差がないことが報告されている $^{89)}$ 。以上より、これまで TBI レジメンが繁用されているが、FLU、ivBu の導入など non-TBI レジメンも多様化し、TBI レジメンの明らかな優位性を示すデータは乏しい。

3. 再生不良性貧血

《総論》

造血器腫瘍に対して同種移植を行う場合、移植前処置の役割はレシピエントのリンパ球を抑制して 拒絶を予防することと移植前に残存腫瘍量をできるだけ減らすこととなる。しかし再生不良性貧血に 対して同種移植を行う場合には後者を考慮する必要はない。一方で再生不良性貧血に対する移植では 特に輸血歴の長い患者において拒絶のリスクが高いことが知られており²⁵⁰⁾、移植前処置でいかにレ シピエントリンパ球を抑制するかが重要となる。特にUCBTはその他のドナーソースから移植する 場合より拒絶のリスクが高いため、いかにレシピエントリンパ球を抑制するかという点をより重視し て、至適前処置の検討がなされてきた。 なお後述のように再生不良性貧血に対するUCBTの治療成績は近年向上しており、移植を必要とする再生不良性貧血患者において適切な血縁、非血縁ドナーが存在しない場合にはUCBをドナーソースとすることは十分考慮されて良い。特に劇症型など骨髄バンクドナーの長期間に及ぶドナーコーディネートを待てない場合は積極的に検討されるべきである。待機的な移植が可能で非血縁ドナーとUCBのどちらも選択できる場合、前向き試験の結果はないため現時点での正確な比較は難しい。しかし本邦での後方視的検討では少なくとも40歳以上ではUCBTの成績の方が劣っており、また小児に対する非血縁者間BMTではHLA一致血縁者間移植と遜色ない成績が得られているため、小児および40歳以上で非血縁ドナーからの待機的移植が可能な場合にはUCBTは推奨されない251)。

CQ1:再生不良性貧血に対するUCBTの至適前処置は何か。

《推奨》

Flu 125 mg/m² + Mel 80 mg/m² + TBI 4 Gy レジメンが、特に成人再生不良性貧血患者に対する UCBT 前処置として本邦で最も用いられていて、良好な成績が期待できる。

《解説》

本邦において1998年~2006年に行われた再生不良性貧血に対するUCBT(小児症例も含む, n = 31) では生着率 54.8%, 2年OS 41.1% という成績であり、移植前処置別では各群に含まれる患者数は 少ないながら、Flu (90-250 mg/m²) + Cy (50-100 mg/kg or 2,250 mg/m²) + TBI (2-4 Gy) レジメンが Flu (120-175 mg/m²) + Mel (80-120 mg/m²) + TBI (4-5 Gy) レジメンを含むその他のレジメンと比較 して、生着率は変わらないもののOSが有意に良好であった²⁵²⁾。なおATGの使用は予後不良因子と なっていた。一方、2002年~2009年までに虎の門病院にて行われた12人の成人再生不良性貧血患 者についての報告では、Flu 125 mg/m² + Mel 80 mg/m² + TBI 4 Gy レジメンを前処置として UCBT を 行っていたが、1次性・2次性生着不全を各1人ずつ認めたものの3年OS 83.3%と非常に良好な成績 であった86。Melの用量などが両報告の差に影響したのかもしれない。TRUMPデータを用いて2002 年から2012年までに成人再生不良性貧血患者に対して行われたUCBTと非血縁者間BMTの成績を 比較した研究では、好中球生着率はUCBでHLA 8/8, 7/8, 6/8適合非血縁BMより有意に低くOSも 8/8適合非血縁よりも有意に劣るというものであったが、3年OS 69%と以前のデータよりは改善が認 められていた²⁵¹⁾。さらに40歳未満に限定すると、OSの有意差は消失していた。そしてこの研究に おけるUCBT前処置では、通常再生不良性貧血に対する移植前処置のキードラッグともいえるCyは UCBT患者69人のうち65%で使用されておらず、またATG/ALG/alemtuzumabは96%で使用されて いなかったということも大きな特徴と言える。虎の門病院のレジメンが48%で使用されていたとい うことであり、間接的にこのレジメンの有効性を支持する結果と言えるかもしれない。ただし海外 からはUCB以外のソースと同様の前処置を用いての成績が報告されており、フランスの報告ではFlu 120 mg/m² + Cy 120 mg/kg + thymoglobulin 5mg/kg + TBI 2 Gy を前処置とし、年齢中央値16歳(範囲 9-23歳)という若い再生不良性貧血患者 26人に UCBT を行い、生着率 88%, 1年 OS 88.5% という良 好な成績であった253)。また国内小児においては、1998年から2013年に実施された小児再生不良性 貧血27人に対するUCBTの成績がTRUMPデータを用いて解析され、Flu(120-175 mg/m²)+ Cy(50-100 mg/kg) または Mel (80-120 mg/m²) + TBI (2-6 Gy) (ATG なし) レジメンを用いた群 (N = 11) では、 5年OS、FFSともに 100%とその他のレジメンが使用された群 (N = 16) に比べて良好な成績が示され ている²⁵⁴⁾。以上より、国内で多く用いられているFlu/Mel/TBIレジメンを前処置に用いたUCBTは良 好な成績を期待できる移植方法と考えられるが、他のレジメンとの前向き直接比較は行われていない こともあり、特に若年者においてFlu/Cy/TBI ± ATGレジメンとの比較は今後の検討課題である。

4. 高齢者

《総論》

高齢者は、造血器悪性疾患の罹患率は若年者よりも高く、予後不良因子を有する割合が高いが、NRMの合併頻度が高く、同種移植の適応は個別に検討される。高齢患者は同胞も高齢のため血縁ドナーが得られる頻度が少ない。緊急時も対応可能なUCBは、使用可能なドナーソースとして有用であり、2018年の国内での60歳以上患者の同種移植全件数に対するUCBT実施割合は42.6%と<60歳(30.9%)よりも高い(Hematopoietic Cell Transplantation in Japan. Annual Report of Nationwide Survey 2019. The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation/The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation)。移植後の同種免疫反応に起因する臓器障害への耐用能が若年者よりも劣るため、十分なGVHD予防策を講じることが予後改善に必要である^{81,88,255)}。

CO1:他のドナーソースと比べてUCBT実施の適応は?

《推奨》

HLA一致血縁ドナーがいない場合に、UCBをドナーとして選ぶことは妥当である。UCBTは他の代替ドナーからの移植と比べて成績が劣る可能性があるが、全て後方視的解析結果であり、患者背景が強く影響していることが想定される。

《解説》

Weisdorf ら 256 は CIBMTR と Eurocord の データを用いて、50歳以上の AMLの CR1 の患者に対する同種移植成績を比較し、HLA8/8 一致非血縁成人ドナーと比べて UCBT は TRM が高く、LFS、OS が有意に低いことを報告した。7/8 一致非血縁成人ドナーとは LFS は同等であった。 Muffly ら $^{257)}$ は、CIBMTR データの解析で、70歳以上の高齢者 1,106名の2年 OS は 2000-2007年26% (95%信頼区間 29%-36%)、2008-2013年で39% (95%信頼区間 35%-42%) へと着実に改善していること、多変量解析では HCT-CI \geq 3 (HR 1.27, P = .006)、 MAC (HR 1.61, P = .0002) と UCB (N = 58, HR 1.97, P = .0002) が死亡率増加に有意に関連したと報告している。 Ustunら 258 は、SWOG、ECOG-ACRIN、CIBMTR の共同データから 60-77歳の AML CR1 患者で同種移植を実施した 431名について解析した。 UCBT (N = 102)後の TRM、DFS、OS は HLA 一致同胞ドナーから (N = 107) と比べて有意に不良であった。一方 Sandhuら 259 はミネソタ大学の70歳以上の AML・MDS 患者で同種移植を行った 22名(うち UCBT が 10名)の成績を解析し、2年の OS、DFS がそれぞれ 60%、50% と良好であり、60-69歳の UCBT 患者 60名や70歳以上で HLA 一致同胞からの移植成績 (N = 9) と同等であったと報告した。報告によって傾向が一定していないが、何れも後方視的解析で対象患者数が少ないことが理由として挙げられる。

国内からは、Tanakaら 244 によるTRUMPデータによる50歳以上の患者に対するUCBTと非血縁BMTとの比較がなされ、UCBTの2年OS(39%、95%信頼区間 34-43%)はHLA8/8一致非血縁BMT (49%、95%信頼区間 45-55%)と比べて有意に劣る(P < .001)が、HLA 7/8 一致非血縁BMT (38%、95%信頼区間 32-45%)とは同等であった。また、UCBのCD34 +細胞数が 0.84×10^5 /kg以上、GVHD 予防にCIと他剤の組み合わせを使用したAML、ALL患者では2年OSはHLA 8/8 一致非血縁BMTとも同等(24 + 25 + 25 + 26 + 27 + 27 + 28 + 29 +

年齢が高くなるにつれて、GVHD発症後のNRMのリスクが上昇することも報告されている²⁵⁵⁾が、特にUCBT後はPIR合併後のOSが不良であると報告されており⁸¹⁾、GVHD予防法を強化してPIRを適切に制御することが成績を改善させる可能性が示唆されている⁸⁸⁾。また、若年者よりもNRMが高い高齢者集団を、HCT-CIに加えてより包括的な、高齢者特有の健康状態の評価が可能なGeriatric assessmentの有用性も報告されている²⁶⁰⁾。

Ⅵ. 小児疾患

UCBTが適応とされる小児期特有の疾患として、原発性免疫不全症、先天性代謝異常症、遺伝性骨髄不全症候群などが挙げられる。また近年、小児固形腫瘍の代表的疾患である神経芽腫において移植片対腫瘍効果を狙いKIRミスマッチ非血縁者間UCBTが試みられ、その治療効果が期待されている。それぞれ詳細は「原発性免疫不全症」「先天性代謝異常症」「遺伝性骨髄不全症候群」のガイドラインを参照されたい。

1. 原発性免疫不全症

はじめに

原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency disease: PID) とは単一遺伝子異常により、易感染性、自己免疫疾患、悪性腫瘍、アレルギー、自己炎症性疾患を主徴とする症候群の総称である。PIDの基本的特徴である易感染性とは反復感染、難治性感染、遷延性あるいは持続感染、日和見感染、重症感染を示す。HIV 感染などの二次的要因がなければ、PID を疑う。しかしながら PID は前述したように易感染性以外の症状を主徴とすることもまれではなく、「免疫不全」というよりは「免疫異常症」として捉える考え方に変わりつつあり、疾患分類を決めている国際免疫学会連合 (International Union of Immunodeficiency: IUIS) では先天性免疫異常症 (inborn errors of immunity: IEI) と呼称変更するようになった。IEI は400疾患以上存在するが、免疫担当細胞の異常部位や臨床的特徴から下記の10のTable に分類されている 261)。

Table I	細胞性免疫および液性免疫の両者に欠陥のある免疫不全症(複合免疫不全症)
Table II	特徴的所見や症候群を呈する複合免疫不全症
Table III	抗体産生不全を主とする疾患
Table IV	免疫調節異常症
Table V	貪食細胞の数あるいは機能の異常
Table VI	内因性あるいは自然免疫異常
Table VII	自己炎症性疾患
Table VIII	補体異常症
Table IX	骨髄不全症候群
Table X	免疫異常を模倣する疾患

IEIの診断については成書に譲る²⁶²⁾。治療法は個々の疾患によって異なるが、基本的には適切な抗菌薬投与ならびに必要に応じて抗菌薬の予防投与である。一般にST合剤(+抗真菌薬、抗ウイルス薬)を予防投与することが多い。IEIの患者数の約半数を占める低ガンマグロブリン血症に対しては

免疫グロブリン定期補充療法が行われる。3-4週ごとの静注あるいは週1回の皮下注が行われ、皮下 注は在宅での治療が可能である。IgGトラフ値の至適レベルは個々の患者によって異なるが、700-900 mg/dLを目安とする²⁶³⁾。根治療法としてはHCTあるいは遺伝子治療である。遺伝子治療はわ が国では数例の試験的治療しか行われていないが、海外において一部の疾患ではすでに商品化され ているものもある。すべてのIEIがHCTの適応になるわけではなく、上記のTable I, II, IV, V, IXの 一部の疾患が対象とする。しかしながら他のTableに含まれる疾患に対してもHCTは行われること はある。移植前処置としてかつてはMACが行われた疾患もあるが、非腫瘍性疾患という特徴を鑑 みて、現在ではほとんどの疾患で治療強度を弱めたRICが選択される。移植ソースとしてはBM、 PBSC、UCBのいずれも選択されるが、BMが選択されることが多い。しかしながらHLA一致ド ナーが見つからない場合や緊急移植の適応となるIEIに対してはUCBTが行われる。IEIそのものは 稀少疾患であり、白血病等に比べると移植例も少なく、エビデンスが少ない。その中でも比較的患 者数が多く、評価に耐えうるUCBTの成績が報告されている重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency: SCID)、Wiskott-Aldrich症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)、慢性肉芽腫 症(chronic granulomatous disease: CGD)、重症先天性好中球減少症(severe congenital neutropenia: SCN)、家族性血球貪食性リンパ組織球症(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL)、X連 鎖高IgM症候群(X-linked hyper IgM syndrome: XHIGM)を取り上げて、前半ではそれぞれの疾患の 概要と移植適応を記載し、後半では可能な限り Minds に準拠して作成した UCBT ガイドラインを記載 する。IEIにおいては同じ疾患でも遺伝子型によって病態が異なる場合もあるので、IEIのHCTの経 験が豊富な施設で行うか、あるいはIEIの専門家と密に連携をとってHCTを行うことが望ましい。

1) 重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID)

(1) X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)/JAK3欠損症

《疾患概要》

T細胞 (細胞性免疫) ならびに B細胞 (液性免疫) の機能低下を伴う免疫不全症を複合免疫不全症と称し、その最重症の病型が重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) である。SCID はさまざまな病態によって、それぞれ異なる表現型を呈する。X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) や JAK3 欠損症、IL-7R α 欠損症は、サイトカインシグナル伝達系の異常に伴う SCID であり、CD3 γ / δ / ϵ /欠損症やCD45 欠損症、Orai1 欠損症はプレ T細胞レセプター (T-cell receptor: TCR) /TCR シグナル伝達系の異常である。また、V(D) J遺伝子再構成の異常の SCID にはRAG1/2 欠損症、Artemis 欠損症、DNA-PKcs (PRKDC) 欠損症、DNA ligase IV 欠損症、Cernunnos 欠損症が含まれる。これ以外にも代謝酵素異常による SCID である ADA 欠損症やミトコンドリアのエネルギー代謝酵素の異常が原因となる細網異形成症などが存在する 264 。

X-SCID は、疫学的には日本国内のSCID の約半数を占めている。ヒトのIL-2 受容体 γ 鎖をコードする IL2RG の異常が原因であり、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能しており、共通 γ 鎖 (γ c) とも呼ばれている。IL2RG の異常に伴う複数のサイトカインシグナルの機能障害により、T細胞とNK細胞が欠損し、TB⁺NK⁻SCID の表現型を呈する。細胞性免疫・液性免疫両者の機能不全によって、無治療ではニューモシスチス肺炎やCMV 感染症などの重症の日和見感染症で乳児期に死亡する 2^{65} 。

γcを含むサイトカイン受容体にリガンドが結合することによって、JAK1とJAK3が動員され、シグナルを伝達する。JAK3欠損症は、このγcの直下のシグナル分子であるJAK3をコードするJAK3の異常が原因であるため、臨床像はX-SCIDと類似しており、 $T^B^+NK^-SCID$ の表現型を呈する。JAK3欠損症は常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる 266 。

《移植適応》

乳児期早期から重症感染症に罹患することから、原則的にほぼ全例で緊急でのHCTを行う必要が

ある。診断後速やかに細菌、ウイルス、真菌などの感染症の鑑別とそれらの治療と予防を行う必要がある²⁶⁷⁾。

(2) その他のSCID

《疾患概要》

前述したようにSCID は病態によってそれぞれ異なる表現型を呈する。X-SCID/JAK3 欠損症以外にも患者数が比較的多く、染色体脆弱性を呈するため前処置強度に注意を要する疾患が含まれる V(D) J遺伝子再構成異常のSCID について記す。

B細胞やT細胞では分化成熟の過程でDNAの二本鎖切断という損傷が発生し、これに続いて免疫グロブリンおよびTCRの可変領域でV(D)J再構成が起こる。これによって可変部の膨大な多様性が生まれ、無数の抗原特異的な免疫応答を可能にしている。この再構成は非相同末端再結合と呼ばれるDNA修復機構によってもたらされており、①Recombination signal sequence特異的DNA二本鎖切断: initiation、②DNA二本鎖切断部位の認識: identification and signalization of DNA-dsb、③DNA修復: repairの3つのステップで構成されている。①の異常にはRAG1/2欠損症、②の異常にはArtemis欠損症、PRKDC欠損症、③の異常にはDNA ligase IV欠損症、Cernunnos欠損症が含まれる。いずれも一般的にはTBNK+SCIDの表現型を呈し、種々の病原体に対する易感染性を示す。また、RAG1/2の活性が残存するhypomorphic変異を有する患者では、多様性が制限されたB細胞やT細胞の分化が起こり、Omenn症候群の臨床像を示すことも知られている。DNA修復過程には関与しないためRAG1/2欠損症は放射線感受性の亢進を認めない²⁶⁸⁾。一方で、Artemis欠損症、PRKDC欠損症、DNA ligase IV欠損症、Cernunnos欠損症はDNA二本鎖切断修復応答異常に伴う放射線感受性亢進および染色体脆弱性を呈するため、特に前処置強度には注意が必要である²⁶⁹⁾。

《移植谪応》

V(D)J遺伝子再構成異常のSCIDも、乳児期から重症感染症に罹患することから、予後不良である。原則的にはほぼ全例でHCTを行う必要がある²⁶⁹⁾。X-SCID、JAK3欠損症と同様で、細菌、ウイルス、真菌などの感染症の鑑別とそれらの治療と予防が非常に重要になる。

患者の遺伝子変異や表現型、全身状態、罹患している感染症によって、前処置やドナーソースの工夫を要する場合があるため、HCTの適応の判断にはIEIの専門医との綿密な連携を行って進める必要がある。

2) Wiskott-Aldrich症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)

《疾患概要》

WAS は1936年にWiskottが、1954年にAldrichが報告した免疫不全を伴う特徴的な症候群(Table II)の代表的疾患である。易感染性、血小板減少、湿疹を3徴とし、X連鎖潜性(劣性)遺伝形式をとる。原因遺伝子はXp11.22に局在するWAS遺伝子である 270)。基本は男児に発症するが、X染色体不活化パターンの異常な偏りによって発症する女性例も少なからず報告されている。典型例は3主徴を認めるが、臨床症状の程度はさまざまであり、下記に示す重症度分類が提唱されている。

クラス1	血小板減少のみ
クラス2	血小板減少 + 軽症または一過性の湿疹 ± 軽症感染症
クラス3	血小板減少 + 持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
クラス4	血小板減少 + 持続性難治性湿疹 + 反復性重症感染症
クラス5	血小板減少 + 湿疹 and/or 反復性感染症 + 自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

血小板減少のみを示す軽症例(クラス1)はX連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: XLT)とも称される²⁷¹⁾。WASにおいては遺伝子変異のタイプと臨床的重症度に相関がみられ、軽症例はミスセンス変異例が多く、WAS蛋白発現陽性が多い²⁷²⁾。

《移植適応》

WAS は重症度が多様であり、移植適応と移植時期が問題となる。古典的WAS (クラス3以上) は繰り返す感染症や重篤な出血により、予後不良であり、乳児期に移植適応となる。わが国の多数例のWAS の解析では5歳以下で移植を受けた症例の長期生存は約80%であるが、5歳以降ではさまざまな合併症により成功率が低くなるため²⁷³⁾、小児期早期に移植適応の判断をすべきかもしれない。XLT は比較的予後良好とされるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、IgA 腎症の合併率が高くなるため、適格なドナーがいれば移植適応と考えてよい²⁷⁴⁾。

3) 慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease: CGD)

《疾患概要》

CGD は、食細胞の活性酸素産生に重要なNADPHオキシダーゼ複合体を構成する分子の先天的な欠損・機能低下を特徴とする原発性免疫不全症である。原因遺伝子としては、CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4がある。本邦では患者の3/4がCYBB遺伝子異常を伴うX連鎖CGDであり 275 、それ以外は常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。

本症の患者は食細胞の活性酸素産生能が欠損・低下し、カタラーゼ産生菌(黄色ブドウ球菌、緑膿菌、クレブシエラ、セラチア、結核/BCG菌、アスペルギルスやカンジダなどの真菌)への易感染性を呈する。一方、肉芽腫形成、炎症性腸疾患などの種々の炎症性疾患も合併することも知られており、X連鎖CGD患者でより多く認められる 276)。また、残存する活性酸素種 (reactive oxygen intermediates; ROIs) は CGD の予測因子となる 277)。

診断の早期化や抗菌薬・抗真菌薬での治療・予防投与、インターフェロンγなどにより、本症の生命予後は大幅に改善した²⁷⁸⁾。一方で、感染症の反復や炎症性疾患の管理に難渋する症例もあり、これらの合併症が残存しながらHCTを行う症例も一定数いる。

《移植谪広》

同種HCT は根治療法として普及しているが、軽症患者の一部には移植なしに長期生存している例も存在する。一方で、移植を受けた患者は移植を受けていない患者よりも、重症感染症の発症頻度・手術・入院のリスクが低く 279 、QOL/emotional well-being の指標が良好であるという報告がある 280 。移植技術の向上などによりHCTの成績が向上していること、感染症・非感染性合併症の罹患が移植のリスクとなることなどもあり、適格なドナーがいる場合においてはHCT が積極的に検討される傾向にある。

参考までに、欧州移植学会/欧州免疫不全症学会での移植適応を下記する281)。

HLA一致血縁もしくはHLA一致/不一致非血縁/BM・/PBSCドナーが存在し、かつ、以下のいずれかを認める場合に移植適応としている。

(1) CGD 専門医の不在、(2) 長期抗菌薬に対するコンプライアンス不良、(3) 重篤な感染症の既往、(4) 進行性臓器障害を伴う重症な肉芽腫性病変の存在、(5) ステロイド依存性の自己炎症性疾患、(6) 現行の治療に反応しない感染症、(7) 遺伝子治療後などの、前がん病変やMDS

4) 重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN)

《疾患概要》

SCN は先天的な好中球の分化障害のために重症な好中球減少症が引き起こされるIEIの一病型である。原因遺伝子としては*ELANE* [常染色体顕性(優性)] が50-60%程度(わが国では75-80% ²⁸²⁾)と最

も多く、他にはHAXI [常染色体潜性(劣性)]、GFII [常染色体顕性(優性)]、CSF3R [常染色体顕性(優性)] などが知られている 283)。なおKostmann症候群はHAXI変異を伴うSCNを指し、発達遅滞やてんかんなどの神経学的合併症を伴うものであり、SCNと同義ではない。ELANE変異を有する患者の一部は、周期性好中球減少症とよばれる比較的軽症の表現型を取ることも知られている。

本症の患者は好中球減少症により、黄色ブドウ球菌や連鎖球菌などによる中耳炎、呼吸器感染症、蜂窩織炎、深部膿瘍、口腔潰瘍・歯肉炎などに罹患しやすい。抗菌薬登場以前での致死率は90%、抗菌薬が登場した後も80%が敗血症のため死亡していたが、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤が登場し、全生存率は80%以上に改善した²⁸⁴⁾。一方でG-CSFへの反応性は患者によって異なり、5~10%の症例は反応が乏しいとされる。

生存期間が延長したことや、一部の症例ではG-CSF投与が背景となり、SCN 患者は発癌素因を持つことが明らかになった。本症に関連してMDSやAMLなどの発症が知られており、MDS/AMLへの年間発症率は2.3%、15年間でのMDS/AMLでの累積死亡率が22%と計算されている $^{285)}$ 。さらに、G-CSF を8 μ g/kg/日以上の投与下で好中球絶対数が2,188 / μ Lを下回る症例は、敗血症およびMDS/AMLでの死亡が多いことが知られている $^{286)}$ 。

《移植適応》

低容量のG-CSFに反応する低リスク患者においてはHLA一致血縁ドナーがいる場合にHCTが検討される。一方、低リスクのSCN患者において、HLA一致血縁以外の代替ドナーからの移植が移植なしよりも利益が上回るというエビデンスはなく、現時点では積極的には推奨されない。

5)家族性血球貪食性リンパ組織球症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL)

《疾患概要》

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) は、高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固、高フェリチン血症、骨髄などにおける活性化したマクロファージの血球貪食を特徴とし、全身の血管内皮障害から多臓器不全に陥る症候群であり、致死的経過をとることもまれではない²⁸⁹⁾。遺伝的な免疫異常による一次性と、感染症・悪性リンパ腫・自己免疫疾患などに続発する二次性に分類される²⁹⁰⁾。一次性HLHは単一遺伝子異常を背景とするものであり、細胞傷害活性の低下を背景とする疾患が代表的で、パーフォリン異常の家族性HLH (familial HLH: FHL)2型、パーフォリンを内在する細胞傷害性顆粒の放出異常症 (FHL1・3・4・5型、白皮症を伴う Chédiak-Higashi 症候群・Griscelli 症候群2型・Hermansky-Pudlak 症候群2型) が含まれる。またX連鎖リンパ増殖症候群 (XLP: X-linked lymphoproliferative syndrome) も一次性 HLH に含まれ、原因遺伝子により XLP1 (SAP 欠損症)と XLP2 (XIAP 欠損症)に分類される²⁹¹⁾。

HLHの診断は、一般にHLH-2004診断基準によりなされる 292 。FHLにみられる遺伝子異常・家族歴の存在に加えて、1)発熱、2)脾腫、3)血球減少、4)トリグリセライド高値またはフィブリノゲン低値、5)血球貪食像、6)NK活性低下、7)フェリチン高値、8)可溶性IL-2受容体($_{\rm SIL-2R}$)高値の8項目中5項目以上を満たせばHLHと診断する。

FHL症例の $70\sim80\%$ は乳児期に発症するが、20%ほどは乳児期以降の小児期に発症し $^{290)}$ 、成人発症例も散見される $^{293)}$ 。一方、乳児期に発症する重症HLHの約半数はFHLであるとの報告もあり $^{290)}$ 、

乳児期発症HLHに対してFHLを疑うことには一定の根拠がある。FHLでは、病初期より中枢神経病変を呈する症例が多く²⁹⁴⁾、中枢神経病変のみで発症する場合もあるため注意が必要である²⁹⁵⁾。

《移植適応》

単一施設 (フランス、ネッケル小児病院) でHCT を受けた48例のFHLのOS は58.5%であった 296)。活動期にHLA半合致ドナーから移植を受けた場合の予後は不良であった。12例は生着不全などによって2回移植を受けていた。移植関連合併症は肝中心静脈閉塞症が最も多く、28%で認められた。長期にわたる合併症は多くなく、28例中2例 (7%) で軽度の神経障害を合併していた。FHLの治療としてHCTの長期的効果が示された。FHL は免疫化学療法で寛解が得られたら、できるだけ早期にHCT を行うべきと考えられる。

6) X連鎖高IgM症候群 (X-linked hyper IgM syndrome: HIGM)

《疾患概要》

高 IgM 症候群 (hyper IgM syndrome: HIGM) とは免疫グロブリンクラススイッチ再構成障害により低 IgG、低 IgA 血症に伴う易感染性を特徴とする IEI であり、血清 IgM は正常~高値となる。HIGM の原因遺伝子はさまざまであり、CD40L, CD40, AICDA, UNG, PMS2, MSH6, INO80 などが報告されている。うち CD40L 欠損症は X連鎖 HIGM (XHIGM) とも呼ばれ、HIGM の約半数を占める。 HIGM の主たる臨床症状は低ガンマグロブリン血症に伴う細菌感染症 (主に呼吸器感染症) であるが、 XHIGM (CD40L 欠損症) ならびに CD40 欠損症はニューモシスチス肺炎やクリプトスポリジウム感染などの日和見感染をきたし、複合免疫不全症 (Table I) に分類される。

《移植適応》

HIGM は免疫グロブリン定期補充療法で比較的予後は良好であるが、XHIGM ならびにCD40 欠損症は日和見感染をきたすため、HCT の適応となる。XHIGM におけるクリプトスポリジウム感染は抗菌薬 (アジスロマイシンなど)を投与しても駆除が困難であり、持続感染による遷延性下痢症から中心静脈栄養を必要とすることもある。また上行性に胆管にも感染し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌などの不可逆的病態となる²⁹⁷⁾。5歳以上になると臓器障害やその他の合併症が多くなり、移植成績が低下するため、5歳未満でのHCT が望ましいとの報告もある²⁹⁸⁾。

CO1:UCBTはどのようなX-SCID/JAK3欠損症患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA適合もしくはHLA7/8アレル適合血縁ドナーがみつからない場合

《解説》

欧米においては、HLA適合血縁ドナーに加えて、 $TCR\alpha\beta$ ・CD19除去処理によるHLA半合致血縁ドナーからの移植で良好な成績が報告されている 299,300)。また、新生児スクリーニング (newborn screening: NBS) によって SCID を早期診断することができるため、適切な感染症対策を行いながら、非血縁 BMドナーを待機することも可能となっている。一方で、日本国内においては、細胞除去処理移植は保険適用外であり、NBSも広く普及していないため、重篤な日和見感染症の罹患をきっかけに診断される症例が未だに多くを占めている。日本国内での非血縁者間 BMT はコーディネート開始から移植までには中央値 127 日 (約4か月) の時間を要するため、待機することが一般的に困難である。以上のことから、血縁 HLA 適合もしくは HLA 7/8 アレル適合血縁ドナーが存在しない場合には、迅速に実施することが可能な UCBT が日本国内では推奨される 301)。

SCID における UCBT の報告を表1に示す。1995-2005年の登録期間の EBMT (ヨーロッパ) の報告 302)

と 2000-2009年の登録期間の原発性免疫不全症治療コンソーシアム (PIDTC: アメリカ)の報告 299 では、それぞれOS 62%、58%と決して良好とはいえない移植成績であったが、2010年以降の登録である PIDTCの成績では2年OS 81%と明らかな改善が見られている 303 。 2008年からアメリカでNBS が開始された影響や移植前後の支持療法の改善が予後に寄与したと考えられている。一方で、日本国内からの SCID に対する UCBT では、Morio 5^{301} は 2010年以前の移植例でも OS 71%と比較的良好な成績を報告している。IEI に対する報告ではないが、HCT においては白人に比較すると日本人で重症 GVHD や非再発死亡が少ないことが報告されており、日本人における UCBT の成績に人種が影響を及ぼしている可能性も考えられる 3040。少数例の報告になるが、Iguchi 5^{305} 0や Kumaki 5^{306} 0の報告ではそれぞれ 3/3 例、4/5 例の長期生存を報告している。また、Miyamoto 5^{307} 1は EBMT 2020 で日本における 182 例の SCID に対する HCT (UCBT 81 例)を報告しており、10年 OS は HLA 適合血縁ドナーからの HCT 82%、HLA 適合 UCBT 81%、HLA 不一致 UCBT 63% であり、HLA 適合 UCBT は HLA 適合血縁ドナーからの HCT 82%、HLA 適合の成績であった。

以上の報告を総合的に考えるとSCIDに対するUCBTは適切な血縁ドナーが得られない場合の代替ドナーとして適切といえる。今後は日本国内でのNBSの広い普及や同種移植の代替となる遺伝子治療の導入が期待される。

2(1:00)	D (C)						
	掲載年	研究グループ	症例数	前処置	生着不全	急性 GVHD GradeIII-IV	全生存率
Fernandes JF et al.	2012	EBMT/ESID	74	MAC: 46, RIC: 20 前処置なし:7, NA: 1	NA (生着率:86%)	NA (Grade II-IV: 34%)	5y-OS 62%
Pai SY et al.	2014	PIDTC	43	NA	14%	10%	5y-OS 58%
Heimal J et al.	2017	PIDTC	21 (Typical SCID) 10 (Atypical SCID)	NA	NA (再移植率:0%)	NA	2y-OS 81%
Morio T et al.	2011	日本	40	MAC: 10, RIC: 18, 前処置なし:12	NA (好中球回復:74%)	NA	5y-OS 71%
Iguchi A et al.	2011	日本	3 (X-SCID)	Flu 180 mg/m², BU 8mg/kg	0%	1/3 (33%)	Alive: 3/3 (100%)
Kumaki S et al.	2013	日本	5 (X-SCID)	Flu 125 mg/m², Mel 80 mg/m²	0%	1/5 (20%)	Alive: 4/5 (80%)

表1:SCID に対するUCBT

EBMT/ESID: The European Society for Blood and Marrow Transplantation/The European Society for Immunodeficiencies, PIDTC: Primary Immune Deficiency Treatment Consortium, NA: not available, Flu: fludarabine, BU: busulfan, Mel: melphalan, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, OS: overall survival

CQ2:X-SCID/JAK3欠損症患者に対するUCBTの前処置はどのようなものた推奨されるか?

《推奨》

Flu 180 mg/m² + Bu 8回投与 [area under the curve (AUC) 30 mg・hour/L] による強度減弱前処置が推奨される。

十分なエビデンスの蓄積はないが、Bu投与量についてはAUC 30 mg/hour/Lが推奨される。

《解説》

X-SCID・JAK3欠損症はT細胞が欠損しており、歴史的には緊急的な前処置なしのHCTから行われ始めた。前処置なしでもT細胞は生着し、細胞性免疫の回復が見られる。ただし、B細胞における混

合キメラと免疫グロブリン補充からの離脱困難の問題があり、1990年代に入り、Bu + CyをベースとしたMACが行われた。しかし、結果的に感染症や前処置毒性によって死亡する例が見られた 308,309 。その後、毒性を軽減するために、現在の主流骨格となるFluベースのRICでのHCTが行われるようになり、欧州免疫不全学会(ESID)/EBMTガイドライン 2017は、SCIDに対するUCBTでは、①Flu 160 mg/m² + Bu (AUC 90 mg・hour/L: Bu 16回投与に相当) + ATGもしくはアレムツズマブ (ALZ)、②Flu 180 mg/m² + Bu (AUC 60 mg・hour/L) + ATGもしくはALZ、③Flu 150 mg/m² + トレオスルファン (Treo) 42 g/m² (+ ALZ) の3つのレジメンを推奨している 281 。

少数例ではあるが、表1のIguchi ら 305 の報告で、Flu 180 mg/m² + Bu 8回投与のRICを用いたUCBTによってX-SCID 3例ともに長期生存が得られ、完全キメラを達成している。また、Nishimuraら $^{310)}$ は5例のSCID (X-SCID/JAK3欠損症)に対してFlu 180 mg/m² + Bu 8回投与 (AUC 30 mg・hour/L) によるRICを用いたUCBTを行い、全例が長期生存し、完全キメラもしくは高い割合のドナーキメリズムおよび免疫グロブリン補充からの離脱を達成していることを報告している。EBMT 2020 でMiyamotoら 307 は、Flu + Buの前処置でのSCIDに対するHCTで10年OS 87%と報告している。現在アメリカでは、Flu + Bu + ATGを用いた SCIDに対するUCBTを含むHCTの臨床試験 (NCT02127892) が行われており、またドナーソースはUCBではなく TCR $\alpha\beta$ ・CD19除去でのHLA 半合致血縁移植になるが、SCIDに対するBu (AUC 25–35 もしくは55–65 mg*hour/L) + ATGのランダム化比較試験 (NCT03619551) も行われている。これらの結果も待たれる。

欧米と比較して日本人は人種的にGVHDリスクが低いことが報告されており、UCBTにおいては、ATGによるT細胞回復の遅延やそれに伴う感染症リスクが懸念されるため、原則的にはATGを用いないことが望ましい $^{304,\,311}$ 。ESID/EBMTのガイドラインでもHLA適合もしくは $^{5/6}$ アレル適合のUCBTではALZやATGの投与は避けるよう記載されている 281 。

UKからはFlu + Treo + ALZによるIEIに対するUCBTを含むHCTが報告されている。Atypical SCIDも含まれるが、32/36例(89%)で長期生存が得られている³¹²⁾。ただし、日本国内ではTreoは保険適用外であり使用することができない。

Flu + Mel によるRICでのUCBT も SCID に対して試みられているが、混合キメラが課題となっている。Kumaki ら $^{306)}$ は Flu + Mel でのUCBT で 4/5 例の長期生存を報告しているが、生存している 3/4 例では B および NK 細胞分画が混合キメラであった。また、BMT・PBSCT のデータになるが、Rao ら $^{313)}$ は Flu + Mel による IEI に対する HCT (SCID 32 例) を報告している。全体としても混合キメラの頻度は高く、SCID 21 例中 3 例のみでしか免疫グロブリン補充からの離脱を達成できていなかった。

以上のデータなどから考えると、造血細胞移植学会ガイドラインでX-SCID およびJAK3 欠損症に推奨しているレジメンと同様に、 $Flu~180~mg/m^2 + Bu~8$ 回投与 $(AUC~30~mg \cdot hour/L)$ が推奨される。

CQ3: UCBT はどのようなV(D)J遺伝子再構成異常のSCID患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA 7/8 アレル以上適合の血縁・非血縁ドナーがみつからない患者

《解説》

欧州からの76例のRAG1/2欠損症と69例のArtemis欠損症に対する移植の報告では、42例のHLA 適合ドナーからHCTが行われており、88%が長期生存を達成している³¹⁴⁾。また、前処置を受けてHLA半合致ドナーから移植された症例では、36/55例(63%)が長期生存していた。また、国際的なDNA二本鎖切断修復異常症(DNA ligase IV欠損症、Nijmegen症候群、Cernunnos欠損症、毛細血管拡張性運動失調症)に対するHCTの報告では、53/77例(69%)が長期生存していた³¹⁵⁾。症例数が少ないためか、HLA適合血縁ドナー、HLA適合非血縁ドナー、HLA非適合非血縁ドナーで生存率に有意差はなかった。残念ながら、UCBTに焦点を当てたV(D)J遺伝子再構成異常のSCIDの既報告は存在

しないが、一般的にBMT・PBSCTに比較するとUCBTは生着率が劣ることはよく知られており、前述のデータを加味して考えると、HLA 7/8 アレル以上適合の血縁・非血縁BMドナーが存在しない場合に限り、UCBTを検討することが推奨される 269 。

V(D) J遺伝子再構成異常のSCIDでは、移植時に低年齢であることや、DNA 損傷修復応答の異常を有する疾患が含まれることから、適切なドナーが存在しない場合のHLA半合致ドナーからのHCTでは、基本的にはPTCy療法によるGVHD予防法を用いることは困難である。UK からはUCBTとともにHLA半合致ドナーのTCR $\alpha\beta$ ・CD19除去によるIEIに対するHCTが報告されており、RAG2欠損症やArtemis欠損症でも長期生存例が見られる 316 。適切なドナーが存在しない染色体脆弱性を認める患者は、HLA半合致血縁ドナーのTCR $\alpha\beta$ ・CD19除去による移植の良い適応であり、日本での導入が待たれる。

CQ4:V(D)J遺伝子再構成異常のSCID患者に対するUCBTの前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

RAG1/2 欠損症: Flu 180 mg/m² + Bu 16 回投与 (AUC 60-65 mg・hour/L: モニタリングの詳細は X-SCID/JAK3 欠損症の項を参照)

Cernunnos 欠損症および DNA ligase IV 欠損症: Flu 150 mg/m² + Cy 20 mg/kg + ATG 5 mg/kg (HLA 適合 UCB ドナーの場合: 2.5 mg/kg に減量)

- *Artemis 欠損症およびPRKDC 欠損症: 推奨される前処置は確立していない
- **いずれの疾患においても十分なエビデンスの蓄積は乏しく、IEIの移植に精通した専門医との連携 を推奨する。

《解説》

V(D) J遺伝子再構成異常のSCID は末梢血のT細胞欠損を伴い、前処置なしもしくは免疫抑制療法でのHCTによって、T細胞機能の再構築が見込める症例も存在するが、前述のように免疫再構築が十分に得られないリスクが存在する。また、hypomorphic変異の症例などではリンパ球がさらに残存していて、免疫再構築不良や拒絶のリスクが高まるため、いずれの疾患でも前処置を行ってUCBTを実施することを推奨する。

前述の欧州からのRAG1/2欠損症とArtemis欠損症に対する移植の報告では、RAG1/2欠損症では62%、Artemis欠損症では42%の症例がBuベースの前処置を受けており、前処置なしの症例はそれぞれ38%、58%であった 314)。RAG1/2欠損症とArtemis欠損症を合わせた解析になるが、前処置なしの症例に比較してBuベースの前処置を行われた例やアルキル化剤を含む前処置を受けた例のB細胞再構築は良好であり、またアルキル化剤を含む前処置での移植を受けた例はCD4 $^{+}$ T細胞再構築は良好であった。一方で、Bu 8回投与のRICにおいては、CD4 $^{+}$ T細胞再構築は不良であった。この報告では2000年以前の症例も含むことから、Bu + Cyの前処置を受けた症例も含まれるが、晩期合併症の観点から、現在では二剤のアルキル化剤を用いることは避けるべきだと考える 281)。また、複合免疫不全症の表現型となるhypomorphic変異のRAG1欠損症に対するFlu + BuでのHCTや、SCIDの表現型をとるRAG2欠損症に対するFlu + Treo + thiotepaのRICによるHCTの成功例が報告されている 316,317)。残念ながらUCBTに焦点を当てた報告はほとんどないが、代替ドナーからの移植として、以上のことを考えると、RAG1/2欠損症に対するUCBTでは、Flu + Bu 16回投与ベースのRICを用いたUCBTが推奨される。この際には、X-SCID/JAK3欠損症の項に記載のようにBuをモニタリングして算出したAUC 60-65 mg・hour/Lに強度を減弱することが重要である。

Artemis 欠損症はBuベースの前処置が有効な可能性も考えられるが、RAG1/2 欠損症と異なり、DNA 二本鎖切断修復異常に伴う染色体脆弱性を呈し、症例毎でその程度が異なることから、前処置の最適

化は難しく、標準的な前処置レジメンは確立していない。そのためか、アメリカでは遺伝子治療が臨床試験として進められている(NCT03538899)。PRKDC欠損症は極めて稀な疾患であり、少数例の成功例の報告はあるが^{318,319)}、まとまった移植成績の報告はなく、標準的な前処置は未だ定まっていない。

DNA ligase IV欠損症、Cernunnos欠損症、Nijmegen症候群は、染色体脆弱性を明らかに呈してお り、ESID/EBMT ガイドライン 2017では、強度を大幅に減弱したRICであるFlu 150 mg/m² + Cy 20 mg/kg + ALZの前処置を推奨している281)。これは同様に染色体脆弱性を呈するFanconi貧血の前処 置骨格とほぼ同じものである³²⁰⁾。前述の国際共同研究の結果からRICを用いたHCTでは79%の生 存率であったのに対してMACでは41%と有意に予後不良であった。MACではレジメンに関連した 多臓器不全で死亡している症例も存在するため、避けるべきである 315 。Schober $6^{321)}$ の報告では、 DNA ligase IV の症例報告に加えて、過去の症例報告がレビューされており、Flu + Cy + ALZもしく はATGのRICによるHCTで3/4例の生存が確認されている。またCernunnos症候群でも少数例だが、 Flu + Cy + ATG の移植成功例が報告されている 322)。これらの報告から考えると、ESID/EBMT が推奨 するFlu + Cy + ATGによるRICは一定の有効性と安全性について許容される結果と考えられ、UCBT における前処置としても推奨される。ATGについては、X-SCID/JAK3欠損症の項に記載のように、 日本人はGVHDリスクが低く、UCBTにおけるT細胞再構築の遅延やそれに伴う感染症リスクが懸 念される^{304,311)}。一方で、このFlu + Cyベースの推奨前処置は非常に強度を減弱しており、前述のよ うに早期胸腺前駆細胞も残存しているため、ATGによって拒絶のリスクを回避することが必要にな る³²³⁾。以上のことから、議論の余地は残されているものの、日本国内の移植の際に使用されるATG 5 mg/kg を標準投与量として、HLA適合UCBドナーの際には減量した2.5 mg/kg を推奨投与量とした。 Fanconi 貧血における UCBT でも同様に ATG が前処置に組み込まれており、この推奨を支持するもの と考えられる³²⁴⁾。ただし、hypomorphic変異の症例などではさらなる前処置の検討が必要と考えら れるため、IEIの移植に精通した専門医との検討を行うべきである。

CQ5:UCBTはどのようなWAS患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA一致ドナーがみつからない WAS 患者では UCBT を考慮する

《解説》

Shekhovtsova 6^{325} はWAS に対する 90 例のUCBT について報告している。平均年齢は 1.5 歳。臨床スコアはクラス 2 が 23%、クラス 3 が 30%、クラス 4 が 23%、クラス 5 が 19% であった。 5 年時点でのOS ならびに EFS はそれぞれ 75%、70% であった。多変量解析によると移植時年齢 2 歳以下、XLTが良好な EFS と関連していた。HLA一致ドナーが見つからない小児 WAS 患者は UCBT が選択肢となりうると報告している。

2005年から2015年に原発性免疫不全症治療コンソーシアム (PIDTC) でHCTを受けた129例のWAS患者の平均年齢は1.2歳であった 326 。ドナーソースはBMが80例(62%)、PBSCが10例(8%)、UCBが39例(30%)であったが、ドナーソースによる成績の差はなかった。5年OSは91%であった。移植時年齢5歳未満の5年OSは5歳以上のそれに比べて有意に良かった。

1985年から2004年にわが国で造血細胞移植を受けた57例のWAS患者のうち、11例はHLA一致血縁、10例はHLA不一致血縁、21例は非血縁BM、15例はUCBがドナーであった $^{273)}$ 。5年OSは73.7%、5年EFSは65.7%であった。非血縁BMおよびUCBから移植を受けた患者の5年OSはいずれも80%であった。非血縁者からの移植成績が向上していてきているので、WASは診断後早期に移植すべきと結論づけている。

WAS において UCB も含めて適格ドナーが見つからない場合は、遺伝子治療が考慮される。わが国においても早期に導入されることが望まれる。

CQ6:WAS患者に対するUCBTの前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

Buを基本骨格とするMACが推奨される

《解説》

Shekhovtsova ら³²⁵⁾の報告によるとUCBT を受けた90例のWAS 患者のほとんどはHLA不適合UCB をソースとしてATG を含めたMACで移植が行われた。

PIDTCにおける129例のWAS患者のうち65%の患者はBuを基本とするMACを受けていた³²⁶⁾。 前処置はOSに影響しないが、ドナーT細胞および骨髄系細胞の生着と関連していた。特にFlu/Mel を基本とする前処置(RIC)では骨髄系細胞のキメリズムは50%未満であった。骨髄系細胞のキメリ ズムが95%以上のレシピエントの方が移植後の血小板数が有意に多かった。

わが国のWAS患者 57例の移植成績をみると、単変量解析にてHLA不一致血縁ドナー、移植時年齢 5歳以上、Bu + Cy またはBu + Cy + ATG以外の前処置でのOSが低かった 273 。多変量解析ではBu + Cy またはBu + Cy + ATG以外の前処置が唯一OSの低下に関与していた。

1985年から2016年までに日本造血・免疫細胞療法学会に登録された108例のWAS患者においてMACによる移植が76例、RICによる移植が30例で行われた $^{327)}$ 。GVHDの予防は51例がCSA、51例がTacで行われた。Tacを投与された患者の方が生着率が有意に高かった。OSは混合キメラの患者より完全キメラの患者の方が有意に高かった。多変量解析ではCy 200 mg/kgを含むMACを受けた患者の完全キメラの達成率はその他の前処置を受けた患者より有意に高かった。

WASでは自己免疫疾患や悪性腫瘍のリスクが高いことが知られているが、Toyodaら³²⁸⁾は自己免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) を合併したWAS患者に対して移植前後にリツキサンを併用したUCBTを行い、TTPも治癒させることができたと報告している。

CQ7:UCBTはどのようなCGD患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA一致血縁およびHLA一致非血縁BM/PBSCドナーがみつからないCGD患者で検討される

《解説》

Chiesaら $^{329)}$ の後方視解析の報告によると、欧州ではCGD患者 712 例中 30 例 $^{(4.3\%)}$ しか UCBT を受けていない。単変量解析では、 3 年 OS でみると UCBT は $^{82\%}$ と他の移植ソースと同等の成績 $^{(BM)}$ 88%; PBSC, $^{87\%}$ であったが、生着不全は 3 年で $^{27\%}$ と他の移植ソース $^{(BM)}$ 11%; PBSC $^{15\%}$; P = 0.009) に比して有意に多かった。ただ多変量解析では移植ソースによる生着不全へのリスクに有意差はなくなり、代わりにドナーの血縁・非血縁、あるいは HLA の一致度によって生着不全のリスクが規定される結果となった。

また、Yanagimachi ら 330 によるわが国での後方視解析の報告では、CGD91例中9例にUCBT が施行された。単変量解析、多変量解析ともにUCBT はOS には有意な影響を与えなかったが、他の移植ソースと比較してEFS が低下していた (5年EFS 30%; HR 6.01)。

上記の後方視解析の結果を踏まえると、再移植によって全生存率には差はなくなるものの、CGD に対するUCBTは、血縁一致ドナーあるいは非血縁BM・PBSCドナーと比較して生着不全のリスクが高い。したがってUCBTはこれらのドナーが得られない場合にのみ選択肢として検討される。一方で、非血縁不一致BM・PBSCドナー、血縁HLA半合致ドナー、UCBのうちどれを選択すべきかについては明確な基準はない。適切なドナーがいない場合の移植源の選択については、代替ドナーの

HLAの一致度、患者の年齢・体重、活動性の感染症の有無、非感染性合併症の有無、前処置の選択、 移植施設の経験などとともに総合的に検討する必要がある。

なお、CGD に対しPTCy 法 $^{331-333)}$ や ex vivo での TCR α/β ・CD19 除去を併用した血縁 HLA 半合致移植の報告も散見されている $^{316,334)}$ 。また CGD は遺伝子治療に対する臨床試験も行われている $^{335,336)}$ 。これらの新規治療については症例の蓄積がまだ不十分である一方で、適切なドナーがいない場合での有効性が期待されている。UCBT も含めたそれぞれの治療の選択肢・優先度については、今後も知見の更新が必要である。

CO8: CGD 患者に対する UCBT の前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

明確な推奨レジメンはないが、Buを基本骨格とするMACが検討される

《解説》

Gungorら³³⁷⁾ がまとめた国際多施設共同前向き試験によると、Flu 30 mg/m²×6 days (day $-8 \sim -3$)、ATG 2.5 mg/kg×3 days (day $-5 \sim -3$)、低用量Bu (累積AUC: 45-65 mg/L×h, day $-5 \sim -3$) によるRICを用い、HLA一致血縁またはHLA 9/10 or 10/10 一致非血縁からのBMまたはPBSCを移植ソースとして、56人のCGD患者がHCTを受けた。2年OS: 96%、2年EFS: 91%、生着不全5%、90%以上のドナー型キメリズムが93%と良好な結果が得られた。この成績はBu + Cyを使用したMACによる移植と遜色がなかった。わが国においてはOsumiら³³⁸⁾が、上記のレジメンを参考に、Flu 30 mg/m²×6 days (day $-8 \sim -3$)、ATG 2.5 mg/kg×2days (day $-7 \sim -6$)、低用量Bu (累積AUC: 45-65 mg/L×h, day $-5 \sim -2$)、低線量TBI (3Gy, 非血縁ドナーのみ, day -1) によるRICを用いた前向きパイロット試験を行った。HLA 7/8一致以上の血縁または非血縁ドナーからのBMTを6名に施行し、5名の無イベント生存を報告し、安全性と有効性を確認した。本レジメンはMACよりも移植関連合併症の低減も期待できることもあり、これらの国内外の報告からHLA一致血縁または非血縁BM/PBSCを移植ソースとした場合の推奨レジメンと位置づけられる。

またBu以外の前処置における多数例の報告では、Morillo-Gutierrezら³³⁹⁾は、CGDに対してTreoを含む前処置を用いたHCT 70例について後方視解析を行い、2年OS 90%、2年EFS 81%と良好な成績を報告している。

一方、CGD に対するUCBT における前処置についての文献はいずれも症例報告にとどまっており、十分なエビデンスのあるレジメンはない。UCBT では生着不全のリスクがあることから、より強度の強いレジメンの有用性が想定されている。Tewari ら 340 は、Flu 75 mg/m²、ivBu 16 mg/kg、Cy 200 mg/kg、ウマ ATG 90 mg/kg による MAC による UCBT を 6 例に対して行い、2 例が再移植を要したが、4 例については良好なドナーキメリズムが得られたと報告している。また、UCBT でも Flu + Bu + ATG による前処置を骨格として、生着を担保するために Bu を myeloablative dose (累積 AUC 80-100 mg/L × h) に増量したレジメンが欧州では検討されている。

CQ9: UCBT はどのような SCN 患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA一致血縁ドナーが見つからない場合に検討されるが、その他の移植ソースと比較したエビデンスは乏しい。

《解説》

Fioredda ら 341 は欧州での後方視研究にて、136人の SCN 患者の HCT に対する解析を報告している。 UCBT は 24例 (18%) で施行され、移植ソースごとの単変量解析では 3年OS (UCBT 92%、BM 82%、PBSC 75%)、3年EFS (UCBT 70%、BM76%、PBSC 59%) ともに有意な差は認められなかった (HLA一致血縁からの移植成績は、3年OS が85%、3年EFS が77%)。一方、好中球生着率はBMT 89%、PBSCT 84% に対し、UCBT では 68% と有意差はないものの低い傾向にあった。多変量解析でOS に負の影響を与えたのは、移植時年齢 (10歳以上) とHLA の不一致であった。なお、本研究の 87% の症例が MAC による HCT をうけており、高い生着率に関しては前処置の影響を受けていることも考慮しなければならない。

また、Connelly 6^{342} は literature review を行い、65人の SCN の移植例について解析している。対象 コホート中30名がUCBT を受け、HLA一致血縁と比較し、OS (93% vs 95%)、EFS (76% vs 86%)、生着不全 (24% vs 14%) であった。文献間で観察期間に差はあるものの、OS に関しては同等であるが、生着不全は UCBT でやや高い可能性が示唆された。

上記研究の結果からは、SCNに対するUCBTの移植成績は悪くはなく、移植ソースの一つとして考えてよい。一方、UCBTは生着不全のリスクとなる可能性はある。UCBTは移植ソースとして、HLA一致血縁がいない場合に検討されるが、HLA一致非血縁BM・PBSCドナーやHLA不一致ドナーの中での優先度についてのエビデンスは乏しく、患者の移植適応や移植細胞数、前処置、あるいはその他の移植条件などを総合的に検討する必要がある。

CO10:SCN 患者に対するUCBTの前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

良質なエビデンスのある推奨する前処置は存在しないが、FluにBu、CyあるいはMelを組み合わせたより強度の減弱された前処置が考慮される。Bu/Cyを基本骨格とするMACも古典的に使用されており、選択肢として考慮される。

《解説》

SCNのHCTに関して、現時点で良質なエビデンスのある前処置は存在しない。

Connelly 6^{342} は literature review を通じ、SCN に対する MAC の前処置として、Bu/Cy が最も多く 選択されていたと紹介している。わが国に限った Oshima 6^{343} の報告においても、18 例中 11 例が Bu/Cy を骨格とする前処置を受けている。

一方で短・長期的な移植関連合併症を考えると、より強度の弱い前処置が近年では考慮されている。Connelly 6^{342} の施設では、Bu/Cy よりも減弱した Flu+Bu (MAC) \pm ATG を選択している。また、Fioredda 6^{341} の後方視解析によると、136 例の SCN の症例のうち、MAC は 87%、RIC は 13% で施行された。前処置の違い (MAC vs RIC) により 3 年 OS (82% vs 76%)、3 年 EFS (71% vs 64%)、生着率 (82% vs 94%) に有意な差は得られず、RIC の有用性が示唆された。なお、本研究でのRIC の多くは Flu+Cy+ATG+ 低線量 TBI であった。一方、本研究ではキメリズムの評価はされていない。

UCBTに限った報告は症例報告レベルにとどまる。Osone 6^{344} は Flu + Mel + 低線量 TBI の前処置 による UCBT の 3 例報告を行っており、いずれも完全ドナーキメリズムを達成している。

以上より、SCNに対する前処置は古典的にはBu+Cyが使用され、近年ではFlu、Cy、Mel などを組み合わせたより強度の弱い前処置が選択されている。短期間でのOS/EFS/生着率に関してはMAC と RIC で差がないため、今後はRIC を積極的に検討していく必要がある。一方で、これらのMAC るいは RIC 間で、十分な症例数をもとに有意性をしめすエビデンスは存在しないため、その他の移植条件や施設間での経験をもとに決定されるのが現時点では望ましい。可能であれば前向き試験も検討される。

なお、本疾患は骨髄系悪性腫瘍の素因があることから、レシピエントクローンの残存は望ましくなく、完全ドナー型キメリズムが望ましいとされている。SCNの移植後混合キメラが悪性腫瘍を発生しやすいかどうかについては実際の証明はされていないが、生着の観点だけでなくキメリズムの観点からも最適な前処置を検討する必要がある。

CQ11: UCBT はどのようなFHL患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA一致ドナーが見つからない場合

《要約》

FHLはHLH-94などの免疫化学療法で寛解に入ったら、できるだけ速やかにHCTを行う。UCBT は他のソースと移植成績の差がほとんどないため、HLH一致ドナーが見つからない場合には、UCBTを選択する。可能な限り細胞数が多く、HLAの一致度が高いUCBを選択する。

《解説》

HLHに対する移植成績はMACで50-70%の生存率が報告されているが、ドナーソースや治療関連毒性が問題となっている。Patelら 345 は14例の小児HLH(6例のFHLを含む)に対してUCBTを行った。10例(71.4%)が生存し、9例は完全ドナーキメリズムを維持している。HLA一致ドナーが見つからない場合はUCBTを考慮すべきとしている。

EBMTから1996年から2004年にUCBTを受けた118例のFHLの移植成績が報告された 346 。6年OSは55%であった。多変量解析では 9.9×10^7 /kg以上の有核細胞数を移植された患者のOSがよかった。HLAが適合している方が、DFS生存率が良好であった。十分量の細胞数とHLA一致のUCBはHLA一致ドナーが見つからないFHL患者に対する移植の選択肢になりうる。

Nishiら $^{347)}$ は RIC でUCBT を行った 13 例の FHL の移植成績を報告しており、さらにわが国の一次性あるいは家族性HLH に対する同種 HCT の成績によると RIC-UCBT は MAC-BMT と比べても遜色がないと報告されている $^{348)}$ 。 53 例の FHL が解析され、OS は 65.4% であり、13 例の RIC-UCBT の OS は同程度であった。 HLH に関連した合併症のために PS4 の患者は極めて予後不良であり、 PS4 の患者を除いた RIC-UCBT の OS は 80.0% であった。 RIC-UCBT は治療関連毒性を下げるが、生着不全を高める。しかし生着不全は2回目の UCBT で救済できる。したがって HLA 一致ドナーがいない場合には UCBT は代替ドナーとなる。

CQ12:FHL患者に対するUCBTの前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

強度減弱前処置が考慮される

《解説》

Patel ら $^{345)}$ による 14例の小児 HLH (6例の FHL を含む) に対する UCBT のうち、10例が MAC で、4 例が RIC で移植を受けた。6例がグレード II または IV の急性 GVHD を認めたが、慢性 GVHD は認められなかった。

EBMTからのUCBT (1996~2004年) の報告によると、118例のFHLのうち、90%の患者でMAC による移植が行われ、そのほとんどがBuを基本骨格とするものであった 346 。

わが国でRIC-UCBTを行った13例のFHL例に対する前処置の基本骨格はFlu + Mel \pm 低線量TBI (2-4 Gy)であった 347 。早期に拒絶された2例はMACによる2回目のUCBTで救済された。2例が原

病に関連して死亡した。Mel を基本骨格とする前処置を行った11 例において、 120 mg/m^2 以上のMel + TBI か高用量Mel (180 mg/m^2) で完全生着の頻度が高かった。Flu + Mel を基本骨格とするRIC は UCBT を行う乳児において考慮される前処置である。

わが国の一次性あるいは家族性 HLH に対する同種 HCT の成績によると RIC-UCBT は MAC-BMT と比べても遜色がないと報告されている $^{348)}$ 。 UCBT の前処置として $140~\text{mg/m}^2$ の Mel + Flu +ATG が 適していると考えられるが、投与量も含めた至適投与方法については今後の検討課題である。

CQ13: UCBT はどのような XHIGM 患者で推奨されるか?

《推奨》

HLA一致ドナーがいない場合にはUCBTが考慮されうる

《解説》

中国の重慶からの報告では5例のXHIGM が報告され、うち2例がUCBT を受けて寛解となったとの報告がある 349 。

Duke 大学から7例のXHIGM の移植成績が報告されており、ドナーソースはBM が5例で、PBSC ならびにUCB がそれぞれ1例であった 350 。XHIGM は前処置方法、ドナーソースによらずHCT を考慮すると述べている。

1993-2015年にHCTを受けた130例のXHIGMの国際共同研究による移植成績が報告された $^{351)}$ 。移植後5年のOS、イベントフリー生存率(EFF)、DFS はそれぞれ $^{78.2\%}$ 、 $^{58.1\%}$ 、 $^{72.3\%}$ であった。2000年以降、移植時年齢 10 歳未満、臓器障害がない患者において移植成績が良好であった。EFS はHLA一致同胞、MAC レジメン、BMドナーで良好であった。

わが国の56例のXHIGM患者の長期予後を調べた成績が報告されている 298)。うち29例がHCTを受けた。移植を受けた患者の方が受けていない患者に比べて有意にOSがよかった。EFS は移植時5歳以下の患者はそれ以降に移植を受けた患者に比べて有意によかった。ドナーソースはBM、PBSC、UCBがそれぞれ25例、1例、3例であった。

CO14:XHIGM患者に対するUCBTの前処置はどのようなものが推奨されるか?

《推奨》

MACが望ましい

《解説》

Duke大学でHCTを受けた7例のXHIGMのうち、5例がMAC、2例がRICであった³⁵⁰⁾。XHIGMは前処置方法、ドナーソースによらずHCTを考慮すると述べられている。

1993-2015年にHCTを受けた130例のXHIGMの移植成績が報告され、MACレジメンがOS、EFS ともにRICに比べて優れていた 351 。

わが国でHCTを受けた29例のXHIGM患者のうち、Bu + CyによるMACによる移植が18例で行われ、良好な成績を示していた $^{298)}$ 。RICは長期合併症を考えると望ましいが、今回の研究ではMACとRICの成績の差を見出すことができなかった。

2. 先天代謝異常症

はじめに

先天代謝異常症において同種 HCT が標準治療である代表的疾患としては、ライソゾーム病である ムコ多糖症とペルオキシソーム病である副腎白質ジストロフィーなどが挙げられる³⁵²⁻³⁵⁴⁾。ペルオ キシソーム病においては、ドナー由来の単球が諸臓器で各組織マクロファージとなり組織の修復に 寄与し、特に脳においてはミクログリアなどが直接神経組織を修復することにより355)、またライソ ゾーム病においては、これに加えて生着したドナー由来細胞から欠損酵素が補充されることにより、 HCT の治療効果が得られると考えられている 356)。これらの疾患において特に問題となる中枢神経症 状への効果は、高度に進行した例では限定的であり、診断後早期の移植が生命および神経学的予後の 改善につながる。従って、先天代謝異常症に対する同種HCTのドナー・幹細胞ソースとしては、早 期の移植を要する場合には非血縁BMよりもコーディネート期間が短いHLA一致同胞からのBMま たは非血縁UCBが選択されることが多い。HLA一致同胞は多くの疾患において最優先ドナーとなる が、先天代謝異常症においては、同一疾患の未発症あるいは保因者である可能性を考慮する必要があ り、保因者からのHCTでは効果が劣ることから非保因者ドナーを優先する³⁵⁷⁾。非血縁UCBTに関して は前処置法の工夫などにより近年ではBMTと同等あるいはそれ以上の成績が得られており133,358-3600、 迅速に入手可能なことやHLA不一致度が比較的許容されることから優先される選択肢である。また、 UCBには多分化能を有する幼若な細胞が多く含まれるため、BMよりも中枢神経症状への効果など 速やかな原病の改善が得られる可能性が示唆されている 133, 358, 360-363)。PBSC は、非腫瘍性疾患である 先天代謝異常症に使用する利点は少なく推奨されない。

1)ムコ多糖症

《総論》

ムコ多糖症はムコ多糖の分解に必要なライソゾーム酵素が先天的に欠損することにより全身の細胞にムコ多糖が蓄積し、特徴的顔貌、関節拘縮、椎体変形、精神運動発達遅滞、肝脾腫、心臓弁膜症など様々な症状が進行性にみられる遺伝性疾患である。同種HCTによる治療が行われる主な病型には、欧米で発症頻度の高いムコ多糖症 I 型の重症型 (Hurler症候群) と、日本などアジアで頻度の高いムコ多糖症 II 型 (Hunter症候群) があり、その他の病型に対する報告は少ない。

ムコ多糖症 I 型は α -L-イズロニダーゼの欠損による常染色体劣性遺伝疾患であり、重症型である Hurler症候群では同種 HCT が標準治療として実施され、病初期の移植によって中枢神経系への効果も 期待できる $^{352,353,360,363)}$ 。 従来、病初期の目安は2歳未満とされてきたが、1985年から2011年に同種 HCT が実施された217例の長期成績の検討では、1歳4か月未満あるいはDQ/IQ が85以上の時期に移植が実施された例で高次認知機能を含む中枢神経系発達が有意に良好であることが示されている 364 。

ムコ多糖症 II 型(Hunter症候群)はイズロン酸2-スルファターゼの欠損によるX連鎖遺伝疾患であり、日本におけるライソゾーム病で最も頻度が高い。Hunter症候群に対する同種HCTの適応については、重症例で中枢神経症状の改善が得られにくいことから欧米では否定的な考えが主流であったが 365 、近年、その効果が見直されている。国内で1990年から2003年に同種HCTが実施され長期生存している例の検討では、脳萎縮の進行停止が17例中11例に認められ、移植を受けていない対照群では言語能力の低下が19例中12例に認められたのに対して移植例では7例中1例に留まり、さらに心臓弁膜症の改善や関節可動域の改善など中枢神経系以外への効果も確認された 366 。また、酵素補充療法よりも原病の改善度が高いことを示す報告もみられ $^{366-368}$ 、特に病初期におけるHCTが有効であることが示唆されている 369 。これらの報告より、Hunter症候群においても早期の同種HCTが適応となると考えられる。

CQ1:ムコ多糖症に対するUCBT実施の適応は?

《推奨》

HLA一致血縁ドナーがいない場合、HLA 6/6適合UCB は優先されるドナーのひとつである。

《解説》

ムコ多糖症に対する同種HCTのドナー・幹細胞ソースに関しては、主にHurler症候群において非血縁UCBの有用性が報告されている。Duke 大学/CIBMTRとEurocord/EBMTの共同研究では、1995年から2007年にHurler症候群258例に対してMACを用いて同種HCTが実施され、全体の生着率は91%(生着日中央値19日)であり、HLA一致同胞間BMTとHLA 6/6一致UCBTで最も良好な成績が得られたと報告された358。5年無イベント生存率(生着を伴う生存率)はともに81%であり、続いてHLA 5/6一致UCBTでは68%、HLA一致非血縁PBSCT・BMTでは66%であった。また、非血縁UCBTは他の幹細胞ソースからの移植に比べて完全ドナーキメリズム達成率や正常酵素活性が得られる率が有意に高いことも示されており358、360-363)、Hurler症候群において優先される選択肢である。国内における成績の報告としては、Katoら359)による日本造血・免疫細胞療法学会一元化登録データを用いた後方視的検討があり、1985年から2010年までにムコ多糖症93例を含む先天代謝異常症216例に対して同種HCTが実施され、その10年全生存率はムコ多糖症1型で77%、ムコ多糖症11型で80%であった。非血縁UCBT成績の向上が認められ、10年全生存率は2000年前後で38%から82%に改善し、同期間の血縁BMTおよび非血縁BMTにおける10年全生存率87%および74%と遜色は認められなかった。また、とくに非血縁UCBTにおいて、RICの方がMACよりも良好な成績が得られることが示唆された。

2) 副腎白質ジストロフィー

《終論》

副腎白質ジストロフィーはABCDI遺伝子の異常により、組織での飽和極長鎖脂肪酸の蓄積を背景に中枢神経系の脱髄と副腎不全を来すX連鎖遺伝性疾患である。代表的病型である小児大脳型では、視力や聴力障害、学業成績低下、性格変化などで発症し、急速な進行を認め、発症早期のHCTが唯一有効な治療法である。

HCTの適応は、脳MRIでの進行度を示すLoes score、視力や聴力などの神経学的機能異常の進行度、知能指数 (IQ)、精神機能障害の程度などを総合的に評価して判断されるが、国際的にはLoes score が9点未満で5つの神経学的機能異常のうち1つまでにとどまる例で生命予後が良好であり移植適応とされている 370 。しかし、家族歴のない発端者の多くでは診断時のLoes score が10点以上と国際的な移植適応の推奨基準を超えているのが実情である。一方、RICの導入や非血縁UCBTの利用により、進行例においても期待できる移植成績が報告されるようになり、現時点での国内ガイドラインではLoes score12点以下が移植適応とされ、ただし内包への進展例では慎重に判断することが推奨されている 371 。

CQ2:副腎白質ジストロフィーに対するUCBT実施の適応は?

《推奨》

急速な進行を認め、発症早期のHCTが唯一有効な治療法である本疾患においてUCBは最も優先されるドナーソースの1つである。

《解説》

副腎白質ジストロフィーにおいて優先されるドナー・幹細胞ソースはHLA一致の非保因者同胞BMまたは非血縁UCBである $^{354,371)}$ 。非血縁UCBTの成績に関して、Duke大学とEurocord/EBMTから、1996年から2013年に大脳型副腎白質ジストロフィー56例を含む白質ジストロフィー169例に対して非血縁UCBTが実施され、全体の生着率は86%(生着日中央値21日)、副腎白質ジストロフィーの6年全生存率は59%であり、HLA一致度の高いUCBの使用と症状出現前の移植が生存に対する良好因子であったと報告されている $^{372)}$ 。さらに、UCBには多分化能を有する幼若な細胞が多く含まれるため、BMよりも中枢神経症状への効果が高いことが示唆されている $^{133,360)}$ 。

CQ3:副腎白質ジストロフィーに対するUCBTの至適前処置は?

《推奨》

Bu + CyによるMACが標準的に用いられてきたが、Flu + Mel + TBI (3-4Gy) によるRICによる UCBTも有力な選択肢である。

《解説》

副腎白質ジストロフィーに対する移植前処置はBu + CyによるMACが標準的に用いられ、Duke大学とEurocord/EBMTからの報告においても83%に採用されていた 372)。一方、主に国内からRICを用いた非血縁UCBTの有用性が報告されている $^{133,373-375)}$ 。Katoら $^{373)}$ は、2009年から2016年に16例の小児大脳型副腎白質ジストロフィーに対してFlu + Mel + TBI (3-4 Gy)によるRICを用いて同種HCT(非血縁UCBT 14例、HLA一致同胞間BMT 2例)を実施し、その5年全生存率は91%と良好で、内包への非進展例では移植後18か月までに神経学的症状の安定または改善が得られたことを報告した。日本造血・免疫細胞療法学会一元化登録データを用いた1988年から2015年までに実施された副腎白質ジストロフィー99例に対する非血縁UCBT (48例)を含む同種HCTの後方視的検討においても、Flu + Mel +TBI (2-6 Gy)によるRICが使用された39例の移植成績は他の前処置が用いられた60例に比べて有意に良好であり、100%の5年全生存率が得られていた 133)。非血縁UCBT成績の向上も認められ、5年全生存率は2007年前後で68%から97%に改善し、同期間のBMTにおける5年全生存率93%と遜色がなかった。また、評価可能な少数例での検討であるが、神経学的所見への効果は非血縁UCBTの方がBMTよりも高いことが示唆された 133 。

3. 遺伝性骨髄不全症候群

《総論》

遺伝性骨髄不全症候群は、遺伝的因子の関与によって造血細胞の分化・増殖が障害され、血球減少をきたす疾患群の総称であり、汎血球減少をきたすFanconi 貧血、先天性角化不全症、Shwachman-Diamond症候群や単一系統の血球減少を呈するDiamond-Blackfan 貧血、重症先天性好中球減少症、先天性無巨核球性血小板減少症などが含まれる。いずれも稀少疾患であり、最も頻度の高いFanconi 貧血でも年間発症数は5-10人程度である。従って、遺伝性骨髄不全症候群に対する同種HCT、とりわけUCBTに関してエビデンスレベルの高い前方視的研究はほとんどなく、後方視的研究の結果が蓄積され、治療方針決定に利用されている。

遺伝性骨髄不全症候群の各疾患では、骨髄不全に加えて先天奇形などの身体所見を伴うことが多く、また悪性腫瘍の合併が多いことが知られている。同種HCTによる治療は骨髄不全には有効であるが、それぞれの疾患特有の他の症状への効果はなく、HCTの適応は骨髄不全の重症度や造血器腫瘍(MDSやAML)への移行の有無に応じて検討される。遺伝性骨髄不全症候群に対する同種HCTにおいて優先

される幹細胞ソースはBMである。PBSCTでは慢性GVHDの発症率が高く、遺伝性骨髄不全症候群では慢性GVHDが二次がん発症のリスク因子であることが示されていることから³⁷⁶⁻³⁷⁹⁾、これら疾患に対する幹細胞ソースとしてPBSCは推奨されない。非血縁UCBTに関しては、従来は生着不全や免疫学的再構築の遅れによる感染症により十分な成績が得られていなかったが、前処置法の改良などによりその成績の向上が期待されており、適切なBMドナーが得られない場合には選択肢となり得る。

CO1: Fanconi 貧血に対する UCBT 実施の適応は?

《推奨》

HLA一致血縁または非血縁BMドナーがいない場合、とくに造血器腫瘍への進展例では、UCBT も考慮される。

《解説》

Fanconi 貧血は一部を除き常染色体劣性遺伝疾患で、汎血球減少に加え皮膚の色素沈着・骨格系の異常・低身長・性腺機能不全といった身体所見を特徴とするが、中にはこれら身体的特徴を認めない例もあるため、小児および青年期の造血不全症においてはFanconi 貧血の可能性も念頭に染色体脆弱性試験を行う必要がある。後天性再生不良性貧血と共通の重症度基準が用いられ、輸血依存を呈するやや重症以上の骨髄不全がある場合、あるいは造血器腫瘍への進展がみられた場合には早期の同種HCTの適応となり、BMドナーが得られない場合にはUCBTも考慮される。

1988年フランスにて5歳のFanconi貧血の男児に凍結保存された妹のUCBが輸注され生着が得られたのが世界で最初のUCBT例である³⁸⁰⁾。遺伝性骨髄不全症候群に対するHLA一致同胞間UCBTの有用性に関しては、Eurocord/EBMTから、1998年から2014年に48例のFanconi貧血を含む97例の遺伝性骨髄不全症候群に対してHLA一致同胞間UCBTが実施され、その生着率は90%(生着日中央値18日)、7年全生存率は89%と良好な成績が報告されている³⁸¹⁾。一方、非血縁UCBTに関しては他の疾患に対するのと同様に生着不全の克服が課題であり、Fluを含む前処置の導入による成績向上が期待されている^{324,382–384)}。国内における成績の報告としては、矢部らによる日本造血・免疫細胞療法学会一元化登録データを用いた後方視的検討があり、1987年から2015年までにMDSやAMLへの移行例を含むFanconi貧血13例に対して非血縁UCBTが実施され、その5年全生存率は50%であった³⁸⁴⁾。

CQ2: Fanconi 貧血に対する UCBT の至適前処置は?

《推奨》

至適前処置は定まっていないが、FluとCy(40 mg/kg)を含む強度減弱前処置が推奨される。

《解説》

Eurocord/EBMT による Fanconi 貧血93 例に対する非血縁 UCBT の後方視的検討では、生着率は60%、2年全生存率は40%であったが、Fluを含む前処置が用いられた57 例の全生存率は50% とその他の前処置が用いられた36 例の25% に比べて高いことが示された 382)。続いてミネソタ大学からは、Fanconi 貧血130 例に対する非血縁 UCBT を含む代替ドナーからの移植において、Flu + Cy (40 mg/kg) + ATG + TBI (3 Gy) による前処置を用いた群の成績が有意に良好であり、非血縁 UCBT においても、17 例中15 例 (88%) に生着が得られたと報告された 324)。非血縁 UCBT の成績に関連する他の因子としては、輸注細胞数およびHLA一致度の報告があり 382 , $^{385-387}$)、これらの研究結果をもとにEBMTではFanconi 貧血を含む遺伝性骨髄不全症候群に対する非血縁 UCBT においてはFluを含む前処置を使用すること、有核細胞数 54 ×10 7 /kgでHLA1 抗原不一致までのユニットを使用することが推奨されている 388)。

CO3: Fanconi 貧血以外の遺伝性骨髄不全症候群に対する UCBT 実施の適応は?

《推奨》

HLA一致血縁または非血縁ドナーがいない場合に、UCBをドナーとして選ぶことは妥当であるが、それぞれの疾患における移植例が少数であり、現時点ではその位置づけについての評価は困難である。《解説》

Fanconi 貧血以外の遺伝性骨髄不全症候群に対するUCBTに関しては、Eurocord/EBMTから64例 (Diamond-Blackfan 貧血21例、先天性無巨核球性血小板減少症16例、先天性角化不全症8例、Shwachman-Diamond症候群2例、重症先天性好中球減少症16例、分類不能1例)の成績が報告されている³⁸⁹⁾。HLA一致血縁者間UCBTが施行された20例では、生着率は95%、3年全生存率95%と良好な成績が得られた。一方、非血縁UCBTが実施された44例では、生着率は55%、3年全生存率は61%であった。この群の86%でHLA不一致のUCBが使用されており、HLA一致度の高いUCBを選択することにより成績の向上が期待される。Fanconi 貧血以外の遺伝性骨髄不全症候群ではそれぞれの疾患における同種HCT例自体が少数であることから、現時点では幹細胞ソースの比較やUCBTの位置づけについての評価は困難である。

参考文献

- 1. Barker JN, Kurtzberg J, Ballen K, et al. Optimal Practices in Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (6):882-896.
- 2. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood. 2019;134 (12):924-934.
- 3. Hough R, Danby R, Russell N, et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. Br J Haematol. 2016;172 (3):360–370.
- 4. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. Blood. 2021;137(3):420-428.
- 5. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, et al. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". Bone Marrow Transplant. 2019;54 (8):1179-1188.
- 6. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med. 1998;339 (22):1565-1577.
- 7. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. Blood. 2010;115 (9):1843–1849.
- 8. Ruggeri A. Alternative donors: cord blood for adults. Semin Hematol. 2016;53 (2):65–73.
- 9. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood. 2002;100 (5):1611-1618.
- 10. Purtill D, Smith K, Devlin S, et al. Dominant unit CD34+ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice. Blood. 2014;124

- (19):2905-2912.
- 11. Terakura S, Azuma E, Murata M, et al. Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD34+ and CD8+ cell doses. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13 (7):822-830.
- 12. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, et al. Cryopreserved CD34 (+) Cell Dose, but Not Total Nucleated Cell Dose, Influences Hematopoietic Recovery and Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease after Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adult Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (7):1142-1150.
- 13. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, et al. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? Br J Haematol. 2019;185 (1):166-169.
- 14. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease and survival after cord blood transplantation for acute leukemia: a comparison of Japanese versus White populations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (5):662–667.
- 15. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, et al. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. Leukemia. 2020;34 (1):128-137.
- 16. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, 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 (5):814-822.
- 17. Yanada M, Kanda J, Ohtake S, et al. Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. Eur J Haematol. 2016;97 (3):278–287.
- 18. 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. 2007;369 (9577):1947–1954.
- 19. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011;12 (13):1214-1221.
- 20. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, 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 (10):4318–4327.
- 21. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. Blood. 2014;123 (1):133-140.
- 22. Yokoyama H, Morishima Y, Fuji S, et al. Impact of HLA Allele Mismatch at HLA-A, -B, -C, and -DRB1 in Single Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):519-528.
- 23. Kogler G, Enczmann J, Rocha V, Gluckman E, Wernet P. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. Bone Marrow Transplant. 2005;36 (12):1033-1041.
- Jaime-Perez JC, Monreal-Robles R, Rodriguez-Romo LN, Mancias-Guerra C, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Evaluation of volume and total nucleated cell count as cord blood selection parameters: a receiver operating characteristic curve modeling approach. Am J Clin Pathol. 2011;136 (5):721-726.
- 25. Mazzocchetti D, Berti AM, Sartini R, et al. Total nucleated cells as a sole predictor of distinct targets of hematopoietic potential (CD34+ cells) in cord blood units: the results of a large series analysis in

- autologous cord blood units. Transfusion. 2014;54 (5):1256-1262.
- 26. Barker JN, Kempenich J, Kurtzberg J, et al. CD34 (+) cell content of 126 341 cord blood units in the US inventory: implications for transplantation and banking. Blood Adv. 2019;3 (8):1267-1271.
- 27. Cairo MS, Wagner EL, Fraser J, et al. Characterization of banked umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells and lymphocyte subsets and correlation with ethnicity, birth weight, sex, and type of delivery: a Cord Blood Transplantation (COBLT) Study report. Transfusion. 2005;45 (6):856-866.
- 28. Akyurekli C, Chan JY, Elmoazzen H, Tay J, Allan DS. Impact of ethnicity on human umbilical cord blood banking: a systematic review. Transfusion. 2014;54 (8):2122–2127.
- 29. Sanz J, Jaramillo FJ, Planelles D, et al. Impact on outcomes of human leukocyte antigen matching by allele-level typing in adults with acute myeloid leukemia undergoing umbilical cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (1):106-110.
- 30. Oran B, Cao K, Saliba RM, et al. Better allele-level matching improves transplant-related mortality after double cord blood transplantation. Haematologica. 2015;100 (10):1361-1370.
- 31. Brunstein CG, Petersdorf EW, DeFor TE, et al. Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (3):487-492.
- 32. Kanda J, Kawase T, Tanaka H, et al. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single–Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26 (3):509–518.
- 33. Yanada M, Konuma T, Kuwatsuka Y, et al. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. Bone Marrow Transplant. 2019;54 (11):1789–1798.
- 34. Willemze R, Rodrigues CA, Labopin M, et al. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. Leukemia. 2009;23 (3):492-500.
- 35. Brunstein CG, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. Blood. 2009;113 (22):5628-5634.
- 36. Rocha V, Ruggeri A, Spellman S, et al. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor-Ligand Matching and Outcomes after Unrelated Cord Blood Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (7):1284-1289.
- 37. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, et al. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. Blood Cancer J. 2013;3:e164.
- 38. Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, Dobrila NL, Carrier CM, Rubinstein P. Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell quantity. Blood. 2000;96 (8):2717–2722.
- 39. Yoo KH, Lee SH, Kim HJ, et al. The impact of post-thaw colony-forming units-granulocyte/macrophage on engraftment following unrelated cord blood transplantation in pediatric recipients. Bone Marrow Transplant. 2007;39 (9):515-521.
- 40. Page KM, Zhang L, Mendizabal A, et al. Total colony-forming units are a strong, independent predictor of neutrophil and platelet engraftment after unrelated umbilical cord blood transplantation: a single-center analysis of 435 cord blood transplants. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17 (9):1362-1374.
- 41. Iori AP, Cerretti R, De Felice L, et al. Pre-transplant prognostic factors for patients with high-risk leukemia undergoing an unrelated cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;33

- (11):1097-1105.
- 42. Kudo Y, Minegishi M, Seki O, et al. Quality assessment of umbilical cord blood units at the time of transplantation. Int J Hematol. 2011;93 (5):645–651.
- 43. Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, et al. Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56 (11):2771-2778.
- 44. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. Blood. 2003;102 (13):4290–4297.
- 45. Arcese W, Rocha V, Labopin M, et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. Haematologica. 2006;91 (2):223-230.
- 46. Berglund S, Le Blanc K, Remberger M, et al. Factors with an impact on chimerism development and long-term survival after umbilical cord blood transplantation. Transplantation. 2012;94 (10):1066–1074.
- 47. Romee R, Weisdorf DJ, Brunstein C, et al. Impact of ABO-mismatch on risk of GVHD after umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (8):1046-1049.
- 48. Kudek MR, Shanley R, Zantek ND, McKenna DH, Smith AR, Miller WP. Impact of Graft–Recipient ABO Compatibility on Outcomes after Umbilical Cord Blood Transplant for Nonmalignant Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (11):2019–2024.
- 49. Solves P, Carpio N, Carretero C, et al. ABO incompatibility does not influence transfusion requirements in patients undergoing single-unit umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (3):394-399.
- 50. Konuma T, Kato S, Ooi J, et al. Impact of sex incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2014;49 (5):634-639.
- 51. Baron F, Labopin M, Ruggeri A, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia: higher incidence of acute graft-versus-host disease and lower survival in male patients transplanted with female unrelated cord blood—a report from Eurocord, the Acute Leukemia Working Party, and the Cord Blood Committee of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Hematol Oncol. 2015;8:107.
- 52. Warren EH, Zhang XC, Li S, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. Blood. 2012;120 (14):2796-2806.
- 53. Gahrton G. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20 (2):219–229.
- 54. Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, van Biezen A, van Houwelingen HC, Apperley J. Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. Hematol J. 2001;2 (6):363–370.
- 55. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. Blood. 2004;103 (1):347–352.
- 56. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47 (6):749–756.
- 57. Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. Bone Marrow Transplant. 2005;35 (6):609-617.
- 58. Gallardo D, Perez-Garcia A, de la Camara R, et al. Clinical outcome after sex-mismatched allogeneic stem cell transplantation from human lymphocyte antigen-identical sibling donors:

- influence of stem cell source. Leukemia. 2006;20 (8):1461-1464.
- 59. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12 (7):758-769.
- 60. Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, et al. Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. Transplantation. 2006;82 (2):218-226.
- 61. Ruggeri A, Rocha V, Masson E, et al. Impact of donor–specific anti–HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning–unrelated cord blood transplantation: a Eurocord, Societe Francophone d'Histocompatibilite et d'Immunogenetique (SFHI) and Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM–TC) analysis. Haematologica. 2013;98 (7):1154–1160.
- 62. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. Blood. 2010;116 (15):2839-2846.
- 63. Fuji S, Oshima K, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant donor–specific anti–HLA antibodies on cord blood transplantation on behalf of the Transplant Complications Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (4):722–728.
- 64. Yamamoto H, Uchida N, Matsuno N, et al. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and nonrelapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (10):1634-1640.
- 65. Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2017 (1):645-650.
- 66. Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Immunol Rev. 2014;258 (1):183–207.
- 67. Nakasone H, Fuji S, Yakushijin K, et al. Impact of total body irradiation on successful neutrophil engraftment in unrelated bone marrow or cord blood transplantation. Am J Hematol. 2017;92 (2):171-178.
- 68. Horwitz ME, Morris A, Gasparetto C, et al. Myeloablative intravenous busulfan/fludarabine conditioning does not facilitate reliable engraftment of dual umbilical cord blood grafts in adult recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (5):591–594.
- 69. Narimatsu H, Watanabe M, Kohno A, et al. High incidence of graft failure in unrelated cord blood transplantation using a reduced-intensity preparative regimen consisting of fludarabine and melphalan. Bone Marrow Transplant. 2008;41 (8):753-756.
- 70. Komatsu T, Narimatsu H, Yoshimi A, et al. Successful engraftment of mismatched unrelated cord blood transplantation following reduced intensity preparative regimen using fludarabine and busulfan. Ann Hematol. 2007;86 (1):49–54.
- 71. Uchida N, Matsumoto K, Sakura T, et al. Myeloablative intravenous busulfan-containing regimens for allo-HSCT in AML or MDS patients over 54 years old: combined results of three phase II studies. Int J Hematol. 2020;112 (4):510-523.
- 72. Yamamoto H, Uchida N, Yuasa M, et al. A Novel Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen Using Full-Dose Busulfan, Fludarabine, and Melphalan for Single Cord Blood Transplantation Provides Durable Engraftment and Remission in Nonremission Myeloid Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (10):1844-1850.
- 73. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood

- transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Leukemia. 2014;28 (4):779–786.
- 74. Sanz J, Wagner JE, Sanz MA, et al. Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (12):1725–1730.
- 75. Abedin S, Peres E, Levine JE, Choi S, Yanik G, Couriel DR. Double umbilical cord blood transplantation after novel myeloablative conditioning using a regimen of fludarabine, busulfan, and total lymphoid irradiation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (12):2062–2066.
- 76. Tang B, Zhu X, Zheng C, et al. Retrospective cohort study comparing the outcomes of intravenous busulfan vs. total-body irradiation after single cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019;54 (10):1614-1624.
- 77. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13 (1):82–89.
- 78. Arai Y, Takeda J, Aoki K, et al. Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy. Blood. 2015;126 (3):415-422.
- 79. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. Blood. 2003;102 (5):1915–1919.
- 80. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. Clin Cancer Res. 2004;10 (11):3586-3592.
- 81. Uchida N, Wake A, Takagi S, et al. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (5):583-590.
- 82. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. Blood. 2013;122 (24):3871–3878.
- 83. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia–free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. Blood. 2013;122 (24):3863–3870.
- 84. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. Blood. 2007;110 (8):3064-3070.
- 85. Barker JN, Devlin SM, Naputo KA, et al. High progression–free survival after intermediate intensity double unit cord blood transplantation in adults. Blood Adv. 2020;4 (23):6064–6076.
- 86. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al. Successful sustained engraftment after reduced–intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood. 2011;117 (11):3240–3242.
- 87. Takagi S, Ota Y, Uchida N, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. Blood. 2010;116 (4):649-652.
- 88. Uchida N, Wake A, Nakano N, 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 (3):366-371.
- 89. Imahashi N, Terakura S, Kondo E, et al. Comparison of reduced-intensity/toxicity conditioning regimens for umbilical cord blood transplantation for lymphoid malignancies. Bone Marrow

- Transplant. 2020;55 (11):2098-2108.
- 90. Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. Blood. 2012;119 (23):5591-5598.
- 91. Yamamoto H, Uchida N, Matsuno N, et al. I.v. BU/fludarabine plus melphalan or TBI in unrelated cord blood transplantation for high-risk hematological diseases. Bone Marrow Transplant. 2015;50 (4):607-609.
- 92. Konuma T, Kato S, Isobe M, et al. Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Consisting of Fludarabine/Busulfan/Low-Dose Total Body Irradiation/Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Cytarabine in Single Cord Blood Transplantation for Elderly Patients with Nonremission Myeloid Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (4):764-770.
- 93. Gotoh M, Yoshizawa S, Katagiri S, et al. A novel reduced-intensity umbilical cord blood transplantation using a recombinant G-CSF combined with high-dose Ara-C for active myeloid malignancies. Bone Marrow Transplant. 2014;49:955-960.
- 94. Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, 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 (3):316–322.
- 95. Pascal L, Mohty M, Ruggeri A, et al. Impact of rabbit ATG-containing myeloablative conditioning regimens on the outcome of patients undergoing unrelated single-unit cord blood transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2015;50 (1):45-50.
- 96. Pascal L, Tucunduva L, Ruggeri A, et al. Impact of ATG-containing reduced-intensity conditioning after single- or double-unit allogeneic cord blood transplantation. Blood. 2015;126 (8):1027-1032.
- 97. Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. Blood. 2014;123 (1):126-132.
- 98. Ooi J, Iseki T, Nagayama H, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome-related secondary acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2001;114 (4):834-836.
- 99. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. A clinical comparison of unrelated cord blood transplantation and unrelated bone marrow transplantation for adult patients with acute leukaemia in complete remission. Br J Haematol. 2002;118 (1):140-143.
- 100. Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, et al. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. Blood. 2007;109 (3):1322-1330.
- 101. Sakai R, Taguri M, Oshima K, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine combined with methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis, stratified by stem cell source: a retrospective nationwide survey. Int J Hematol. 2016;103 (3):322-333.
- 102. Miyamoto T, Takashima S, Kato K, 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 (1):92-99.
- 103. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, 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 (1):103-109.
- 104. Terakura S, Wake A, Inamoto Y, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than

- mycophenolate mofetil. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (3):423-430.
- 105. Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (9):1261-1267.
- 106. Adachi Y, Ozeki K, Ukai S, Sagou K, Fukushima N, Kohno A. Optimal dosage of methotrexate for GVHD prophylaxis in umbilical cord blood transplantation. Int J Hematol. 2019;109 (4):440–450.
- 107. Hattori N, Saito B, Matsui T, et al. Comparative Study of Tacrolimus and Short-Term Methotrexate: 2-Day versus 3-Day Methotrexate as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis after Umbilical Cord Blood Transplantation in Adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26 (2):367-372.
- 108. Bejanyan N, Rogosheske J, DeFor T, et al. Higher Dose of Mycophenolate Mofetil Reduces Acute Graft-versus-Host Disease in Reduced-Intensity Conditioning Double Umbilical Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (5):926-933.
- 109. Kurata K, Yakushijin K, Okamura A, et al. Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell-transplanted Japanese patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81 (5):839-846.
- 110. Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Markers of Mycophenolic Acid Associated with Effective Prophylaxis for Acute Graft-Versus-Host Disease and Neutrophil Engraftment in Cord Blood Transplant Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24 (7):1441-1448.
- 111. Muranushi H, Kanda J, Arai Y, et al. Drug monitoring for mycophenolic acid in graft-vs-host disease prophylaxis in cord blood transplantation. Br J Clin Pharmacol. 2020;86 (12):2464-2472.
- 112. Miyashita N, Endo T, Onozawa M, et al. Risk factors of human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2017;19 (3).
- 113. Inui Y, Yakushijin K, Okamura A, et al. Human herpesvirus 6 encephalitis in patients administered mycophenolate mofetil as prophylaxis for graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2019;21 (1):e13024.
- 114. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med. 2004;351 (22):2265–2275.
- 115. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122 (4):491-498.
- 116. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stemcell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2010;11 (7):653-660.
- 117. Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, et al. Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017. Am J Hematol. 2020;95 (4):343–353.
- 118. Cutler C, Kim HT, Sun L, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. Blood. 2011;118 (25):6691-6697.
- 119. Sanz J, Boluda JC, Martin C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. Bone Marrow Transplant. 2012;47 (10):1287–1293.
- 120. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. Leukemia. 2015;29 (9):1891-1900.
- 121. Moscardo F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. Haematologica. 2009;94 (6):827-832.

- 122. Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. Haematologica. 2014;99 (9):1509-1515.
- 123. Yuasa M, Yamamoto H, Kageyama K, et al. Splenomegaly Negatively Impacts Neutrophil Engraftment in Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(9):1689-1696.
- 124. Brunstein CG, Noreen H, DeFor TE, Maurer D, Miller JS, Wagner JE. Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17 (11):1704–1708.
- 125. Dahi PB, Ponce DM, Devlin S, et al. Donor-recipient allele-level HLA matching of unrelated cord blood units reveals high degrees of mismatch and alters graft selection. Bone Marrow Transplant. 2014;49 (9):1184-1186.
- 126. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (8):1392-1398.
- 127. Avery S, Voss MH, Gonzales AM, et al. Importance of day 21 BM chimerism in sustained neutrophil engraftment following double-unit cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47 (8):1056-1060.
- 128. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. Br J Haematol. 2013;160 (2):255-258.
- 129. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. Br J Haematol. 2009;147 (4):543-553.
- 130. Thiede C, Florek M, Bornhauser M, et al. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. Bone Marrow Transplant. 1999;23 (10):1055–1060.
- 131. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, et al. Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: a retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (9):1407–1414.
- 132. Harada K, Fuji S, Seo S, et al. Comparison of the outcomes after haploidentical and cord blood salvage transplantations for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (9):1784-1795.
- 133. Kato K, Yabe H, Kato S, al. e. Allogeneic stem cell transplantation for patients with adrenoleukodystrophy. Nationwide retrospective study in Japan. American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition. Vol. 122. New Orleans, Louisiana; 2013:2148.
- 134. Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (9):1173-1178.
- 135. Onishi Y, Mori T, Kako S, et al. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (12):2137–2142.
- 136. Wagner JE, Jr., Eapen M, Carter S, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. N Engl J Med. 2014;371 (18):1685-1694.
- 137. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. Blood. 2016;127 (26):3450-3457.
- 138. Wang L, Gu ZY, Liu SF, et al. Single- Versus Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation

- for Hematologic Diseases: A Systematic Review. Transfus Med Rev. 2019;33 (1):51-60.
- 139. Kai S, Wake A, Okada M, et al. Double-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies: a multicenter phase II study in Japan. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (5):812-819.
- 140. D'Arena G, Musto P, Cascavilla N, et al. Flow cytometric characterization of human umbilical cord blood lymphocytes: immunophenotypic features. Haematologica. 1998;83 (3):197–203.
- 141. Theilgaard-Monch K, Raaschou-Jensen K, Palm H, et al. Flow cytometric assessment of lymphocyte subsets, lymphoid progenitors, and hematopoietic stem cells in allogeneic stem cell grafts. Bone Marrow Transplant. 2001;28 (11):1073-1082.
- 142. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. Transplantation. 2005;80 (1):34-40.
- 143. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. Bone Marrow Transplant. 2007;39 (1):31-39.
- 144. Patel KJ, Rice RD, Hawke R, et al. Pre-engraftment syndrome after double-unit cord blood transplantation: a distinct syndrome not associated with acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16 (3):435-440.
- 145. Frangoul H, Wang L, Harrell FE, Jr., Ho R, Domm J. Preengraftment syndrome after unrelated cord blood transplant is a strong predictor of acute and chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15 (11):1485–1488.
- 146. Wang X, Liu H, Li L, et al. Pre-engraftment syndrome after unrelated donor umbilical cord blood transplantation in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2012;88 (1):39–45.
- 147. Park M, Lee SH, Lee YH, et al. Pre-engraftment syndrome after unrelated cord blood transplantation: a predictor of engraftment and acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (4):640-646.
- 148. Kanda J, Kaynar L, Kanda Y, et al. Pre-engraftment syndrome after myeloablative dual umbilical cord blood transplantation: risk factors and response to treatment. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (7):926-931.
- 149. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. Blood. 2009;113 (8):1631-1638.
- 150. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele–Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single–Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (2):330–338.
- 151. Murata M, Nakasone H, Kanda J, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (8):1183-1189.
- 152. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. Leukemia. 2017;31 (3):663-668.
- 153. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Bone Marrow Transplant. 2014;49 (2):228-235.
- 154. Konuma T, Kohara C, Watanabe E, et al. Cytokine Profiles of Pre-Engraftment Syndrome after Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adult Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (11):1932-1938.
- 155. Gutman JA, Turtle CJ, Manley TJ, et al. Single-unit dominance after double-unit umbilical cord

- blood transplantation coincides with a specific CD8+ T-cell response against the nonengrafted unit. Blood. 2010;115 (4):757-765.
- 156. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, et al. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. Am J Hematol. 2009;84 (11):764-766.
- 157. Yamamoto H. Cord blood transplantation for advanced hematological malignancies; potential GVL effect of CB (SY1-3). The 41st Annual Meeting of the Japan Society for Hematopoietic Cell Translantation. Osaka; 2019.
- 158. Isobe M, Konuma T, Kato S, et al. Development of Pre-Engraftment Syndrome, but Not Acute Graft-versus-Host Disease, Reduces Relapse Rate of Acute Myelogenous Leukemia after Single Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (6):1187-1196.
- 159. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. Blood. 2004;104 (12):3813-3820.
- 160. Qin BZ, Zhang C, Zhang R, Wang L. Role of antithymocyte globulin in patients with hematologic diseases undergoing umbilical cord blood transplantation: A systematic review and meta-analysis. Clin Transplant. 2020;34 (7):e13876.
- 161. Chen YB, Wang T, Hemmer MT, et al. GvHD after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia: an analysis of risk factors and effect on outcomes. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (3):400-408.
- 162. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (1):134–140.
- 163. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. Blood. 2009;113 (11):2410– 2415.
- 164. Yamamoto H, Uchida N, Uchida Y, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an initial treatment for stages 1–2 gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease following unrelated cord blood transplantation. Ann Hematol. 2015;94 (12):2073–2075.
- 165. Takashima S, Eto T, Shiratsuchi M, et al. The use of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease: the experience of the Fukuoka blood and marrow transplantation (BMT) group. Intern Med. 2014;53 (12):1315-1320.
- 166. Kanda Y, Izutsu K, Hirai H, et al. Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporin A and methotrexate. Leukemia. 2004;18 (5):1013-1019.
- 167. Konuma T, Kanda J, Kuwatsuka Y, et al. Differential Effect of Graft-versus-Host Disease on Survival in Acute Leukemia according to Donor Type. Clin Cancer Res. 2021;27 (17):4825-4835.
- 168. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med. 2004;351 (22):2276-2285.
- 169. Parody R, Martino R, Rovira M, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(7):734-748
- 170. Bejanyan N, Brunstein CG, Cao Q, et al. Delayed immune reconstitution after allogeneic transplantation increases the risks of mortality and chronic GVHD. Blood Adv. 2018;2 (8):909-922.
- 171. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Umbilical cord blood: The promise and the uncertainty. Stem Cells Transl Med. 2020;9 (10):1153-1162.

- 172. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, et al. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15 (4):439–446.
- 173. Takagi S, Ogura S, Araoka H, et al. The impact of graft cell source on bloodstream infection in the first 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56 (7):1625–1634.
- 174. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (11):1563-1570.
- 175. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. Blood. 2002;100 (6):2005-2011.
- 176. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2005;40 (7):932-940.
- 177. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (11):1638-1648.
- 178. Scheurer ME, Pritchett JC, Amirian ES, Zemke NR, Lusso P, Ljungman P. HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (4):574-580.
- 179. Kageyama K, Uchida N, Yamamoto H, et al. HHV-6 associated diseases are one of the major factors on higher early CNS complications in CB recipients than in those of BM/PBSC. Bone Marrow Transplant. 2021;56 (3):686-688.
- 180. Kurtzberg J, Cairo MS, Fraser JK, et al. Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. Transfusion. 2005;45 (6):842-855.
- 181. Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12 (1 Suppl 1):34-41.
- 182. Ballen K, Woo Ahn K, Chen M, et al. Infection Rates among Acute Leukemia Patients Receiving Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (9):1636-1645.
- 183. Barker JN, Hough RE, van Burik JA, et al. Serious infections after unrelated donor transplantation in 136 children: impact of stem cell source. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11 (5):362–370.
- 184. Linder KA, McDonald PJ, Kauffman CA, Revankar SG, Chandrasekar PH, Miceli MH. Infectious Complications After Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematological Malignancy. Open Forum Infect Dis. 2019;6 (2):ofz037.
- 185. Harris DT, Schumacher MJ, Locascio J, et al. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89 (21):10006-10010.
- 186. Servais S, Hannon M, Peffault de Latour R, Socie G, Beguin Y. Reconstitution of adaptive immunity after umbilical cord blood transplantation: impact on infectious complications. Stem Cell Investig. 2017;4:40.
- 187. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (4):529-536.
- 188. Spees LP, Martin PL, Kurtzberg J, et al. Reduction in Mortality after Umbilical Cord Blood Transplantation in Children Over a 20-Year Period (1995-2014). Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (4):756-763.

- 189. Tomonari A, Iseki T, Ooi J, et al. Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan. Br J Haematol. 2003;121 (2):304-311.
- 190. Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, et al. Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13 (5):577–583.
- 191. Sauter C, Abboud M, Jia X, et al. Serious infection risk and immune recovery after double-unit cord blood transplantation without antithymocyte globulin. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17 (10):1460-1471.
- 192. Cahu X, Rialland F, Touzeau C, et al. Infectious complications after unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients with hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15 (12):1531–1537.
- 193. Walker CM, van Burik JA, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13 (9):1106-1115.
- 194. Mikulska M, Raiola AM, Bruzzi P, et al. CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (1):92–99.
- 195. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, et al. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16 (2):215–222.
- 196. Bordon V, Bravo S, Van Renterghem L, et al. Surveillance of cytomegalovirus (CMV) DNAemia in pediatric allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome of CMV infection and disease. Transpl Infect Dis. 2008;10 (1):19-23.
- 197. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood. 2002;99 (6):1978–1985.
- 198. Johnsrud JJ, Nguyen IT, Domingo W, Narasimhan B, Efron B, Brown JW. Letermovir Prophylaxis Decreases Burden of Cytomegalovirus (CMV) in Patients at High Risk for CMV Disease Following Hematopoietic Cell Transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26 (10):1963–1970.
- 199. Sharma P, Gakhar N, MacDonald J, et al. Letermovir prophylaxis through day 100 post transplant is safe and effective compared with alternative CMV prophylaxis strategies following adult cord blood and haploidentical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (4):780–786.
- 200. Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, et al. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. Br J Haematol. 2003;122 (5):802-805.
- 201. Vandenbosch K, Ovetchkine P, Champagne MA, Haddad E, Alexandrov L, Duval M. Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (8):867-871.
- 202. Xue E, Xie H, Leisenring WM, et al. High Incidence of Herpes Zoster After Cord Blood Hematopoietic Cell Transplant Despite Longer Duration of Antiviral Prophylaxis. Clin Infect Dis. 2021;72 (8):1350–1357.
- 203. Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, et al. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. Haematologica. 2007;92 (9):1254-1257.
- 204. Sedlacek P, Petterson T, Robin M, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. Biol Blood Marrow Transplant.

- 2019;25 (4) :810-818.
- 205. Barker JN, Martin PL, Coad JE, et al. Low incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorders in 272 unrelated-donor umbilical cord blood transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7 (7):395-399.
- 206. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. Blood. 2006;108 (8):2874-2880.
- 207. Peric Z, Cahu X, Chevallier P, et al. Features of EBV reactivation after reduced intensity conditioning unrelated umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47 (2):251-257.
- 208. Cohen J, Gandhi M, Naik P, et al. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Br J Haematol. 2005;129(2):229–239.
- 209. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell--depleted SCT. Blood. 2001;98 (4):972-978.
- 210. Dumas PY, Ruggeri A, Robin M, et al. Incidence and risk factors of EBV reactivation after unrelated cord blood transplantation: a Eurocord and Societe Française de Greffe de Moelle-Therapie Cellulaire collaborative study. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (2):253-256.
- 211. Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, et al. Risk Factors and Predictive Scoring System For Post–Transplant Lymphoproliferative Disorder after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (7):1441–1449.
- 212. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (8):1190-1196.
- 213. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (6):872–880.
- 214. Montoro J, Sanz J, Lorenzo JI, et al. Invasive fungal disease in patients undergoing umbilical cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen. Eur J Haematol. 2019;102 (4):331–340.
- 215. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol. 1998;100 (4):680-687.
- 216. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. Blood. 2003;102 (10):3822-3828.
- 217. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, et al. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48 (10):1317-1323.
- 218. Tomonari A, Tsukada N, Takahashi S, et al. Early-onset pulmonary complication showing organizing pneumonia pattern following cord blood transplantation in adults. Int J Hematol. 2007;85 (4):364-366.
- 219. Adachi Y, Ozeki K, Ukai S, Sagou K, Fukushima N, Kohno A. Patterns of onset and outcome of cryptogenic organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2019;109 (6):700-710.
- 220. Nakasone H, Kanda J, Yano S, et al. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Int. 2013;26 (6):631-639.

- 221. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12 (10):1038–1046.
- 222. Keklik F, Alrawi EB, Cao Q, et al. Diffuse alveolar hemorrhage is most often fatal and is affected by graft source, conditioning regimen toxicity, and engraftment kinetics. Haematologica. 2018;103 (12):2109–2115.
- 223. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10 (8):561–568.
- 224. Balaguer Rosello A, Bataller L, Lorenzo I, et al. Infections of the Central Nervous System after Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation or Human Leukocyte Antigen-Matched Sibling Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (1):134-139.
- 225. Balaguer-Rosello A, Bataller L, Pinana JL, et al. Noninfectious Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (9):1818-1824.
- 226. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15 (1):92-100.
- 227. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, Carter R, Corey L. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002;34 (3):309–317.
- 228. Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16 (11):1596-1602.
- 229. Zhang H, Chen J, Que W. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in acute leukemia patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (8):1164-1173.
- 230. Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (12):1341-1347.
- 231. Konuma T, Kato S, Ooi J, et al. Single-unit cord blood transplantation after granulocyte colony-stimulating factor-combined myeloablative conditioning for myeloid malignancies not in remission. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (3):396-401.
- 232. Konuma T, Ooi J, Uchida N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. Haematologica. 2014;99 (12):e264–268.
- 233. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009;301 (22):2349-2361.
- 234. Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. N Engl J Med. 2016;375 (10):944-953.
- 235. Konuma T, Kanda J, Yamasaki S, et al. Single Cord Blood Transplantation Versus Unmanipulated Haploidentical Transplantation for Adults with Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission. Transplant Cell Ther. 2021;27 (4):334 e331-334 e311.
- 236. Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, et al. Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (3):486-491.
- 237. Terakura S, Konuma T, Tanaka M, et al. Randomised controlled trial of conditioning regimen

- for cord blood transplantation for adult myeloid malignancies comparing high-dose cytarabine/cyclophosphamide/total body irradiation with versus without G-CSF priming: G-CONCORD study protocol. BMJ Open. 2020;10 (12):e040467.
- 238. Ferra C, Sanz J, de la Camara R, et al. Unrelated transplantation for poor–prognosis adult acute lymphoblastic leukemia: long–term outcome analysis and study of the impact of hematopoietic graft source. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16 (7):957–966.
- 239. Marks DI, Woo KA, Zhong X, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. Haematologica. 2014;99 (2):322–328.
- 240. Brissot E, Labopin M, Russo D, et al. Alternative donors provide comparable results to matched unrelated donors in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in second complete remission: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (9):1763–1772.
- 241. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative ALL: what should we choose when no HLA-matched related donor is available? Bone Marrow Transplant. 2013;48 (11):1369–1376.
- 242. Hangai M, Urayama KY, Tanaka J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (8):1597–1602.
- 243. Hayashi H, Volt F, Sanz J, et al. Myeloablative Unrelated Cord Blood Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (12):2438–2446.
- 244. Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, et al. Comparison of cord blood transplantation with unrelated bone marrow transplantation in patients older than fifty years. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (3):517–525.
- 245. Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, et al. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. J Clin Oncol. 2009;27 (22):3634-3641.
- 246. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Oncol. 2013;24 (6):1594-1602.
- 247. Baron F, Labopin M, Ruggeri A, et al. Impact of detectable measurable residual disease on umbilical cord blood transplantation. Am J Hematol. 2020;95 (9):1057–1065.
- 248. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, et al. Comparison of Cyclophosphamide Combined with Total Body Irradiation, Oral Busulfan, or Intravenous Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (12):2194–2200.
- 249. Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, et al. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. Transplant Cell Ther. 2021.
- 250. Anasetti C, Doney KC, Storb R, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia. Long-term outcome in fifty "untransfused" patients. Ann Intern Med. 1986;104 (4):461-466.
- 251. Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, et al. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (10):1836-1843.

- 252. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (9):1057-1063.
- 253. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. Blood. 2018;132 (7):750-754.
- 254. Kudo K, Muramatsu H, Narita A, et al. Unrelated cord blood transplantation in aplastic anemia: is anti-thymocyte globulin indispensable for conditioning? Bone Marrow Transplant. 2017;52 (12):1659-1661.
- 255. Nakane T, Fukuda T, Kanda J, et al. Age influences post-graft-versus-host disease non-relapse mortality in adults with acute graft-versus-host disease of varying severity following allogeneic hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma. 2015;56 (8):2392-2397.
- 256. Weisdorf D, Eapen M, Ruggeri A, et al. Alternative donor transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a center for international blood and marrow transplant research-eurocord analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (6):816-822.
- 257. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. Blood. 2017;130 (9):1156–1164.
- 258. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. Leukemia. 2019;33 (11):2599-2609.
- 259. Sandhu KS, Brunstein C, DeFor T, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation Outcomes in Acute Myelogenous Leukemia/Myelodysplastic Syndrome Patients Aged >/=70 Years. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (2):390–393.
- 260. Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. Haematologica. 2014;99 (8):1373–1379.
- 261. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2020;40 (1):24-64.
- 262. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40 (1):66–81.
- 263. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol. 2008;122 (1):210-212.
- 264. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38 (1):96–128.
- 265. Sugamura K, Asao H, Kondo M, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. Annu Rev Immunol. 1996;14:179-205.
- 266. Macchi P, Villa A, Giliani S, et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). Nature. 1995;377 (6544):65-68.
- 267. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood. 2013;122 (23):3749-3758.
- 268. de Villartay JP. Congenital defects in V (D) J recombination. Br Med Bull. 2015;114 (1):157-167.
- 269. Cowan MJ, Gennery AR. Radiation-sensitive severe combined immunodeficiency: The arguments

- for and against conditioning before hematopoietic cell transplantation—what to do? J Allergy Clin Immunol. 2015;136 (5):1178–1185.
- 270. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell. 1994;78 (4):635-644.
- 271. Derry JM, Kerns JA, Weinberg KI, et al. WASP gene mutations in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. Hum Mol Genet. 1995;4 (7):1127-1135.
- 272. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood. 2004;103 (2):456-464.
- 273. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. Br J Haematol. 2006;135 (3):362-366.
- 274. Oshima K, Imai K, Albert MH, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene. J Clin Immunol. 2015;35 (1):15-21.
- 275. Nunoi H. [Two breakthroughs in CGD studies]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2007;30 (1):1-10.
- 276. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7 (suppl 1):S2-S5.
- 277. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2010;363 (27):2600-2610.
- 278. Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. Clin Exp Immunol. 2000;120 (2):351-355.
- 279. Cole T, Pearce MS, Cant AJ, Cale CM, Goldblatt D, Gennery AR. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132 (5):1150-1155.
- 280. Cole T, McKendrick F, Titman P, et al. Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant. J Clin Immunol. 2013;33 (1):8–13.
- 281. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. Vol. 2020; 2017.
- 282. Kobayashi M. [Neutrophil disorders: diagnosis and hematopoietic stem cell transplantation] . Rinsho Ketsueki. 2015;56 (10):2230–2239.
- 283. Dale DC, Link DC. The many causes of severe congenital neutropenia. N Engl J Med. 2009;360 (1):3-5.
- 284. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17032.
- 285. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol. 2010;150 (2):196-199.
- 286. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood. 2006;107 (12):4628-4635.
- 287. Choi SW, Levine J. Indications for hematopoietic cell transplantation for children with severe congenital neutropenia. Pediatr Transplant. 2010;14 (8):937–939.
- 288. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. Blood. 2004;103 (11):4119-4125.
- 289. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis,

- and management. Pediatr Int. 2016;58 (9):817-825.
- 290. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Int J Hematol. 2007;86 (1):58-65.
- 291. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatr Blood Cancer. 2019;66 (11):e27929.
- 292. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48 (2):124-131.
- 293. Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. PLoS One. 2012;7 (9):e44649.
- 294. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurology. 2012;78 (15):1150-1156.
- 295. Benson LA, Li H, Henderson LA, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6 (3):e560.
- 296. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. Pediatrics. 2006;117 (4):e743-750.
- 297. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. J Immunol. 1997;158 (2):977-983.
- 298. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. J Allergy Clin Immunol. 2015;136 (4):1018-1024.
- 299. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. N Engl J Med. 2014;371 (5):434–446.
- 300. Elfeky R, Shah RM, Unni MNM, et al. New graft manipulation strategies improve the outcome of mismatched stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2019;144 (1):280–293.
- 301. Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, et al. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. Br J Haematol. 2011;154 (3):363–372.
- 302. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? Blood. 2012;119 (12):2949–2955.
- 303. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. Blood. 2017;130(25):2718–2727.
- 304. Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (4):744-751.
- 305. Iguchi A, Kawamura N, Kobayashi R, et al. Successful reduced-intensity SCT from unrelated cord blood in three patients with X-linked SCID. Bone Marrow Transplant. 2011;46 (12):1526-1531.
- 306. Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, et al. B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. Int J Hematol. 2013;98 (3):355-360.
- 307. Miyamoto S, Yanagimachi M, Umeda K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn erros of immunity in Japan: Overview of a nationwide retrospective analysis. The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 55. Virtual: Springer nature; 2020:102.

- 308. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. Blood. 2005;105 (2):879-885.
- 309. Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. Bone Marrow Transplant. 2006;37 (5):469–477.
- 310. Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, et al. Hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen using fludarabine/busulfan and fludarabine/melphalan for primary immunodeficiency diseases. The 45th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 54. Frankfurt, Germany: Springer Nature; 2019:390.
- 311. Castillo N, Garcia-Cadenas I, Barba P, et al. Early and Long-Term Impaired T Lymphocyte Immune Reconstitution after Cord Blood Transplantation with Antithymocyte Globulin. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (3):491-497.
- 312. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24 (3):529-536.
- 313. Rao K, Adams S, Qasim W, et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. J Allergy Clin Immunol. 2016;138 (4):1152-1160.
- 314. Schuetz C, Neven B, Dvorak CC, et al. SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS-deficient SCID. Blood. 2014;123 (2):281-289.
- 315. Slack J, Albert MH, Balashov D, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018;141 (1):322-328 e310.
- 316. Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor alphabeta (+) and CD19 (+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018;141 (4):1417-1426 e1411.
- 317. John T, Walter JE, Schuetz C, et al. Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation in a Patient with Combined Immunodeficiency with Granulomatous Disease and Autoimmunity Secondary to RAG Deficiency. J Clin Immunol. 2016;36 (7):725–732.
- 318. van der Burg M, Ijspeert H, Verkaik NS, et al. A DNA-PKcs mutation in a radiosensitive T-B-SCID patient inhibits Artemis activation and nonhomologous end-joining. J Clin Invest. 2009;119 (1):91-98.
- 319. Mathieu AL, Verronese E, Rice GI, et al. PRKDC mutations associated with immunodeficiency, granuloma, and autoimmune regulator-dependent autoimmunity. J Allergy Clin Immunol. 2015;135 (6):1578-1588 e1575.
- 320. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. Bone Marrow Transplant. 2005;36 (11):947-950.
- 321. Schober S, Schilbach K, Doering M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in two brothers with DNA ligase IV deficiency: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2019;19 (1):346.
- 322. Faraci M, Lanino E, Micalizzi C, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for Cernunnos-XLF deficiency. Pediatr Transplant. 2009;13 (6):785-789.
- 323. de Koning C, Admiraal R, Nierkens S, Boelens JJ. Immune reconstitution and outcomes after conditioning with anti-thymocyte-globulin in unrelated cord blood transplantation; the good, the

- bad, and the ugly. Stem Cell Investig. 2017;4:38.
- 324. MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. Blood. 2015;125 (24):3798–3804.
- 325. Shekhovtsova Z, Bonfim C, Ruggeri A, et al. A risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation for children with Wiskott-Aldrich syndrome. Haematologica. 2017;102 (6):1112-1119.
- 326. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. Blood. 2020;135 (23):2094–2105.
- 327. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, et al. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. Int J Hematol. 2019;110 (3):364-369.
- 328. Toyoda H, Azuma E, Kawasaki Y, et al. Cord blood transplantation combined with rituximab for Wiskott-Aldrich syndrome with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura. J Allergy Clin Immunol. 2013;132 (1):226-227.
- 329. Chiesa R, Wang J, Blok HJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. Blood. 2020;136 (10):1201-1211.
- 330. Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. Front Immunol. 2020;11:1617.
- 331. Janjindamai C, Manuyakorn W, Anurathapan U, et al. Successful haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in a child with X-linked chronic granulomatous disease: A first report in Asia. Asian Pac J Allergy Immunol. 2019.
- 332. Osumi T, Yoshimura S, Sako M, et al. Prospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin from HLA-Mismatched Related Donors for Nonmalignant Diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26 (11):e286-e291.
- 333. Parta M, Hilligoss D, Kelly C, et al. Failure to Prevent Severe Graft-Versus-Host Disease in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Chronic Granulomatous Disease. J Clin Immunol. 2020;40 (4):619-624.
- 334. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRalphabeta and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (11):1955–1962.
- 335. Kohn DB, Booth C, Kang EM, et al. Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. Nat Med. 2020;26 (2):200-206.
- 336. Kawai T. [A therapeutic approach towards chronic granulomatous disease]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2014;37 (6):437-446.
- 337. Gungor T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. Lancet. 2014;383 (9915):436-448.
- 338. Osumi T, Tomizawa D, Kawai T, et al. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 2019;54 (1):168-172.
- 339. Morillo-Gutierrez B, Beier R, Rao K, et al. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. Blood. 2016;128 (3):440-448.
- 340. Tewari P, Martin PL, Mendizabal A, et al. Myeloablative transplantation using either cord blood or bone marrow leads to immune recovery, high long-term donor chimerism and excellent survival in

- chronic granulomatous disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (9):1368-1377.
- 341. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2015;126 (16):1885–1892; quiz 1970.
- 342. Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol. 2012;19 (1):44-51.
- 343. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. Pediatr Transplant. 2010;14 (5):657-663.
- 344. Osone S, Imamura T, Fukushima-Nakase Y, et al. Case Reports of Severe Congenital Neutropenia Treated With Unrelated Cord Blood Transplantation With Reduced-intensity Conditioning. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38 (1):49–52.
- 345. Patel SA, Allewelt HA, Troy JD, et al. Durable Chimerism and Long-Term Survival after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (10):1722-1728.
- 346. Furtado-Silva JM, Paviglianiti A, Ruggeri A, et al. Risk factors affecting outcome of unrelated cord blood transplantation for children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2019;184 (3):397-404.
- 347. Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, et al. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol. 2012;87 (6):637-639.
- 348. Sawada A, Ohga S, Ishii E, et al. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. Int J Hematol. 2013;98 (2):223–230.
- 349. An Y, Xiao J, Jiang L, Yang X, Yu J, Zhao X. Clinical and molecular characterization of X-linked hyper-IgM syndrome patients in China. Scand J Immunol. 2010;72 (1):50-56.
- 350. Allewelt H, Martin PL, Szabolcs P, Chao N, Buckley R, Parikh S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for CD40 Ligand Deficiency: Single Institution Experience. Pediatr Blood Cancer. 2015;62 (12):2216–2222.
- 351. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. J Allergy Clin Immunol. 2019;143 (6):2238-2253.
- 352. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. Pediatr Clin North Am. 2010;57 (1):123-145.
- 353. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009;123 (1):19–29.
- 354. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25 (12):e363-e374.
- 355. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. Biochimie. 2014;98:135-142.
- 356. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux–Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol. 1999;12 (2):167–176.

- 357. Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. J Pediatr. 2009;154 (4):609–611.
- 358. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. Blood. 2013;121 (19):3981–3987.
- 359. Kato S, Yabe H, Takakura H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Pediatr Transplant. 2016;20 (2):203–214.
- 360. Aldenhoven M, Kurtzberg J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. Cytotherapy. 2015;17 (6):765-774.
- 361. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. Bone Marrow Transplant. 2007;40 (3):225-233.
- 362. Church H, Tylee K, Cooper A, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. Bone Marrow Transplant. 2007;39 (4):207–210.
- 363. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (6):1106-1109.
- 364. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. Blood. 2015;125 (13):2164–2172.
- 365. Peters C, Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). Bone Marrow Transplant. 2000;25 (10):1097–1099.
- 366. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2012;107 (3):513-520.
- 367. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (10):1795–1803.
- 368. Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, et al. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2014;1:184–196.
- 369. Barth AL, de Magalhaes T, Reis ABR, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. Mol Genet Metab Rep. 2017;12:62-68.
- 370. Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood. 2004;104 (3):881-888.
- 371. 加藤俊一. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班 平成24-25年度総合研究報告書」: 厚生労働省; 2014.
- 372. van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A, et al. Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. Blood Adv. 2018;2 (1):49-60.
- 373. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, et al. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. Mol Genet Metab Rep. 2018;18:1-6.
- 374. Awaya T, Kato T, Niwa A, et al. Successful cord blood transplantation using a reduced-intensity

- conditioning regimen for advanced childhood-onset cerebral adrenoleukodystrophy. Pediatr Transplant. 2011;15 (6):E116-120.
- 375. Niizuma H, Uematsu M, Sakamoto O, et al. Successful cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy at advanced and early stages. Pediatr Transplant. 2012;16 (2):E63-70.
- 376. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood. 2013;122 (26):4279–4286.
- 377. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood. 2005;105 (1):67-73.
- 378. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2008;113 (12):3315-3322.
- 379. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood. 2009;113 (26):6549-6557.
- 380. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med. 1989;321 (17):1174-1178.
- 381. Pagliuca S, Peffault de Latour R, Volt F, et al. Long-Term Outcomes of Cord Blood Transplantation from an HLA-Identical Sibling for Patients with Bone Marrow Failure Syndromes: A Report From Eurocord, Cord Blood Committee and Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23 (11):1939–1948.
- 382. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13 (9):1073-1082.
- 383. Parikh SH, Mendizabal A, Benjamin CL, et al. A novel reduced-intensity conditioning regimen for unrelated umbilical cord blood transplantation in children with nonmalignant diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (3):326–336.
- 384. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, et al. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. Int J Hematol. 2021;113 (1):134-144.
- 385. Ruggeri A, de Latour RP, Rocha V, et al. Double cord blood transplantation in patients with high risk bone marrow failure syndromes. Br J Haematol. 2008;143 (3):404–408.
- 386. Ayas M, Al-Seraihi A, El-Solh H, et al. The Saudi experience in fludarabine-based conditioning regimens in patients with Fanconi anemia undergoing stem cell transplantation: excellent outcome in recipients of matched related stem cells but not in recipients of unrelated cord blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18 (4):627-632.
- 387. Jaing TH, Chen SH, Yang CP, Hung IJ, Chang TY, Hsueh C. Successful hematopoietic reconstitution by unrelated donor cord blood transplantation in children with Fanconi anemia: report of 3 cases. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36 (8):e553-555.
- 388. Gluckman E, Ruggeri A, Peffault de Latour R. Umbilical cord blood transplantation for patients with acquired and inherited bone marrow failure syndromes on befalf of Eurocord. In: Aljurf MD, Gluckman E, Dufour C, eds. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure: Elsevier; 2017:111–119.

389. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. Haematologica. 2011;96 (1):134–141.

利益相反の開示

「臍帯血移植(第1版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目/基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、 顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が 年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上 または当該株式の5%以上を保有
3)企業への出資金またはストックオプション (新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値 に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支 払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5)企業・組織や営利を目的とした団体より会 議の出席(発表、助言など)に対し支払われ た日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフ レットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7)企業・組織や営利を目的とした団体が契約 に基づいて提供する研究費(産学共同研究、 受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供 する奨学(奨励) 寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告 者が所属する講座・分野または研究室に対し て、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附 金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10)企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から 受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7) および8) について、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1000万円以上の場合および奨学(奨励) 寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。 〈利益相反事項の開示〉申告対象期間:2019年1月1日~2021年12月31日

臍帯血移植(第1版)

	利益相反開示項	美 目			
氏名	項目1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
内田 直之					大塚製薬(株) ノバルティスファーマ(株)
賀古 真一					中外製薬(株)
山本 久史					
吉田 奈央					
金兼 弘和					
諫田 淳也		38 2 (44)			ヤンセンファーマ (株) ノバルティスファーマ (株) サノフィ (株) アムジェン (株)
小沼 貴晶		エーザイ(株)			
稲本 賢弘					ヤンセンファーマ (株) Meiji Seika ファルマ (株) 協和キリン (株)
		アムジェン (株)			
高梨美乃子					
谷口 修一					ファイザー (株) MSD (株)
			アステラス製薬(株)協和キリン(株)中外製薬(株)旭化成ファーマ(株)大日本住友製薬(株)(一社)日本血液製剤機構 小野薬品工業(株)日本新薬(株)エーザイ(株)		

長谷川大一郎			
梅田 雄嗣			
村松 秀城			

令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

	利益相反開示項目				
氏名	項目1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本・敏浩					武田薬品工業 (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ合同会社 サノフィ (株) ブリストル・マイヤー ズ スクイブ (株)
長谷川大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) 武田薬品工業 (株) アッヴィ合同会社
澤正史					サノフィ(株) ノバルティスファーマ(株) セルジーン(株) ブリストル・マイヤー ズ スクイブ(株)
梅田 雄嗣					

				1
村松	秀城			
内田	直之			大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
				, (417
杉田	純一			ファイザー (株)
			協和キリン(株)	
賀古	真一			中外製薬(株)
錦織	桃子			ヤンセンファーマ (株)
		大日本住友製薬(株) シンバイオ製薬(株)	協和キリン(株)* 中外製薬(株)* アステラス製薬(株)* エーザイ(株)* 金氏高麗人参(株)*	
南谷	泰仁			大塚製薬 ㈱
福原	規子			シンバイオ (株) 中外製薬 (株) HUYA Bioscience
		ジェンマブジャパン (株) インサイト・バイオ サンエンシズ・ジャ パン合同会社 ブリストル・マイヤー ズ スクイブ (株) 中外製薬 (株) バイエル薬品 (株)		

^{*}印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

日本造血·免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業

中外製薬 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) セルジーン (株) ブリストル・マイヤーズスクイブ (株) ノバルティスファーマ (株) 大塚製薬 (株) 住友ファーマ (株) 富士製薬工業 (株) 日本新薬 (株) グラクソ・スミスクライン (株) 大原薬品工業 (株)

2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名

なし

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 臍帯血移植(第1版)部会

**内田 直之 (虎の門病院・血液内科)

*賀古 真一(自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

*山本 久史 (虎の門病院・血液内科)

*吉田 奈央 (日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院・小児科)

*金兼 弘和 (東京医科歯科大学・小児地域成育医療学講座)

*西村 聪 (東京医科歯科大学発生発達病態学分野)

*宮本 智史(聖路加国際病院小児科)

諫田 淳也 (京都大学医学部附属病院・血液内科)

小沼 貴晶 (東京大学医科学研究所附属病院・血液腫瘍内科)

稲本 賢弘 (国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科)

高梨美乃子 (日本赤十字社・血液事業本部)

谷口 修一(国家公務員共済組合連合会浜の町病院・血液内科)

長谷川大一郎(兵庫県立こども病院・小児がん医療センター血液・腫瘍内科)

梅田 雄嗣 (京都大学医学部附属病院・小児科) 村松 秀城 (名古屋大学医学部附属病院・小児科)

**部会長·執筆者 *執筆者

編集

令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期:令和4年4月~)

*宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)

長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)

上村 智彦 (原三信病院・血液内科)

澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)

梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)

村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)

内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)

杉田 純一 (社会医療法人北楡会札幌北楡病院・血液内科)

賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)

南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)

福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

*委員長

日本造血·免疫細胞療法学会 臍帯血移植

発行日 令和 4 年 7 月 28 日

発行者 日本造血·免疫細胞療法学会