

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

再生不良性貧血の長期予後に及ぼす HLA クラス I アレル欠失白血球の影響

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学・教授

研究要旨

HLA クラス I アレル欠失 (HLA (-)) 白血球は後天性再生不良性貧血 (acquired aplastic anemia: AA) の 20%~30%に検出され、この HLA (-) 白血球陽性例では、免疫抑制療法に対する反応性が良好であることが示されてきた。一方、この異常形質血球が、AA 患者の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) への移行にどのような影響を及ぼすのかは不明であった。そこで当科で HLA (-) 白血球検出を試みた 663 例の AA 患者の予後調査を行った。その結果、中央値で 51 か月の観察期間中、HLA (-) 白血球が検出された 127 例の中で MDS/AML に進展した例は 1 例もなかったのに対して、HLA (-) 白血球陰性の 418 例のうち 17 例が MDS/AML に移行し、10 年時点での移行率は 5.8%であった。年齢、性別、AA の重症度を含む多変量解析において、HLA (-) 白血球の存在は MDS/AML への移行リスクが低いことを示す有意な因子であった。したがって、HLA (-) 白血球の存在は、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

A. 研究目的

我々は、特発性造血障害に関する調査研究で行った観察研究により、AA 患者の 20%~30%に HLA (-) 白血球が検出され、それらの患者では免疫抑制療法に対する反応性が非常に高いことを報告してきた。一方、2019 年のアメリカ血液学会で NIH のグループから、HLA (-) 白血球陽性例では MDS/AML への移行リスクが高いことが報告された。これは我々の経験とは相反する結果であり、HLA (-) 白血球陽性患者に不安を与える可能性があることから、自験例の予後を早急に調査する必要があると考えた。そこで日本人患者における HLA (-) 白血球と AA の長期予後との関係を明らかにするため、当科で HLA (-) 白血球検出を試みた 663 例の AA 患者の予後調査を行った。

B. 研究方法

2010 年から 2020 年にかけてフローサイトメトリー、droplet digital PCR、SNP アレイ、次世代シーケンス法などにより、当科で HLA (-) 白血球の検出を試みた 633 例の AA 患者を対象とした。患者の年齢は 2 歳から 91 歳 (中央値 60 歳)、重症度の内訳は、非重症例が 69.8%、重症例が 30.2%、最重症例が 9.0%であった。観察期間は 1-492 か月 (中央値 55 か月) であった。

C. 研究結果

1. HLA (-) 白血球は、127 例 (29%) の患者に検出され、全顆粒球中の HLA (-) 顆粒球の占める割合は、0.04%-100% (中央値 19.7%) であった。免疫抑制療法に対する反応性は、

HLA(-)白血球陽性例で 87.5%、陰性例で 75.2%と、前者が有意に高かった。

2. 中央値で 51 か月の観察期間中、HLA(-)白血球が検出された 127 例の中で MDS/AML に進展した例は 1 例も見られなかった。これに対して、HLA(-)白血球陰性の 418 例では 17 例が MDS/AML に移行していた。10 年時点での MDS/AML への移行率は HLA(-)白血球陽性例では 0%であったのに対して、陰性例では 5.8%であった。
3. 年齢、性別、AA の重症度などを含めて多変量解析を行ったところ、HLA(-)白血球の存在が、MDS/AML への移行リスクが有意に低いことを示す唯一の因子であった。以上の結果から、HLA(-)白血球は AA 患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

D. 考察

アメリカ NIH での検討とは異なり、HLA(-)白血球を有する AA 患者では MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが明らかになった。これは欠失する HLA アレルが人種によって異なることが影響していると考えられる。

2019 年の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」では、年齢が 40 歳までの輸血依存性 AA 患者が HLA 一致同胞を有する場合、同種骨髄移植が第一選択の治療として推奨されている。この主な理由は、同種骨髄移植の成功率が高く、免疫抑制療法後の患者で問題となる「MDS/AML への移行」を心配する必要がないためである。今回の成績によって、HLA(-)白血球が陽性であった場合には、免疫抑制療法後であっても MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが示された。したがって、HLA 一致同胞からの同種骨髄移植が通常は勧められる AA 患者においても、HLA(-)白血球が検出された場合

には、治療関連毒性の低い免疫抑制療法を選択することが許容される可能性がある。

E. 結論

HLA(-)白血球は AA 患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC, Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, Nakao S*: HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia Blood, in press, 2021

2. Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, Yoroidaka T, Imi T, Zaimoku Y, Katagiri T, Nguyen MAT, Tran DC, Elbadry MIY, Chonabayashi K, Yoshida Y, Takamatsu H, Ozawa T, Azuma F, Kishi H, Fujii Y, Ogawa S, Tajima A, Nakao S*: A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. Haematologica, 2020, in press

3. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, Imi T, Sugimori N, Nakao S*: High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. Leukemia, 2020, in press

2. 学会発表

Hosokawa K, et al: Clonal hematopoiesis by HLA class I allele-lacking hematopoietic stem cells and concomitant aberrant stem cells is rarely associated with clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. 62nd Annual Meeting of American Society of Hematology 258. Dec 5, 2020. San Diego.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし
3. その他
該当なし