

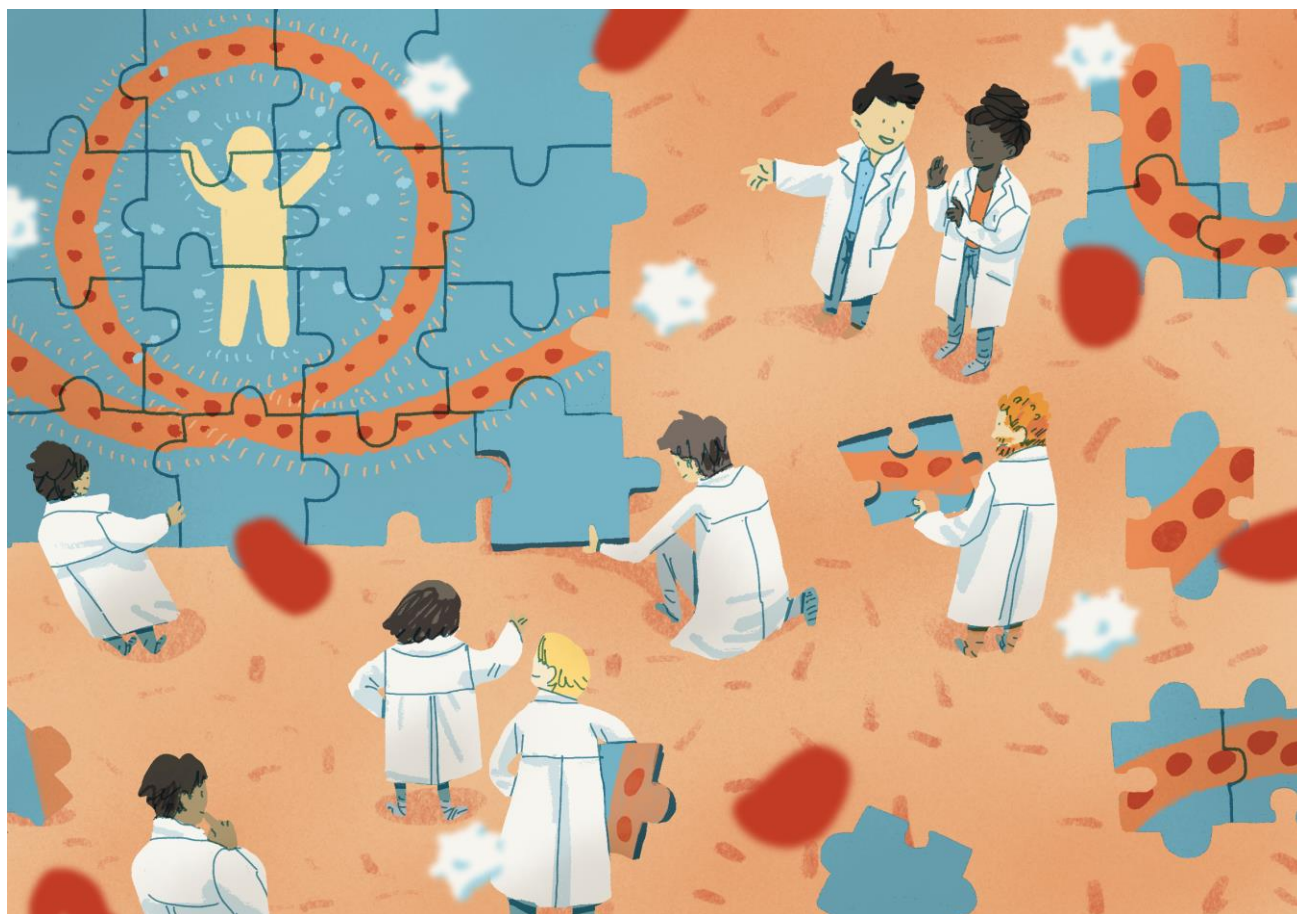
# 急性白血病治療における臍帯血移植後の合併症が及ぼす予後への影響

—国際共同研究から明らかになった日欧での違い—

## 概要

京都大学医学部附属病院 諫田淳也 病院講師、日本造血細胞移植データセンター 熱田由子 センター長、ユーロコード Eliane Gluckman 教授、欧州血液骨髄移植学会急性白血病ワーキングパーティー Arnon Nagler 教授らの研究グループは、日欧における臍帯血移植後の GVHD<sup>(注1)</sup>が予後に及ぼす影響を明らかとしました。

同種造血幹細胞移植は再発・難治性白血病に対して根治が期待できる治療法です。臍帯血は、HLA<sup>(注2)</sup>一致ドナーに代わる代替移植ソースとして急速に拡大しました。前研究にて、日欧共同の臍帯血移植研究基盤を確立しましたが (Kanda J, Leukemia. 2020;34(1):128-137)、本研究では、このデータをもとに、GVHD が予後に及ぼす影響が日欧で異なること、日本において軽症 GVHD 発症により、合併症リスクを増加させることなく、移植片対腫瘍効果が発揮され<sup>(注3)</sup> 予後が改善することを示しました。本成果は、2021年10月12日に国際学術誌「Bone Marrow Transplantation」にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

抗癌剤治療に抵抗性を示す、あるいは再発する可能性が高い急性白血病に対して、同種造血幹細胞移植は、移植された細胞による抗腫瘍効果（移植片対腫瘍効果<sup>注3</sup>）により根治が期待できる確立した免疫療法です。HLA<sup>（注2）</sup>を適合させることがGVHDなどの免疫学的な合併症リスクを低下させるため、HLA 適合血縁・非血縁者が最も良いドナーと考えられていますが、HLA 適合ドナーが適切な時期に得られないこともしばしば経験します。

臍帯血は、HLA 一致ドナーに代わる代替移植ソースとして確立されました。特に我が国において、臍帯血移植件数は増加傾向を示し、2020 年度には 1496 件（日本で実施された非血縁者間同種移植全体の 58%）実施されました。臍帯血移植件数は世界中で最も多く、日本が世界をリードしています。HLA 適合非血縁者間骨髄移植とほぼ同等の成績であることも示されています。

一方、海外においては、臍帯血移植は、生着不全や早期の移植関連合併症の頻度が他の移植ソースと比較しやや高いことが問題となり、移植件数が減少しています。臍帯血移植の成績をさらに改善するためには、国際共同研究が非常に重要と考えられます。

この問題に取り組むため、日本造血・免疫細胞療法学会、日本造血細胞移植データセンター、欧州臍帯血研究施設であるユーロコード、欧州血液骨髄移植学会の急性白血病ワーキングパーティーによる国際共同研究を行い、共同研究基盤を確立しました（Kanda J, Leukemia. 2020;34(1):128-137）。その基盤に基づき、本研究においては、臍帯血移植における移植片対腫瘍効果、および GVHD が移植関連死亡に及ぼす影響を解析し、今後の治療戦略に生かすことを目的としました。

## 2. 研究手法・成果

2000 年から 2014 年の間に、初回の単一臍帯血移植を受け、生着が得られた、成人急性白血病患者を対象としました。その結果、日本からは 206 の移植施設から 2,886 例、欧州からはフランスやドイツ、イギリスをはじめ 25 か国、135 移植施設から 804 例の患者が対象となりました。日本と欧州の患者の年齢中央値はそれぞれ 50 歳、38 歳と日本の方が高齢であり、HLA-A, -B 抗原, HLA-DRB1 アリルでカウントされる HLA 適合度に関しては日本のほうが欧州よりも HLA 不適合数が多く認められました。移植時病期に関しては、再発高リスク群が日本 54%、欧州 30%と、日本では半数以上の患者が高リスク群に含まれました。また、臍帯血の有核細胞数は日本  $2.6 \times 10^7/\text{kg}$ 、欧州  $3.5 \times 10^7/\text{kg}$  と欧州において有意に有核細胞数の多い臍帯血が使用されました。最も重要な点として、抗胸腺細胞免疫グロブリン<sup>（注4）</sup>は日本では 2%の患者でしか用いられていませんが、欧州では 70%の患者に用いられていました。

生存に関する多変量解析において、グレード 2 の急性 GVHD は、GVHD なしあるいはグレード 1 の GVHD と比較して、日本のコホートでは死亡リスクを減少させ（ハザード比 0.81； $P=0.001$ ）、欧州のコホートでは死亡リスクを上昇させました（ハザード比 1.37； $P=0.007$ ）。グレード 3・4 の重症急性 GVHD が死亡リスクおよび非再発死亡リスクを上昇させる影響は、日欧ともに観察されました（図 1-3）。再発の解析では、日本のコホートでは GVHD なしあるいはグレード 1 の GVHD と比較してグレード 2 の急性 GVHD の発症は疾患リスクを有意に減少させましたが、欧州のコホートではこの影響は認めませんでした。限局型慢性 GVHD による死亡リスクの減少は、日本のコホートでのみ観察されました（図 4）。

結論として、日本人のコホートにおいてのみ、軽症の GVHD 発症により、移植関連死亡リスクを上昇させることなく、抗腫瘍効果が発揮されることが観察されました。このことは、現在、日本で臍帯血が好んで使用されていることの一因なのかもしれません。日欧でその差が観察されたことには、複数の理由が考えられます。

その一つとして、日本人では重症の GVHD 発症リスクが海外より低いことが過去に報告されており、人種間で GVHD が及ぼす影響にも差があるのかもしれませんが。本邦から臍帯血移植後の GVHD の治療反応性は良いことが報告されています。また、欧州では臍帯血移植に GVHD 予防目的にて抗胸腺細胞免疫グロブリンが多く使用されておりますが、日本ではほとんど使用されていません。抗胸腺細胞免疫グロブリンの使用が GVHD と関連する移植片対腫瘍効果や移植関連死亡率に大きな影響を及ぼしている可能性があります。

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、日本における臍帯血移植の良好な成績を説明する一つのエビデンスが示されると同時に、臍帯血は重要な代替移植ソースであることが確認されました。欧州においても、GVHD 予防法など工夫することで成績が改善する可能性が示唆されました。このデータをもとに、国際共同介入試験を計画できればと考えています。

また、本研究では急性白血病を対象に解析しましたが、リンパ腫等、他の疾患における影響は明らかとなっておらず、今後も研究を進めていきたいと考えております。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 諫田淳也 病院講師（日本造血・免疫細胞療法学会 ソース別ワーキンググループ責任者）、日本造血細胞移植データセンター 熱田由子 センター長、ユーロコード Éliane Gluckman 教授、欧州血液骨髓移植学会 急性白血病ワーキングパーティー Arnon Nagler 教授、日本造血・免疫細胞療法学会 岡本真一郎 前理事長（慶應義塾大学医学部 名誉教授）、同学会 国際委員会 高橋聡 委員長（東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門 特任教授）らの共同研究として行われました。

また、本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤 C（研究開発代表者：諫田淳也）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 移植医療技術開発研究事業（研究開発代表者：熱田由子）の助成を受けて行われました。

#### <研究者のコメント>

本研究は、日本造血・免疫細胞療法学会、日本造血細胞移植データセンター、ユーロコード、欧州血液骨髓移植学会との2つ目の共同研究として実施いたしました。臍帯血移植の成績を改善したいという移植医の想いの結晶と考えています。また、本研究にご協力いただきました、患者さん、ご家族、臍帯血を提供くださったお母さん、採取してくださった産科の先生方、移植医療にかかわるスタッフの皆様は心より感謝いたします。臍帯血はさまざまな可能性を秘めた魅力ある移植ソースです。臍帯血移植をリードする日本で、さらに良いエビデンスが確立できるように努力していきたいと思っております。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations（日欧における、成人単一臍帯血移植後の GVHD が予後に及ぼす影響）

著者：Junya Kanda, Hiromi Hayashi, Annalisa Ruggeri, Fumihiko Kimura, Fernanda Volt, Satoshi Takahashi, Shinichi Kako, Karina Tozatto-Maio, Masamitsu Yanada, Guillermo Sanz, Naoyuki Uchida, Emanuele Angelucci, Seiko Kato, Mohamad Mohty, Edouard Forcade, Masatsugu Tanaka,

Jorge Sierra, Takanori Ohta, Riccardo Saccardi, Takahiro Fukuda, Tatsuo Ichinohe, Takafumi Kimura, Vanderson Rocha, Shinichiro Okamoto, Arnon Nagler, Yoshiko Atsuta, Eliane Gluckman  
掲 載 誌 : Bone Marrow Transplantation DOI : <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01479-4>

<用語解説>

**(注1) GVHD : Graft-versus-host disease (移植片対宿主病)**

ドナーの免疫細胞(移植片)が、免疫応答によって患者(宿主)の臓器を攻撃することによっておこる症状の総称である。移植後早期に発症する急性型と、主に3か月以降に発症する慢性型に分類される。また急性型は重症度によりグレード1から4の4段階に分類され、慢性型は、古典的には、限局型、広範型に分類される。

**(注2) HLA : Human Leukocyte Antigen (ヒト白血球型抗原)**

遺伝子の第6染色体短腕部に存在する、主要組織適合遺伝子複合体の産物。抗原提示など免疫において重要な役割をはたしている。同種造血細胞移植においては、HLAを適合させたドナーを選択することで、GVHDや拒絶などの免疫学的合併症の頻度を低下させることができる。

**(注3) 移植片対腫瘍効果**

ドナーの免疫細胞(移植片)が、免疫応答によって腫瘍を攻撃することによっておこる効果

**(注4) 抗胸腺細胞免疫グロブリン**

ヒト胸腺細胞をウサギなどに免疫して得られる血清から精製した抗リンパ球抗体。免疫抑制薬として用いられる。

<参考図表>

図1 軽症急性GVHDが予後に及ぼす影響

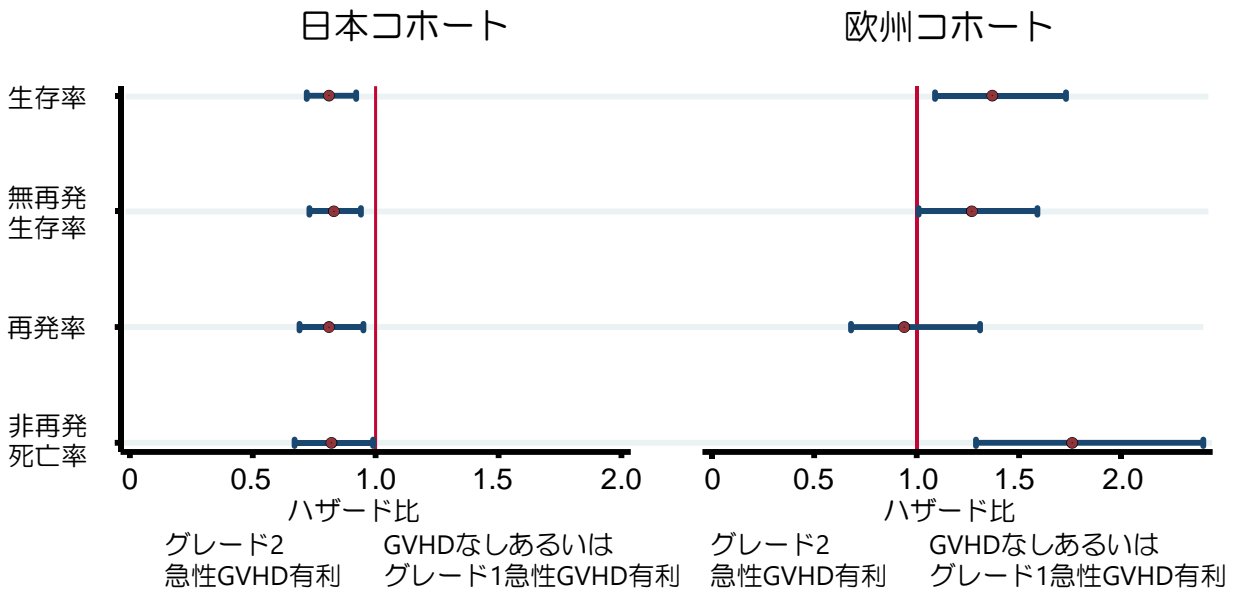


図2 重症急性GVHDが予後に及ぼす影響

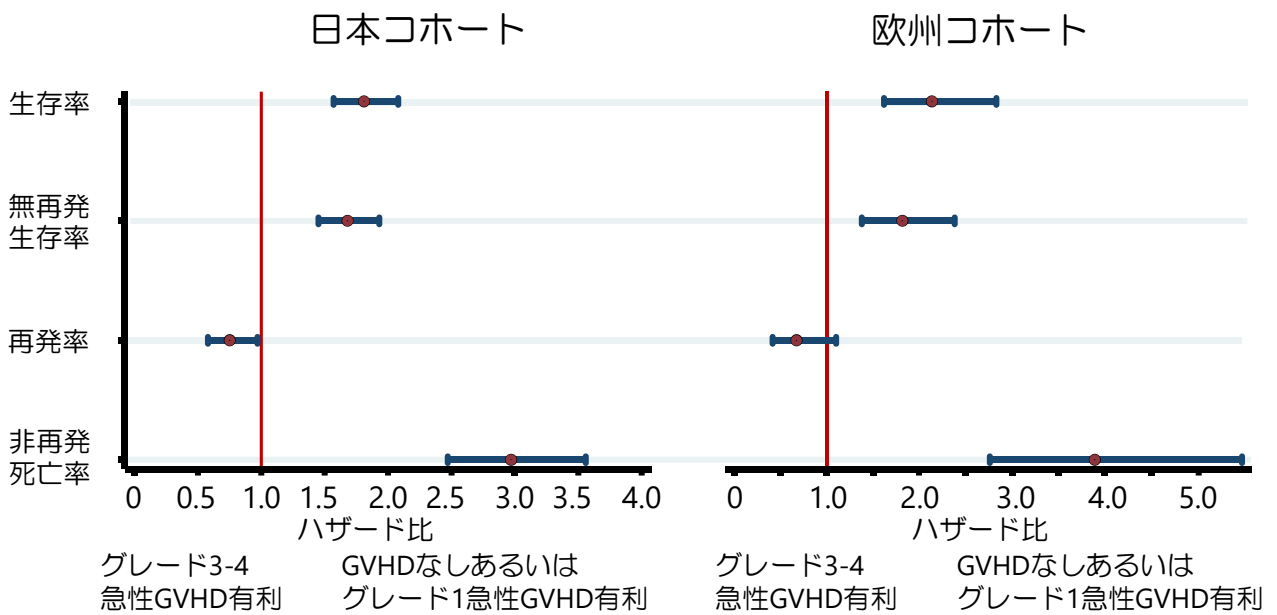


図3 急性GVHDが生存率に及ぼす影響

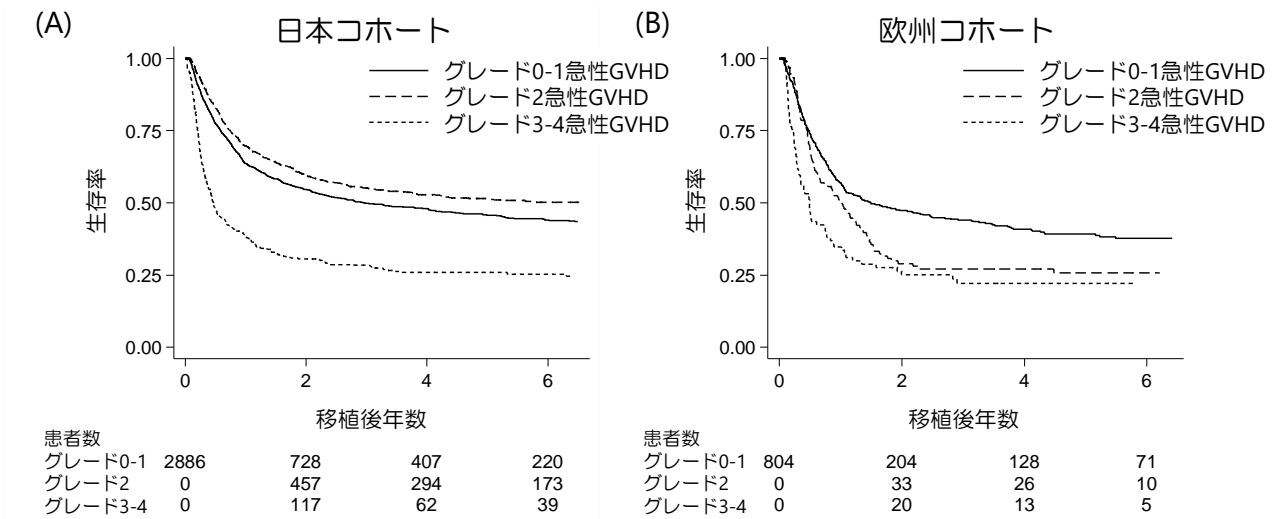


図4 慢性GVHDが生存率に及ぼす影響

