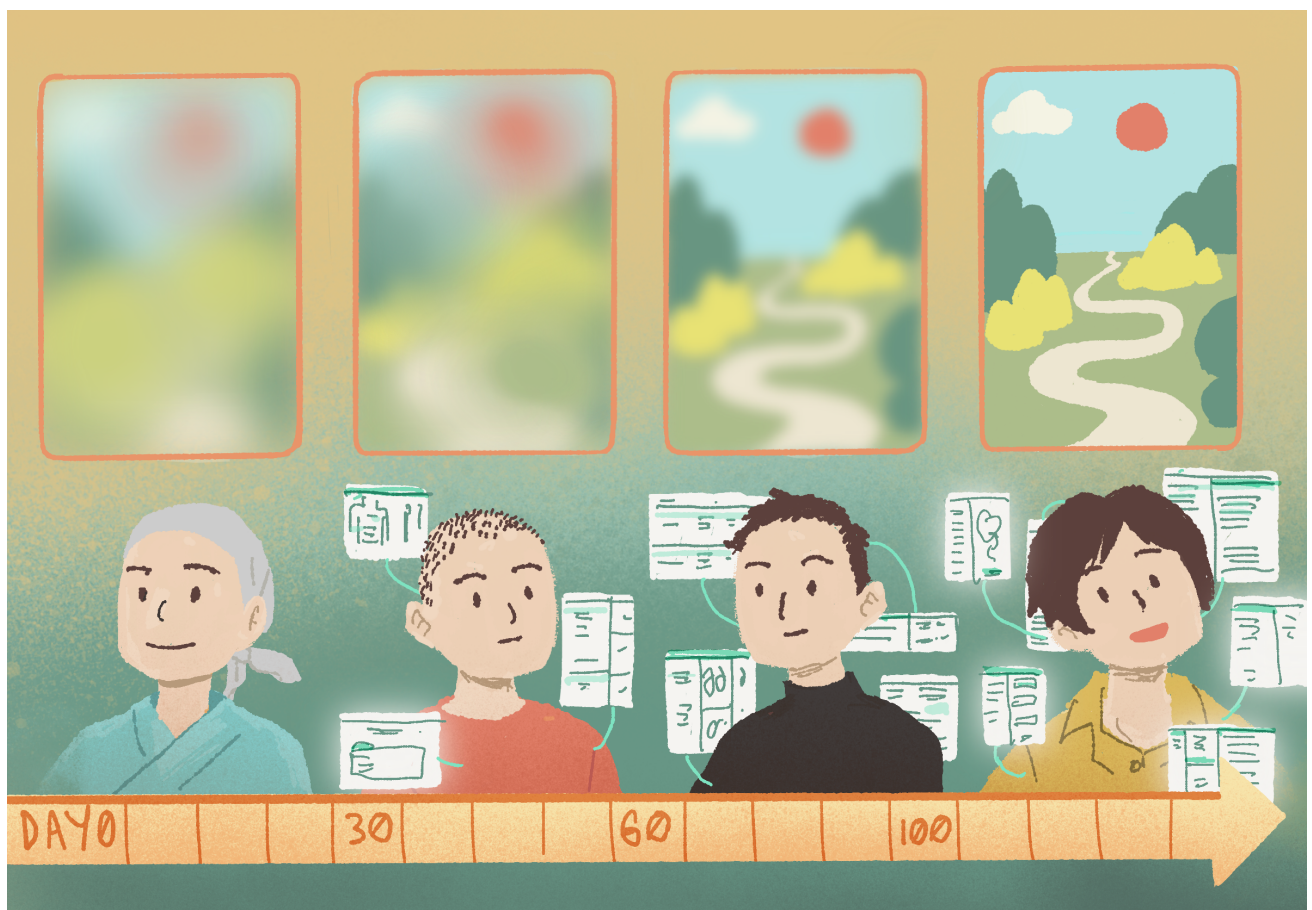


移植後の経過を加えることで、その先のリスクがより明確に —全国 14,430 例と機械学習を用いた慢性 GVHD・中長期予後予測—

概要

京都大学大学院医学研究科 高折晃史 教授、諫田淳也 講師、岩崎惇 研修員、日本造血細胞移植データセンター 熱田由子 センター長らの研究グループは、日本全国の同種造血幹細胞移植レジストリを用い、移植後の慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）（注 1）と中長期予後を予測する機械学習モデルを開発しました。従来の予測は主に移植前の患者・疾患・ドナー情報に基づいていましたが、本研究では、移植後 30 日、60 日、100 日までに得られた急性 GVHD の発症、重症度、治療、治療反応を順次加えました。複数の統計学的手法・機械学習手法を組み合わせるスタックド・アンサンブルモデル（SEM）（注 2）を用いた結果、移植後情報が蓄積するにつれて、24 か月以内の慢性 GVHD、非再発死亡、全死亡の予測能が向上しました。重症急性 GVHD は非再発死亡・全死亡の予測に、急性 GVHD と初回治療への反応は慢性 GVHD の予測に重要でした。本成果は、移植前の一時点だけでなく、移植後の経過に応じて将来リスクを更新する「動的な予後予測」の基盤となることが期待されます。本研究成果は、2026 年 8 月 5 日に国際学術誌「*Frontiers in Immunology*」への掲載が決定し、受理論文としてオンライン公開されました。



図：移植後の経過を重ねるにつれて情報が蓄積し、その先の見通しが次第に明確になっていく様子を表した本研究のイメージ図。イラスト：Robin Hoshino

1. 背景

同種造血幹細胞移植は、白血病などの血液疾患に対する重要な治療です。一方、移植したドナー由来の免疫細胞が患者さんの組織を傷つける移植片対宿主病（GVHD）が起こることがあり、慢性 GVHD は移植後の長期予後に影響する重要な合併症です。これまでの予後予測モデルの多くは、移植前の年齢、疾患、ドナー、HLA 適合度などを用いていました。

研究グループは 2021 年、複数の統計学的手法と機械学習手法を組み合わせるアンサンブル学習を用い、移植前情報から全生存、再発、GVHD、GVHD-free, Relapse-free Survival（GRFS）を予測するモデルを報告しました。しかし、移植後には急性 GVHD など新たな臨床情報が次々に得られます。これらを加えることで、その後の慢性 GVHD や死亡リスクの予測精度をどの程度高められるかは、十分に明らかではありませんでした。そこで本研究では、全国レジストリを用い、移植後 30 日、60 日、100 日までの経過を順次取り込む予測モデルを検討しました。

2. 研究手法・成果

対象とモデル構築：2010～2018 年に血液悪性疾患に対して初回同種移植を受けた 22,603 名から、必要な情報がそろい、移植後 100 日時点で生存し、再発および慢性 GVHD を認めなかった 14,430 名を抽出しました。80%を学習用、20%を検証用に分け、14 項目の移植前因子と、移植後 30 日、60 日、100 日までの急性 GVHD 関連情報を用いて、24 か月以内の慢性 GVHD、非再発死亡（再発以外による死亡）、全死亡を予測しました。

移植後情報による予測能の向上：SEM の C-index（注 3）は、慢性 GVHD で移植前 0.574 から Day 100 の 0.606 へ、非再発死亡で 0.652 から 0.696 へ、全死亡で 0.642 から 0.664 へ上昇しました。移植後情報が蓄積するにつれて予測能が改善する傾向は、移植年代を分けた検証でも保たれました。

モデル間の比較：移植前情報のみを用いた場合、SEM は 3 つの評価項目で最も高い C-index を示しました。非再発死亡と全死亡では最良の単独モデルを統計学的に上回りましたが、慢性 GVHD では最良の単独モデルとの差は統計学的に有意ではありませんでした。

リスク層別化と重要因子：Day 100 時点の予測値で患者を 4 群に分けると、24 か月の慢性 GVHD 発症率は 16.5%、30.2%、35.9%、41.6%と段階的に上昇しました。解析では、グレード III～IV の重症急性 GVHD が非再発死亡と全死亡の予測に、グレード II～IV 急性 GVHD および初回治療への反応が慢性 GVHD の予測に重要でした。なお、これらはモデル内での予測への寄与を示すもので、因果関係を証明するものではありません。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、移植前に一度だけリスクを評価するのではなく、患者さんの移植後経過に合わせて予測を更新する動的モデルの可能性を示しました。将来、リスクの高い患者さんをより早く把握し、適切なフォローアップや早期介入を検討するための支援につながることを期待されます。

一方、現時点の予測能は臨床判断を単独で決める水準ではなく、日本国内データによる内部検証にとどまります。今後は、海外データや前向き研究による外部検証に加え、血中バイオマーカーや免疫細胞情報を組み合わせ、実臨床で利用可能な精度と仕組みへ発展させる必要があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本造血細胞移植データセンターが管理する全国レジストリ（TRUMP）を用い、全国の移植施設の協力のもとで実施しました。また、2021 年に本研究グループが報告した移植前情報に基づくアンサンブル学習予測モデルを、全国規模のデータと移植後情報へ発展させた研究です。日本医療研究開発機構（AMED：

JP23ek0510034、JP25ek0510046）および日本学術振興会科学研究費助成事業（JSPS 科研費：24K11515）の支援を受けました。

<研究者のコメント>

移植の前に分かる情報だけでは、その後の経過を十分に見通すことはできません。本研究では、移植後に実際に起こった急性 GVHD や治療への反応を加えることで、その先リスクがより明確に見えてくることを示しました。本モデルだけで治療方針を決定するものではありませんが、今後、バイオマーカーやより多様なデータを組み合わせ、患者さんごとに必要なフォローアップや早期介入を考えるための支援ツールへ発展させたいと考えています。（高折晃史、諫田淳也、岩崎惇、熱田由子）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Development of a Stacked Ensemble Model for Risk Stratification of Chronic GVHD After Allogeneic HSCT: Japanese Nation-wide Cohort Study（同種造血幹細胞移植後の慢性 GVHD リスク層別化のためのスタックド・アンサンブルモデルの開発：日本全国コホート研究）

著 者：Makoto Iwasaki, Junya Kanda, Fumihiko Kimura, Sachiko Seo, Yoshiko Atsuta, Naoyuki Uchida, Noriko Doki, Takahiro Fukuda, Tetsuya Nishida, Yuta Katayama, Masatsugu Tanaka, Taro Tochigi, Satoshi Yoshihara, Yoshinobu Kanda, Masashi Sawa, Makoto Onizuka, Moeko Hino, Koji Kawamura, Ken Tabuchi, Akifumi Takaori-Kondo

掲 載 誌：Frontiers in Immunology DOI：10.3389/fimmu.2026.1883360（2026 年 8 月 5 日アクセプト）

<用語解説>

- （注1） **移植片対宿主病（GVHD）**：移植したドナーの免疫細胞が患者さんの細胞や組織を標的として炎症を起こす、同種造血幹細胞移植後に特徴的な合併症。一般に、移植後早期に発症する急性 GVHD と、より長期にわたり発症する慢性 GVHD に分けられる。
- （注2） **スタックド・アンサンブルモデル（SEM）**：複数の統計学的手法や機械学習手法が出した予測を、別のモデル（メタモデル）で最適に組み合わせ、最終的な予測を作る方法。
- （注3） **C-index**：予測モデルが、将来イベントを起こす人と起こさない人をどの程度正しく順位付けできるかを示す指標。0.5 は偶然と同程度、1.0 は完全に判別できることを示す。

< 参考図表 >

図 1：研究対象の選定とモデル構築（論文データをもとに作成）

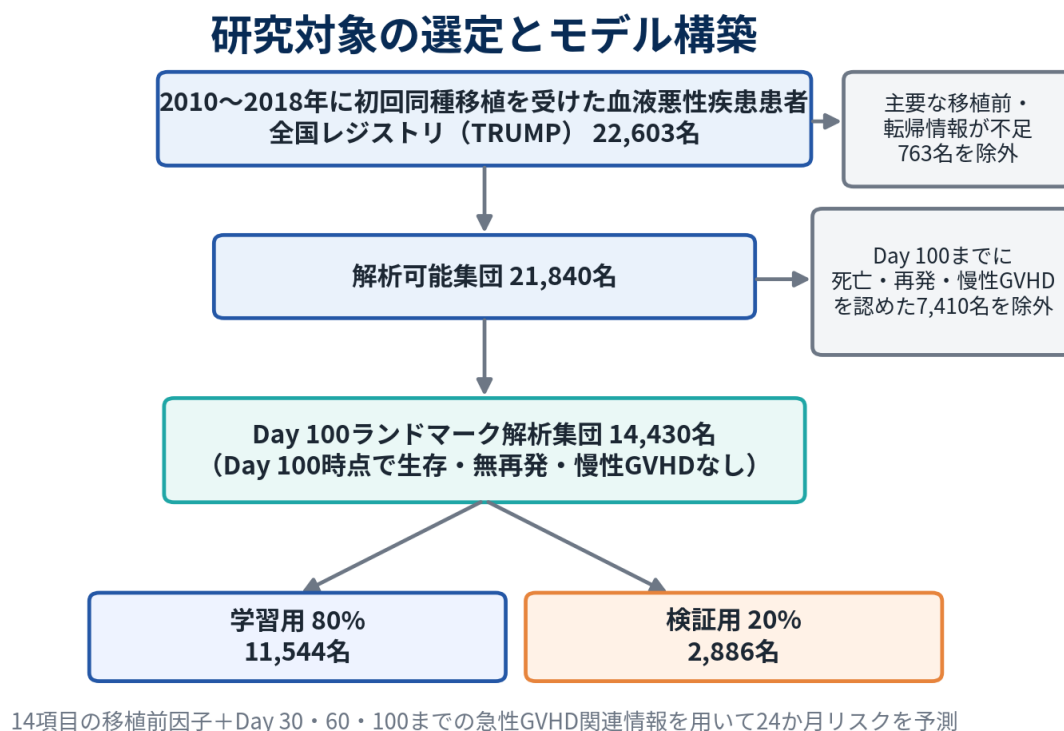
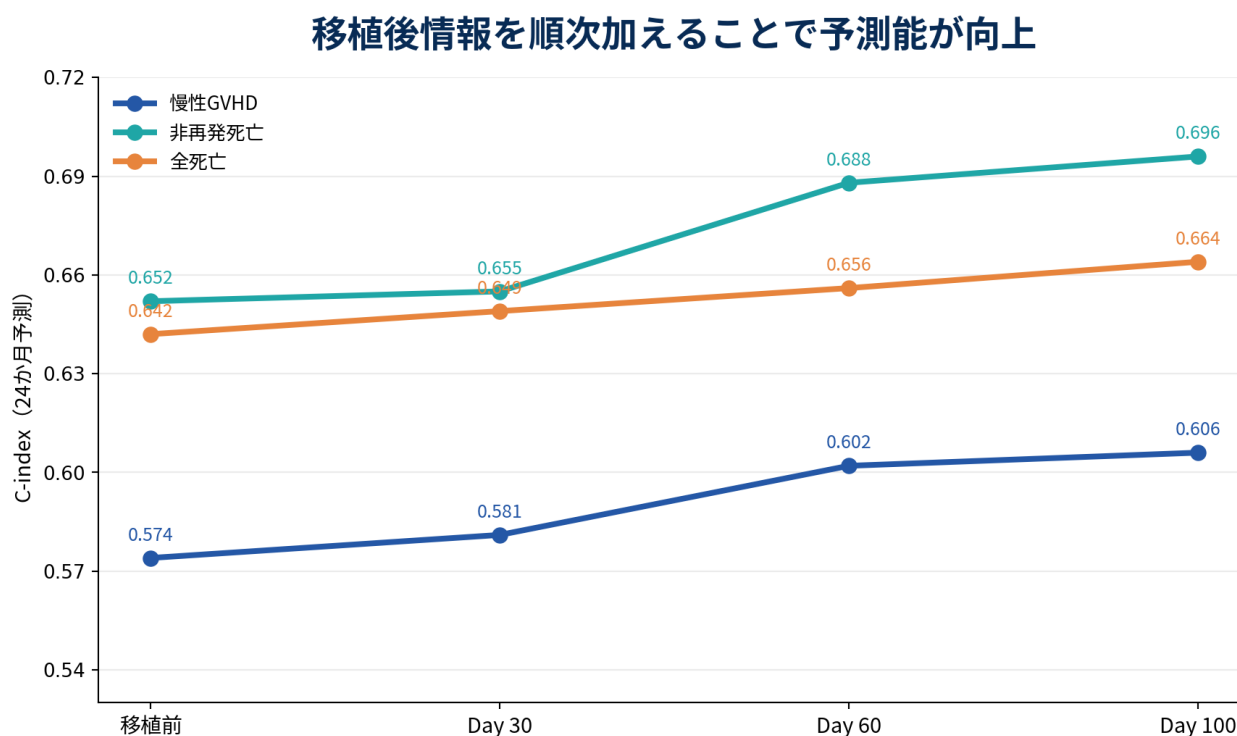


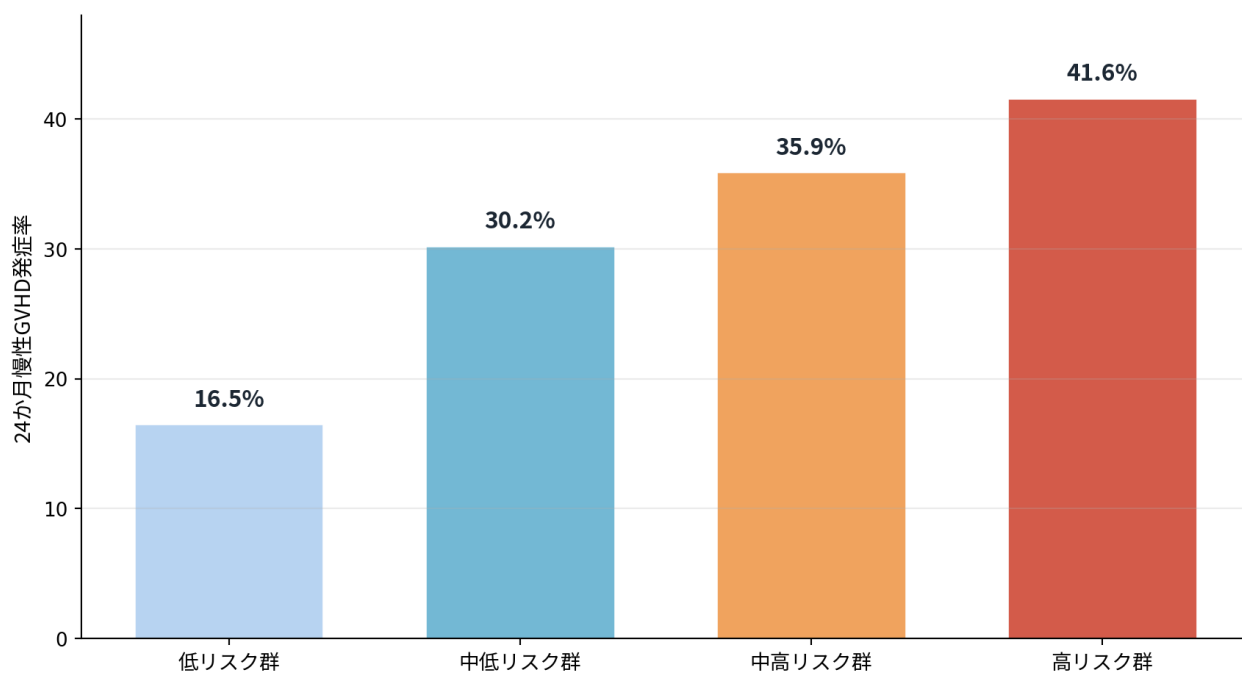
図 2：移植後情報の追加に伴う予測能の変化（論文 Table 2 をもとに作成）



※ C-indexは高いほど予測による判別能が高い（0.5は偶然と同程度、1.0は完全一致）

図 3：予測リスク群別の 24 か月慢性 GVHD 発症率（論文 Supplementary Table 5 をもとに作成）

予測値による4群で慢性GVHD発症率を層別化



主な予測寄与：慢性GVHDには急性GVHD（Grade II～IV）と初回治療反応、非再発死亡・全死亡には重症急性GVHD（Grade III～IV）など