

# 移植後血栓性微小血管障害の発症リスク因子を発見

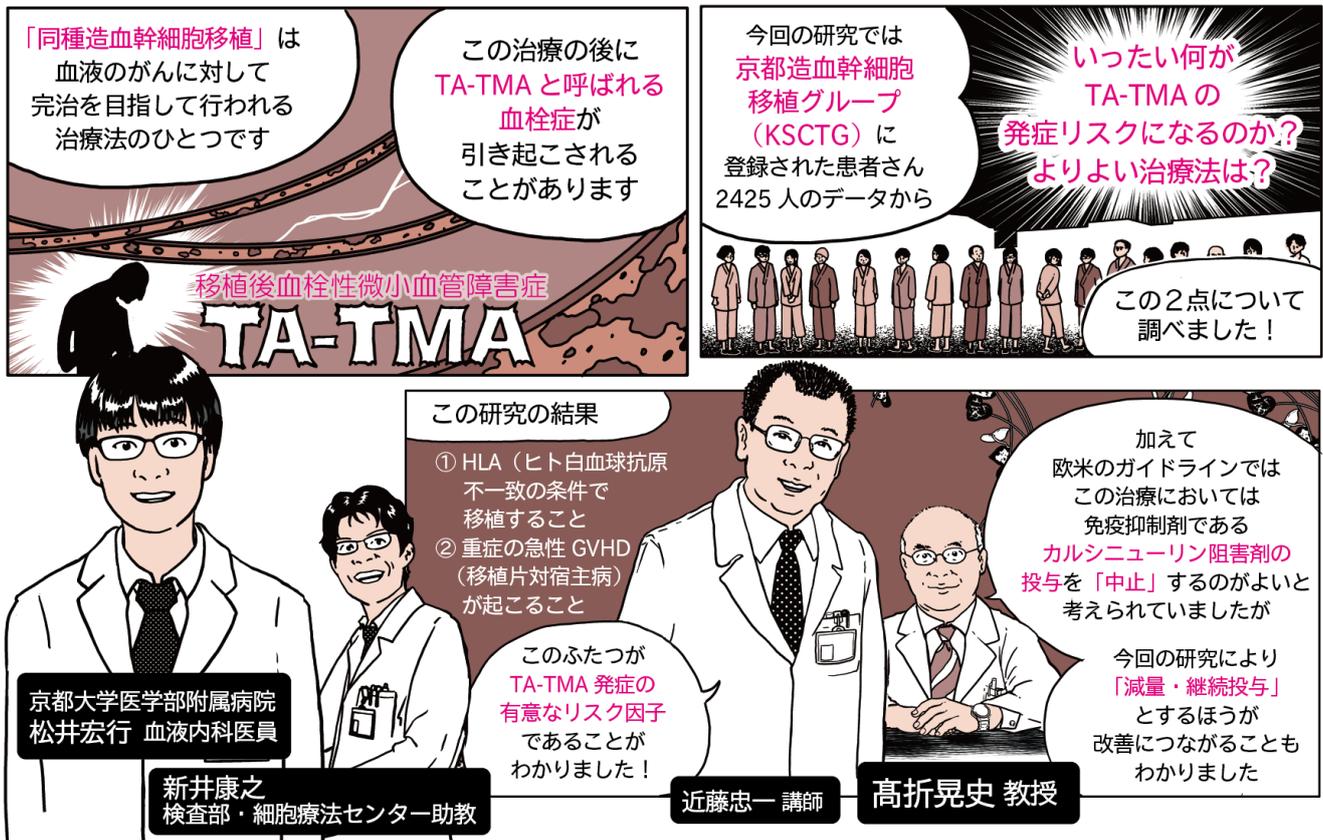
—KSCTG コホート研究に基づく新たな最適治療戦略—

## 概要

京都大学医学部附属病院 松井宏行 血液内科医員（現・米国 Buck Institute 研究員）、新井康之 検査部・細胞療法センター助教、医学研究科 血液・腫瘍内科学 近藤忠一 講師、高折晃史 同教授らの研究グループは、京都大学並びに関連病院血液内科からなる京都造血幹細胞移植グループ（Kyoto Stem Cell Transplantation Group、略称 KSCTG）に登録された同種造血幹細胞移植後の患者さん 2,425 人のデータを用いて、移植後血栓性微小血管障害症（TA-TMA）の発症リスク因子と治療法の検討を行い、ヒト白血球抗原型（HLA）不一致移植に加えて、急性移植片対宿主病（GVHD）の合併がリスク因子になることを見出しました。更に従来提唱されている TA-TMA 治療法である「カルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）投与中止・ステロイドへの変更」に比べて、「カルシニューリン阻害剤の減量・継続投与」の方が予後を改善することを明らかにしました。

同種移植は難治性血液疾患に対して治癒が望める治療法ですが、治療関連合併症が多く、中でも TA-TMA は難治性の合併症です。しかし、TA-TMA の発症リスク因子は十分に解析されておらず、また、治療法についても確立されていませんでした。今回の研究成果は、TA-TMA 高リスク症例への予防法開発や、発症時の適切な治療法選択を可能にするものであり、同種移植全体の治療成績改善に役立つと考えます。

本成果は、2020 年 7 月 13 日に米国血液学会の学会誌「Blood Advances」のオンライン版に掲載されました。



## 1. 背景

同種造血幹細胞移植は、難治性白血病などの造血器疾患の患者さんにとって治癒が望める治療法ですが、急性移植片対宿主病 (GVHD) を初めとした様々な治療関連合併症により重度の後遺症が残ることや、亡くなられる場合もあります。中でも移植後血栓性微小血管障害症 (TA-TMA) は発症すると治療が難しく、予後不良の治療関連合併症として知られています。しかし、TA-TMA は比較的稀な合併症であることもあり、単施設のデータを基にした従来の解析では症例数が少ない一方で、全国規模のデータベースを用いて解析しようとしても解析に必要なデータが登録されていないなどの問題点があり、発症リスク因子は十分に解析されておらず、また同じ理由のために治療法に関しても確立されていません。

## 2. 研究手法・成果

本研究グループは、京都大学医学部附属病院血液内科および関連病院血液内科を合わせた 17 施設からなる京都造血幹細胞移植グループ (Kyoto Stem Cell Transplantation Group、略称 KSCTG) に登録された同種造血幹細胞移植後の患者さん 2,425 人のデータを用いて、TA-TMA の発症率や発症リスク因子、各治療法の有効性について検討を行いました。本研究では、KSCTG においてすでに構築されたデータベースを用いるとともに、登録されたデータで不十分な部分に関しては、各施設で保管されている診療録原本に立ち返ってデータを収集し、さらに正確かつ詳細な解析を行いました。

その結果、既に知られているヒト白血球抗原型 (HLA) 不一致移植に加えて、GVHD やアスペルギルス感染症、肝類洞閉塞症候群 (VOD/SOS) などが TA-TMA 発症のリスク因子になることが、時間依存性共変量を用いた解析により、統計学的に初めて示されました。加えて、従来の世界的な診療ガイドラインでは、TA-TMA に対する治療として「カルシニューリン阻害剤 (免疫抑制剤) 投与を中止し、副腎皮質ステロイド製剤へ変更すること」が推奨されていましたが、我々の解析の結果、「カルシニューリン阻害剤を減量しながら投与継続した」場合の方が、良好な治療効果を得られることが分かりました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、HLA 不一致などの移植前因子だけでなく、急性 GVHD、アスペルギルス感染症、VOD/SOS といった移植後合併症が、TA-TMA 発症のリスク因子となることが明らかになり、移植後の経過においても常に TA-TMA 発症のリスクを予測し続けることの必要性が示されました。また、一旦 TA-TMA の発症を認めた際には、GVHD 予防目的で投与されている免疫抑制剤 (カルシニューリン阻害薬) を中止するのではなく、減量しながら投与継続する方が、TA-TMA 改善に有効であることが示唆されました。TA-TMA は、移植後合併症の中でも予防法や治療法が確立されていない合併症です。これまで十分に解明されていなかった TA-TMA のリスク因子やより有効な治療法が明らかになったことで、高リスクの患者さんを対象とした予防法の開発や既存のガイドラインの再検討が行われ、同種造血幹細胞移植の更なる治療成績の向上につながることを期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、KSCTG を構成する施設のうち、TA-TMA 症例情報の提供を受けた施設 (神戸市立医療センター中央市民病院、大阪赤十字病院、倉敷中央病院、天理よろづ相談所病院、高槻赤十字病院、静岡県立総合病院、小倉記念病院、日本赤十字社和歌山医療センター、京都市立病院、神鋼記念病院、北野病院、大津赤十字病院、京都桂病院) と京都大学との共同研究です。また、本研究は武田科学振興財団、ブリストル・マイヤーズスク

イブ財団、小柳財団、上原記念生命科学財団、ノバルティス科学振興財団の助成を受けて行われました。

### <研究者のコメント>

同種造血幹細胞移植は難治性造血器疾患の治癒が期待できる治療法ですが、合併症も多く、諸刃の剣といった側面もある治療法です。中でも、TA-TMA は致死的な合併症であるにも関わらず、発症予測法や、有効な治療法が確立されていない合併症の一つです。今回、KSCTG 各参加施設において、若手からベテランまで多くの先生方の協力のもと、診療録（カルテ）原本に記された詳細なデータを多く得られたことで、TA-TMA のリスク因子を明らかにするとともに、従来の治療法の見直しにつながる知見を得ることが出来ました。今回の研究が、新たな TA-TMA の治療法や予防法の開発、ひいては同種造血幹細胞移植の成績向上につながることを期待しています。

### <用語解説>

**同種造血幹細胞移植 (HSCT)**：難治性の造血器疾患の根治を目的に、大量の抗がん剤投与や全身放射線照射の後に、ドナーの造血幹細胞（末梢血幹細胞、骨髓、臍帯血）を移植する治療。大量の抗がん剤や放射線による抗腫瘍効果に加えて、ドナーの細胞が白血病細胞を攻撃する免疫療法としての効果（GVL 効果）も期待されるが、急性移植片対宿主病を初めとする種々の合併症により治療関連死や QOL 低下が起こり得るといった側面もある治療である。

**急性移植片対宿主病 (GVHD)**：移植されたドナーの免疫細胞が、移植を受けた宿主（レシピエント）の細胞を攻撃することで起こる合併症。移植後合併症として最もよく知られた合併症で、皮膚、腸管、肝臓が標的となることが多い。

**移植後血栓性微小血管障害症 (TA-TMA)**：移植後患者の 5-10%程度に生じるとされる比較的稀な合併症。血管内皮障害等が契機となり微小血管での血栓形成が起こった結果、溶血性貧血、血小板減少、虚血性臓器障害（腎障害、神経障害）を来す病態。有効な治療法は確立されておらず、発症した場合は難治性であることが知られている。

**ヒト白血球抗原型 (HLA)**：ヒトの主要組織適合型遺伝子複合体のことを指し、クラス I 抗原（A、B、C）とクラス II 抗原（DR、DQ、DP）に大きく分類される。同種造血幹細胞移植においては、A、B、(C)、DR の型が一致していることが重要とされ、HLA 不一致移植では、GVHD 等の移植後合併症を合併しやすくなることが知られている。

**アスペルギルス感染症**：アスペルギルス属の真菌（カビ）により引き起こされる日和見感染症。

**肝類洞閉塞症候群 (VOD/SOS)**：移植後合併症の一つであり、肝臓の毛細血管である類洞が血栓により閉塞され、肝臓の血流が障害された結果、肝臓にダメージを来す。難治性の合併症として知られている。

**時間依存性共変量**：生存時間解析において、時間と共に変化する共変量のことをいう。

**カルシニューリン阻害剤**：免疫抑制剤の一種。シクロスポリンとタクロリムスの2種類が知られ、カルシニューリンの脱リン酸化酵素活性を阻害し、T細胞の活性化を制御することで免疫抑制として働く。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT（移植後 TMA の発症リスク因子と至適治療戦略）

著者：Hiroyuki Matsui<sup>1</sup>, Yasuyuki Arai<sup>1,2</sup>, Hiroharu Imoto<sup>3</sup>, Takaya Mitsuyoshi<sup>1,4</sup>, Naoki Tamura<sup>1</sup>, Tadakazu Kondo<sup>1</sup>, Junya Kanda<sup>1</sup>, Takayuki Ishikawa<sup>3</sup>, Kazunori Imada<sup>4</sup>, Yasunori Ueda<sup>5</sup>, Yusuke Toda<sup>1,6</sup>, Naoyuki Anzai<sup>7</sup>, Kazuhiro Yago<sup>8</sup>, Masaharu Nogawa<sup>9</sup>, Akihito Yonezawa<sup>10</sup>, Hiroko Tsunemine<sup>11</sup>, Mitsuru Itoh<sup>12</sup>, Kazuyo Yamamoto<sup>13</sup>, Masaaki Tsuji<sup>14</sup>, Toshinori Moriguchi<sup>15</sup>, Akifumi Takaori-Kondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology and Oncology, <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan;

<sup>3</sup>Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo, Japan

<sup>4</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Osaka Hospital, Osaka, Japan;

<sup>5</sup>Department of Hematology, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;

<sup>6</sup>Department of Hematology, Tenri Hospital, Nara, Japan;

<sup>7</sup>Department of Hematology, Takatsuki Red Cross Hospital, Osaka, Japan;

<sup>8</sup>Department of Hematology, Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan;

<sup>9</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Wakayama, Japan;

<sup>10</sup>Department of Hematology, Kokura Memorial Hospital, Fukuoka, Japan;

<sup>11</sup>Department of Hematology, Shinko Hospital, Hyogo, Japan;

<sup>12</sup>Department of Hematology, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan;

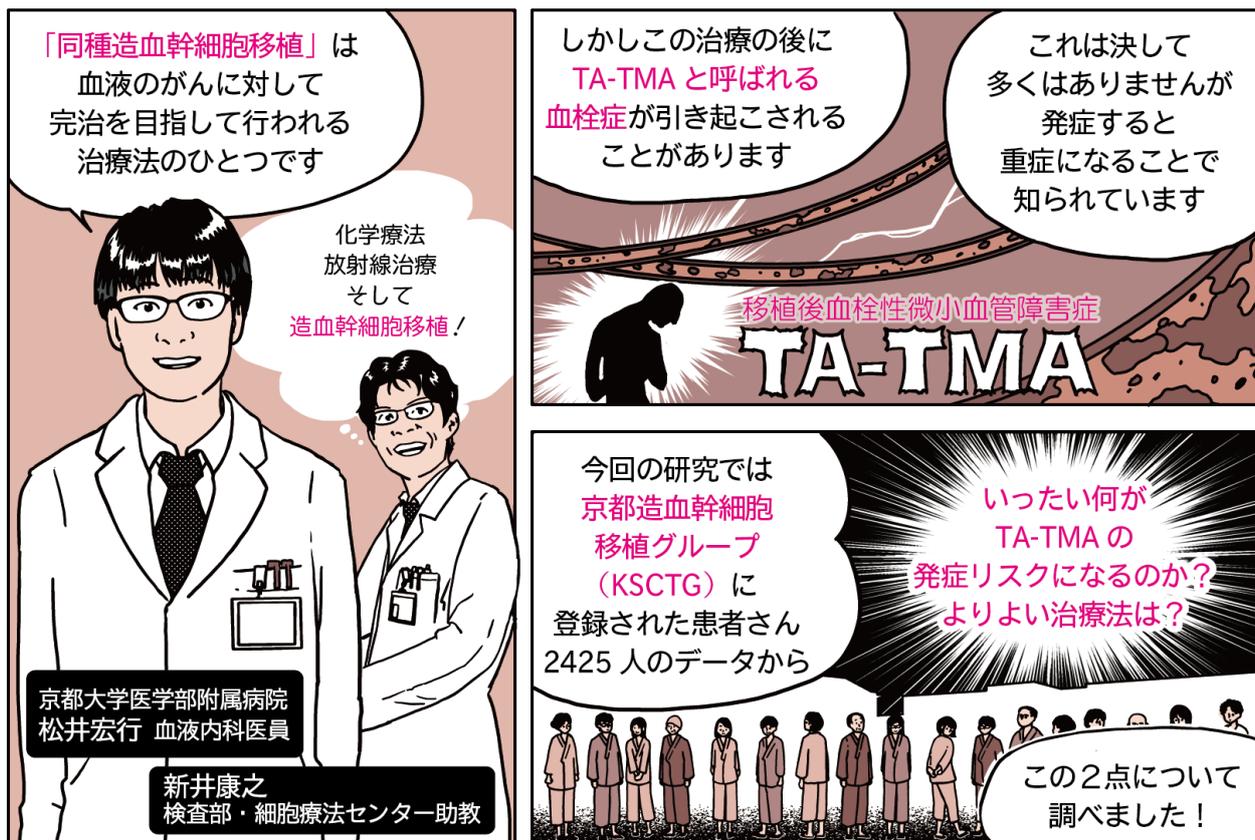
<sup>13</sup>Department of Hematology, Kitano Hospital, Osaka, Japan;

<sup>14</sup>Department of Hematology, Japan Red Cross Otsu Hospital, Shiga, Japan;

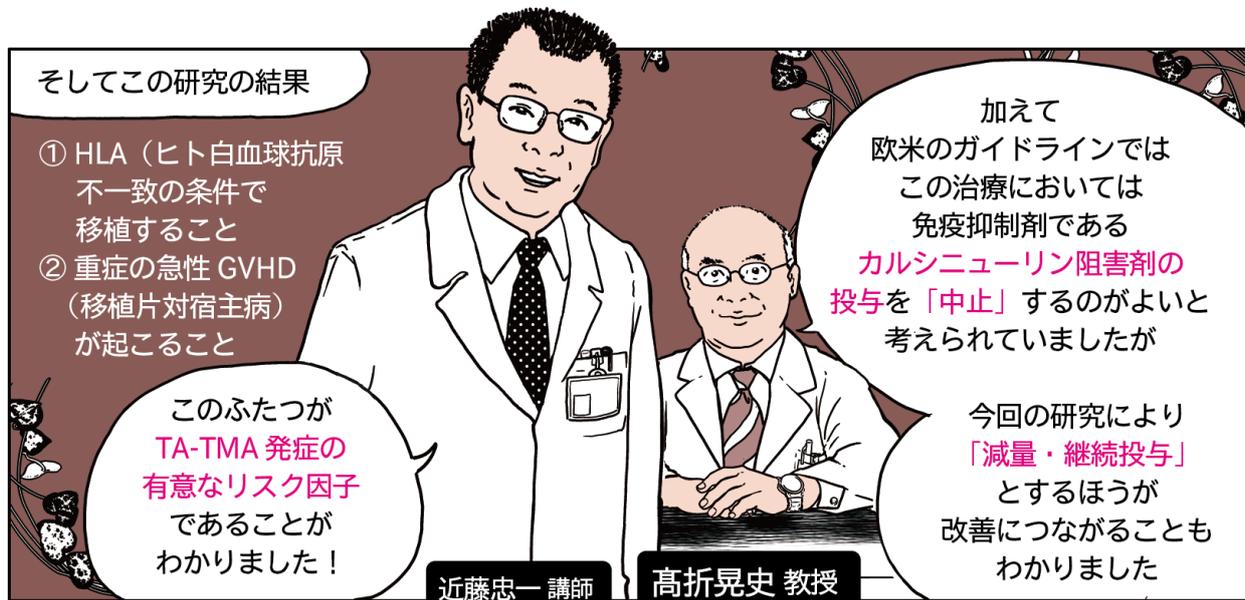
<sup>15</sup>Department of Hematology, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto, Japan

掲載誌：Blood Advances

DOI：https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002007



タイトル: Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT (移植後TMAの発症リスク因子と至適治療戦略)  
著者: Hiroyuki Matsui, Yasuyuki Arai, Hiroharu Imoto, Takaya Mitsuyoshi, Naoki Tamura, Tadakazu Kondo, Junya Kanda, Takayuki Ishikawa, Kazunori Imada, Yasunori Ueda, Yusuke Toda, Naoyuki Anzai, Kazuhiro Yago, Masaharu Nogawa, Akihito Yonezawa, Hiroko Tsunemine, Mitsuru Itoh, Kazuyo Yamamoto, Masaaki Tsuji, Toshinori Moriguchi, Akifumi Takaori-Kondo 漫画: 京都造血幹細胞移植グループ (KSCTG)、オギノシエ+はやのん理系漫画制作室 (2020)



タイトル: Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT (移植後TMAの発症リスク因子と至適治療戦略)  
著者: Hiroyuki Matsui, Yasuyuki Arai, Hiroharu Imoto, Takaya Mitsuyoshi, Naoki Tamura, Tadakazu Kondo, Junya Kanda, Takayuki Ishikawa, Kazunori Imada, Yasunori Ueda, Yusuke Toda, Naoyuki Anzai, Kazuhiro Yago, Masaharu Nogawa, Akihito Yonezawa, Hiroko Tsunemine, Mitsuru Itoh, Kazuyo Yamamoto, Masaaki Tsuji, Toshinori Moriguchi, Akifumi Takaori-Kondo 漫画: 京都造血幹細胞移植グループ (KSCTG)、オギノシエ+はやのん理系漫画制作室 (2020)