

HLA 適合度に基づく非血縁ドナー移植と臍帯血移植の比較

研究分担者 熱田 由子 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

造血幹細胞移植が必要な患者での第二代替ドナー・幹細胞として位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髄移植 (UBMT) と非血縁ドナーからの臍帯血移植 (UCBT) の比較研究を行い、論文発表を行った (Atsuta et al. BBMT 2012)。背景因子で補正を行った補正比較解析で、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績を示した。本研究では、UCBT が DRB1 1 座あるいはその他の 1 座不一致 (7/8) UBMT と類似の生存成績を示し、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示した。さらに、UCBT における HLA 一致度が移植成績に与える影響に関する検討を行った。16 歳未満の小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより重度の GVHD の発症および移植関連死亡を減らし生存成績を向上させることを示し、成人患者においては HLA 一致度と生存成績との関連を認めなかったことを示した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植が必要な患者での第一選択ドナーである HLA 一致同胞が見つかる可能性は 30% 未満である。そのため、70% 以上の患者において代替ドナーを探す必要がある。代替ドナー選択のアルゴリズムに重要な知見を登録データ (日本造血細胞移植学会全国調査データ) を用いて検討することを本研究の目的とする。

現在の第一代替ドナー・幹細胞は HLA-A, -B, -C および -DRB1 一致の非血縁ドナーであり、本邦ではこれまでは骨髄に限られていた。第二代替ドナー・幹細胞としては、HLA 不適合非血縁ドナー、非血縁ドナーよりの臍帯血、HLA 不適合血縁ドナーが挙げられる。近年本邦では、年間約 3000 件の同種造血幹細胞移植が実施されており、そのうちの約 65-70% は非血縁者ドナーからの移植 (非血縁者間骨髄移植: 非血縁者間臍帯血移植=1100:1000 程度) である。第二代替ドナー・幹細胞に位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髄移植

(UBMT) と非血縁ドナーからの臍帯血移植 (UCBT) の比較を行った。さらに、UCBT における HLA 一致度が移植成績に与える影響に関する検討を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団 (骨髄バンク)、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用いて研究を実施した。主評価項目は、いずれの研究も全生存とした。UBMT と UCBT との比較研究では HLA-DRB1 1 座ミスマッチ UBMT と HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で 2 座までのミスマッチの UCBT の比較を主比較とし、HLA Class I (HLA-A, -B, もしくは -C) 1 座ミスマッチのあるいは II 座ミスマッチの UBMT は参考数値として表示した。UCBT の HLA 研究に関しては、単一ユニット UCBT を対象とし、16 歳未満の小児

と 16 歳以上の成人に分けて HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で一致度が 6/6, 5/6, 4/6 および 3/6 のものを 6/6 を指標として検討した。

統計解析に関しては、競合リスクイベントを含んだアウトカムの解析に関しては Cumulative incidence 法を用いて時間における頻度を求める単変量解析およびその曲線を描出し、多変量解析は Fine and Gray's model を用いた。その他のアウトカムに関しては、Kaplan-Meier 法で時間における生存率の算出および生存曲線の描出、また多変量解析では Cox proportional hazard model を用いた。補正生存曲線の描出は Cox proportional hazard model を用いて描出した。

C. 研究結果

UBMT と UCBT の比較研究

補正比較解析で、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績を示した (relative risk [RR] = 0.85, 95% confidence interval [CI], 0.68-1.06, P = 0.149)。DRB1 1 座不一致 UBMT に比べ、UCBT では、好中球回復が劣ったが (RR = 0.50, 95% CI, 0.42-0.60, P < 0.001)、II から IV 度の急性 GVHD のリスクが有意に低く (RR = 0.55, 95% CI, 0.42-0.72, P < 0.001)、移植関連死亡が低かった (RR = 0.68, 95% CI, 0.50-0.92, P = 0.011)。再発リスクでは有意な違いは認めなかった (RR = 1.28, 95% CI, 0.93-1.76, P = 0.125)。本研究の解析結果に関しては、2012 年に論文発表を行った。

UCBT HLA 研究

補正比較解析で、小児患者においては 4/6 一致 (2 座ミスマッチ) において 6/6 に比べ有意に全死亡リスク (relative risk [RR]=1.61, P=0.042) および移植関連死亡リスク (RR=3.55, P=0.005) の増加が認められた。6/6 一致に比べ II から IV 度の急性 GVHD のリスクが 5/6 一致 (RR=2.18,

P=0.003) および 4/6 一致 (RR=2.51, P=0.001) において有意に高かった。小児患者においては、HLA 不一致度による再発の影響は認めなかった。一方成人患者においては HLA 不一致の死亡リスクへの影響は認めなかった (RR=0.98, P=0.924 for 5/6, RR=0.88, P=0.423 for 4/6, and RR=0.95, P=0.746 for 3/6)。成人においては 4/6 一致 UCBT 患者において有意に再発リスクの低下を認めた (RR=0.67 P=0.029)。本研究の解析結果に関しては、国内外で 2 回の学会発表を行い、文献 1 で報告した。

D. 考察

UCBT は、HLA 8/8 一致 UBMT ドナーがない場合の良好な第二代替ドナー・幹細胞であると考えられる。HLA 7/8 一致 UBMT との比較では、UCBT を優先して選択するという結果にはならなかったが、本邦で第二代替ドナー・幹細胞の第一選択として検討されることの多い DRB1 1 座不一致 UBMT に比べ、急性 GVHD および移植関連死亡が低いという結果が得られた。申込から幹細胞受け取りまでの時間の短さからよりよい疾患病期に移植できるメリットを生かし、状況に応じて積極的に UCBT を第二代替ドナー・幹細胞として選択することを支持する結果であったと考える。成人における UCBT は、欧米では複数臍帯血移植の実施件数が増加している。一方、本邦においては、単一ユニットを用いた UCBT が年間 1,000 件以上行われており、その 8 割以上が成人患者対象である。ことに単一ユニットの UCBT として多くの輸注細胞数が期待できる小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより、HLA 8/8 一致 UBMT と同等の、あるいはそれ以上の移植成績が得られる可能性が欧米の研究結果より示唆されている。本邦での UCBT HLA 研究においても、小児患者においては欧米からの報告と同様に HLA 一致度を上げることの重要性が示唆された。一方成人

患者においては HLA 一致度を上げることによる生存への positive な影響は認められなかった。成人患者では myeloid malignancy が多いこと、あるいは輸注細胞数が小児患者、成人患者間で大きく違うことなどが影響していると考えられる。

E. 結論

本研究では、UCBT が DRB1 1 座あるいはその他の 1 座不一致 (7/8) UBMT と類似の生存成績を示し、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示した。さらに、UCBT においては、16 歳未満の小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより重度の GVHD の発症および移植関連死亡を減らし生存成績を向上させることを示し、成人患者においては HLA 一致度と生存成績との関連を認めなかったことを示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Koder Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 2014 ;25(2):435-41.
2. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors agannd or involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*.

2014 ;49(2):228-35

3. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J*. (in press)
4. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. 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):814-22.
5. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):247-54.
6. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. 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):529-36.

2. 学会発表

1. 熱田由子 造血幹細胞移植後の二次性固形腫瘍および晩期死亡, 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月13日,札幌
2. 熱田由子 非血縁者間臍帯血とHLA不一致非血縁者間骨髄移植における移植成績の比較, 第35回日本造血細胞移植学会総会, 2013年3月9日、金沢
3. Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Shuichi Taniguchi, Hiroatsu Iida, Toshiki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Satoshi Takahashi, Koji Kato, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue, Yasuo

Morishima, Hisashi Sakamaki, and Yoshihisa Kodera, for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease.18th Congress of the Asia-Pacific Blood Marrow Transplant Group,November 2nd, 2013, Vietnam

H. **知的財産権の出願・登録状況**
なし