成人単一臍帯血移植における予後予測因子を解明

京都大学医学部附属病院 諫田淳也 助教、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、欧州血液骨髄移植学会急性白血病ワーキングパーティ— Arnon Nagler 教授らの研究グループは、日欧における臍帯血移植の予後予測因子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 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。日欧共同研究基盤を確立し、人種によらない普遍的な予後予測因子を見出すため、成人急性白血病患者を対象とした、日本とヨーロッパではじめての国際共同研究を行いました。日欧で患者背景や治療内容は大きく異なるものの、移植時病期や患者年齢、移植年、臍帯血有核細胞数などが移植成績に与える影響が、極めて類似していることを示しました。

図１　臍帯血移植のイメージ

臍帯血は、HLA 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、日本においては年間合計 1000 例以上と、世界中で最も多く行われています。また、HLA 一致非血縁者間骨髄移植とほぼ同等の成績であることが示されています。

一方、臍帯血移植においては、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っています。臍帯血移植の成績を改善させるためには、予後予測因子を明らかとすることは非常に大切です。人種によらない普遍的な予後予測因

子を見出すためには、世界規模での共同研究が必要です。このため、日本造血細胞移植学会、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—による、はじめての国際共同研究を行いました。

2000 年から 2014 年の間に、初回の単一臍帯血移植を受けた、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 3764 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 1027 例の患者が対象となりました 表 1)。

		日本（3764例）	欧州（1027例）
移植施設数		205施設（1か国）	135施設（25か国）
患者年齢中央値		51歳	38歳
患者体重中央値		55 kg	65 kg
臍帯血有核細胞数		2.6 x10^7/kg	3.5 x10^7/kg
HLA不適合数（HLA-A, -B抗原、HLA-DRB1アリル）	0	4%	4%
	1	16%	30%
	2	54%	61%
	3以上	25%	4%
疾患	急性骨髄性白血病	74%	66%
	急性リンパ性白血病	26%	34%
疾患リスクインデックス	低い	4%	4%
	中間	39%	58%
	高い	42%	26%
	極めて高い	14%	7%

表 1 患者・移植背景

日本と欧州の患者の年齢中央値はそれぞれ 51 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 56%、欧州 33%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 2.6×107/kg、欧州 3.5×107/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ていました。

抗胸腺細胞免疫グロブリンは日本では 2%でしか用いられていない一方、欧州では 70%に用いられていました。以上のように、日本と欧州において患者背景に非常に大きな差を認めました移植後 3 年時点における生存率は日本では 41%、欧州では 33%でした。再発率はそれぞれ 34%、31%とほぼ同等でしたが、無再発死亡率はそれぞれ 29%、40%と欧州のほうが高値でした。

多変量解析では、日欧ともに、臍帯血有核細胞数や HLA 不適合数の生存への影響は認められませんでした 図 2)。一方、日欧ともに、移植年が新しいほど、患者年齢が若いほど、そして移植時寛解であり白血病の再発リスクが低いほど、生存率が高いという結果でした。日本と欧州において患者背景に非常に大きな差がある一方で、いずれの群においても同じ予後予測因子を示していました。

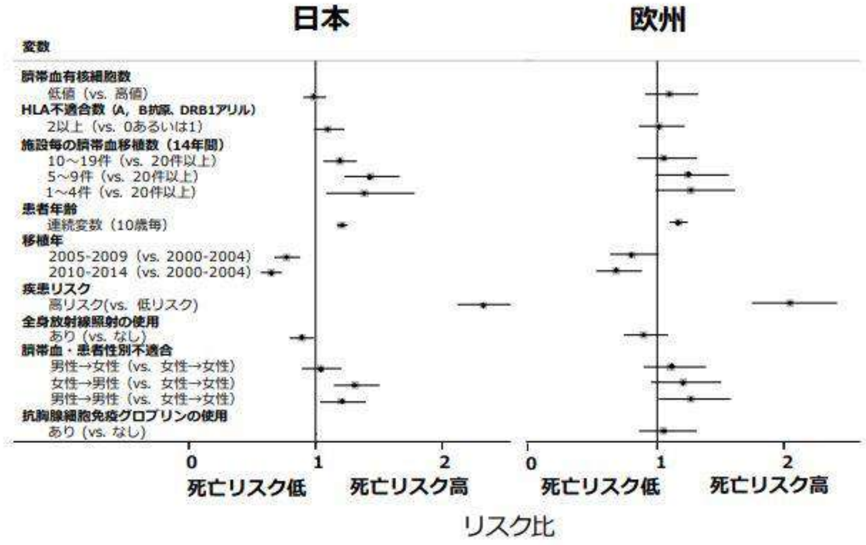

図 2 生存に影響する因子の比較

本研究成果は、2019 年 8 月 14 日に、国際学術誌「Leukemia」のオンライン版に掲載されました。

日文新聞发布全文　http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/documents/190814_1/01.pdf

文：JST 客观日本编辑部翻译整理