

学位論文（博士）

Soluble Interleukin-2 Receptor Index Predicts Outcomes
After Cord Blood Transplantation

（可溶性インターロイキン-2 受容体インデックスは
臍帯血移植の予後を予測する）

氏名 梶邑 泰子

所属 山口大学大学院医学系研究科医学専攻

病態制御内科学講座

令和3年8月

目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景と目的	4
3. 方法	6
4. 結果	9
6. 考察	17
7. 結語	19
8. 謝辞	20

【要旨】

背景と目的：同種造血幹細胞移植では graft-versus-leukemia (GVL) 効果と呼ばれる抗腫瘍免疫を適切に誘導することが成績向上の鍵となる。しかし GVL 効果の増強は移植片対宿主病の重症化にも繋がるため、同種免疫応答の指標となるバイオマーカーの開発が望まれる。我々は以前、移植前処置の前と好中球生着時の血清可溶性インターロイキン-2 受容体の比である「sIL-2R index」を定義し、骨髄移植における移植片対宿主病の発症予測マーカーとして有用であることを示した。しかし、骨髄移植とは異なる免疫特性を有する臍帯血移植では sIL-2R index も異なる挙動を示す可能性があり、臍帯血移植における sIL-2R index の有用性を検討した。

対象と方法：当院で初回同種造血幹細胞移植として臍帯血移植を施行した 31 症例を対象とした。sIL-2R index を算出し、患者背景や移植成績との関連を後方視的に解析した。

結果：移植後 3 年の再発率は、sIL-2R index 3.7 以上の群で有意に低下した (12.8% vs 50.0%; $p = 0.04$)。それに伴い移植後 3 年の全生存率は sIL-2R index 3.7 以上の群で有意に良好であった (79.8% vs 20.0%; $p < 0.01$)。sIL-2R index には移植後 1 日目から好中球生着日までの累積ステロイド投与量が影響しており、ステロイドの使用理由は生着前免疫反応に対する治療であった。なお骨髄移植とは異なり、臍帯血移植では sIL-2R index と急性移植片対宿主病の発症率との有意な関連性は認めなかった。

結語：sIL-2R index は臍帯血移植後の予後予測マーカーになり得る。sIL-2R index は GVL 効果を反映する可能性があるが、更なる検証が必要である。

【研究の背景と目的】

同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT）は、通常の化学療法では治癒困難な血液悪性腫瘍に対して根治の可能性をもたらす治療法である。超大量化学療法と全身放射線照射による移植前処置で腫瘍細胞を根絶させ、同時に破壊された患者（レシピエント）の造血・免疫系を再構築する目的で提供者（ドナー）の造血幹細胞を患者に移植する。この移植片にはドナーT細胞が含まれており、graft-versus-leukemia (GVL) 効果と呼ばれる同種免疫応答に伴う抗腫瘍効果が誘導される[1]。しかし GVL 効果は、Allo-HSCT の特徴的な合併症である移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) と表裏一体の関係にある[2, 3]。血液悪性腫瘍の再発抑制を狙った GVL 効果の誘導は、GVHD の重症化に繋がり移植関連死亡に影響する[4]。同種免疫応答を反映する予後予測マーカーが確立すれば、効率的な GVL 効果の誘導が可能となり、Allo-HSCT の成績向上に繋がる事が期待できる。

可溶性インターロイキン-2 受容体（soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R）はリンパ球の活性を反映し、急性 GVHD の発生率および重症度と関連していることが報告されている[5, 6]。しかし血清における sIL-2R 値は、悪性リンパ腫、成人 T 細胞白血病リンパ腫、急性リンパ性白血病等のリンパ系悪性腫瘍、肝類洞閉塞症候群、重症感染症などリンパ球が関与する基礎疾患や GVHD 以外の移植関連合併症でも上昇することが報告されている[7-10]。このため血清 sIL-2R の上昇は急性 GVHD に特異的なものではなく、バイオマーカーとしての有用性は限定的であった。我々はこの問題を解決する手法として移植前処置の前と好

中球生着時の血清 sIL-2R の比である sIL-2R index を定義し、非血縁者間骨髄移植において重症急性 GVHD の発症予測に有用であることを明らかにした[11]。この研究では sIL-2R index は基礎疾患やその他の移植関連合併症の影響を受けないことを確認しており、骨髄移植における急性 GVHD のバイオマーカーとなり得ることを示した。

Allo-HSCT は造血幹細胞の細胞源により、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植 (cord blood transplantation, CBT) の 3 種類に分類される。CBT は骨髄移植や末梢血幹細胞移植のドナーが得られない場合の代替移植方法という位置付けにあったが、近年 CBT の移植成績は向上しており、本邦での実施件数は増加傾向にある[12-14]。CBT の特徴のひとつとして GVHD の発症率と重症度が低いことが挙げられる[13]。これは利点である一方で GVL 効果減弱の懸念に繋がるが、実際には CBT には強力な GVL 効果が存在することを示唆する研究結果が報告されている[12, 15, 16]。CBT において GVHD の発症頻度が低いにも関わらず、GVL 効果がどのように誘導されるのかは不明であったが、CBT 後に生着前免疫反応 (pre-engraftment immune reactions, PIR) を発症すると血液悪性腫瘍の再発率が低下することが報告され、PIR も GVL 効果に関与することが明らかになった[17, 18]。PIR は pre-engraftment syndrome とも呼ばれる CBT に特有の生着前の免疫反応で、移植後 9 日目頃に発熱、皮疹、下痢、肝障害、体重増加等で発症し、多くの場合ステロイドに良好な反応性を示す[14, 18]。PIR の発症にはドナー T 細胞が大きく関与しており、レシピエントタイプからドナータイプへの急速な T 細胞の入れ替わり、ドナー由来のメモリー T 細胞の増加、サイトカインストーム等による機序が想定されている[19, 20]。

このように、CBTにおける免疫応答に関する研究は着実に進んでいるが、それに関連した予後予測のバイオマーカーについての検討は十分になされていない。我々が骨髄移植で有用性を示した sIL-2R index は CBT においても予後予測マーカーになり得ると考えるが、CBT は移植後早期に特徴的な免疫反応を呈することから sIL-2R index も骨髄移植とは異なる挙動を示す可能性がある。そこで我々は、CBT における sIL-2R index と移植成績との関連性を後方視的に解析する本研究を立案した。

【方法】

対象

2004年8月から2016年12月までに当科で血液悪性腫瘍に対して初回 Allo-HSCT として CBT を行い、生着が得られた 36 例を対象とした。生着前に急性 GVHD を発症した 1 例と sIL-2R が測定できなかった 4 例を除く 31 例について解析を行った。なお本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 H29-164)。

血液悪性腫瘍リスク分類

基礎疾患である血液悪性腫瘍は 2 つのリスク群に分類した。第 1 寛解期の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群および第 1 慢性期の慢性骨髄性白血病を標準リスク、第 2～3 寛解期または非寛解期の急性白血病および悪性リンパ腫、急性転化期の慢性骨髄性白血病、急性混合性白血病、成人 T 細胞白血病リンパ腫、NK 細胞性腫瘍を高

リスクとした。

臍帯血

臍帯血は日本国内の臍帯血バンクで移植用に調整・凍結保存されたものを搬入し、移植当日まで当院輸血部の液体窒素タンクで保存した。移植直前に 37°C の恒温槽で解凍し経静脈的に投与した。ドナー適合条件に必要なヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) はコンセンサスの得られた方法で血清学的にタイピングされ、A 座、B 座、DR 座の 3 座 6 抗原における一致度で評価した[21]。

移植前処置と GVHD 予防

移植前処置は骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) または強度減弱前処置(reduced-intensity conditioning, RIC) が行われた。全身放射線照射が 8Gy 以下でフルダラビンまたはクラドリビンをベースとした前処置を RIC、全身放射線照射が 12Gy でシクロホスファミドとシタラビンを併用した前処置を MAC と定義した[22]。MAC と RIC の選択は基礎疾患の状態や患者背景を考慮し主治医が決定した。GVHD 予防はタクロリムスとメトトレキサートを使用した。タクロリムスは移植前日から持続静脈注射し、内服可能となれば 12 時間毎の経口投与に切り替えた。メトトレキサートは移植後 1 日目、3 日目、6 日目に静脈内注射した。

移植関連合併症の評価

急性 GVHD の診断は臨床症状と組織学的所見に基づき、重症度分類は National Institutes of Health (NIH) の基準を用いた [23]。PIR は既報に基づき、38.5°C以上の発熱、皮疹、5%以上の体重増加、末梢性浮腫のうち3つ以上の症状が、好中球生着の6日以上前に出現し、感染症が否定できる場合に診断した[24]。

血清 sIL-2R 濃度の測定

血清 sIL-2R は移植前処置の前と好中球生着日に測定した。好中球生着日は、好中球数が3日連続で 500/ μ L 以上となった初日とした[25]。患者から静脈採血して遠心分離後、血清成分を分注し-80°Cで保存した。血清中の sIL-2R 濃度は、化学発光酵素免疫測定法による sIL-2R 測定キット (Siemens Immulyze IL-2R II; Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tokyo, Japan) を用いて、添付文書に従って測定した。本キットにおける sIL-2R 値の成人基準範囲は 127 ~582 U/mL である。sIL-2R index は好中球生着日の血清 sIL-2R 値を移植前処置前の血清 sIL-2R 値で除して算出した。

統計解析

2群間の比較には Mann-Whitney U 検定または Fisher の正確確率検定を用いた。定量的検査の精度評価と閾値設定には受信者動作特性試験 (receiver operating characteristic, ROC) 曲線を使用した。再発は基礎疾患が形態学的に確認された状態、非再発死亡 (non-relapse mortality, NRM) は寛解期における死亡と定義し、これらと急性 GVHD の累積発生率は Gray 検定を用いて算出した。急性 GVHD と再発は、NRM と競合リスク関係にあることを考慮

し解析を行った[26]。無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) は移植日から再発、死亡または最終観察日まで、全生存期間 (overall survival, OS) は移植日から死亡または最終観察日までと定義し、Kaplan-Meier 法と Logrank 検定を用いて解析した。P 値が 0.05 未満である場合に統計学的に有意と判定した。すべての統計解析は、R コマンドーをカスタマイズしたソフトウェアである EZR を用いて行った[27]。

【結果】

患者背景

解析対象となった 31 症例の背景を表 1 に示す。CBT 施行時の患者年齢中央値は 42 歳 (20-59 歳) であった。性別は女性 20 例、男性 11 例で女性の方が多かった。基礎疾患は急性骨髄性白血病が最も多く、その他には 3 例の急性混合性白血病と 1 例の NK 細胞性白血病が含まれた。リスク分類では標準リスクが 12 例、高リスクが 19 例であった。患者と臍帯血の HLA 適合度は、6 座すべて一致または 1 座不一致が 12 例、2 座不一致が 19 例であった。性別の適合度は、一致が 17 例、不一致が 14 例であった。移植前処置は 19 例が MAC、12 例が RIC であった。GVHD 予防は全例でタクロリムスとメトトレキサートによって行われ、抗胸腺細胞免疫グロブリンを投与された患者はいなかった。

	No. of patients n=31
Age at HSCT	42 (20-59)
Sex	

Male	11
Female	20
Patient-donor sex	
Match	17
Mismatch	14
Diagnosis	
Acute myeloid leukemia	11
Acute lymphoblastic leukemia	6
Chronic myeloid leukemia	3
Myelodysplastic syndromes	1
Malignant lymphoma	6
Others	4
Disease status at HSCT	
Standard risk	12
High risk	19
Conditioning intensity	
Myeloablative	19
Reduced intensity	12
GVHD prophylaxis	
Tacrolimus + Methotrexate	31
HLA-serologically mismatched number	
0-1/6	12
2/6	19

表 1. 対象症例の背景。表中の数値は症例数または中央値（最小値－最大値）を示す。

GVHD: graft-versus-host disease; HLA: human leucocyte antigen; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation.

sIL-2R index と急性 GVHD との関係

血清 sIL-2R 濃度の中央値は、移植前処置の前が 449 U/mL (161~1,864 U/mL)、好中球生着時が 1,980 U/mL (831~3,850 U/mL) であった。算出した sIL-2R index の中央値は 4.2 (1.7~10.7) であった。

対象 31 例のうち、21 例が CBT 後に急性 GVHD を発症した。重症度の内訳は grade I が 7 名 (22.6%)、grade II が 12 名 (38.7%)、grade III-IV が 2 名 (6.5%) であり、grade II-IV 急性 GVHD の累積発症率は 45.2% (95%信頼区間 27.0~61.7%) であった。sIL-2R index と grade II-IV 急性 GVHD 発症の関連性を検討したが、有意差は認めなかった (sIL-2R index 中央値はそれぞれ 4.9 [1.7~10.5] vs. 3.7 [1.9~6.4], $p = 0.19$)。また、年齢、性別、臍帯血との HLA 適合度および性別不一致の有無、基礎疾患リスク、移植前処置の強度が grade II-IV 急性 GVHD 発症に及ぼす影響を検討したが、いずれも相関は認めなかった。

sIL-2R index と再発または NRM との関係

生存症例の追跡期間中央値は 41.3 カ月 (9.6~145.9 カ月) であった。移植後 3 年における再発および NRM の累積発生率は、それぞれ 25.0% (95%信頼区間 10.4~42.8%) および 19.7% (95%信頼区間 7.8~35.5%) であった。sIL-2R index と再発の有無における関係性を検討したところ、sIL-2R index は再発症例で有意に低値であった (sIL-2R index 中央値はそれぞれ 3.2 [1.8~4.5] vs. 4.6 [1.7~10.5], $p < 0.01$)。再発の有無における sIL-2R index の ROC 曲線下面積 (Area under the curve, AUC) は 0.82 (95%信頼区間 0.68~0.97) と高精度であり、カットオフ値は ROC 曲線から 3.7 と算出された。このカットオフ値における感度、特異度、陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ 87.5%、73.9%、50.0%、85.7% であった。対象 31 症例を sIL-2R index 3.7 以上と 3.7 未満の 2 群に分類すると、3.7 以上は 21 例、3.7 未満は 10 例が該当した。この 2 群において表 1 で示した患者背景を比較したところ有意差

は認めなかったが（表 2）、再発の累積発生率は sIL-2R index 3.7 未満群の方が有意に高率であった（50.0% [95%信頼区間 14.9~77.7%] vs. 12.8% [95%信頼区間 1.7~35.4%], $p = 0.04$ ）（図 1）。一方、NRM の累積発生率は sIL-2R index 3.7 以上と 3.7 未満の 2 群間で有意差を認めなかった（14.9% [95%信頼区間 3.5~33.9%] vs. 30.0% [95%信頼区間 6.0~59.7%], $p = 0.33$ ）。また、患者背景が再発に及ぼす影響を検討したところ、基礎疾患リスクが高リスクの症例でのみ再発が高い傾向が認められた（ $p = 0.06$ ）。

	sIL-2R index ≥ 3.7 n=21	sIL-2R index < 3.7 n=10	<i>p</i> value
Age at HSCT	42 (22–59)	37 (20–53)	0.23
Sex			
Male	8	3	1.00
Female	13	7	
Patient-donor sex			
Match	13	4	0.44
Mismatch	8	6	
Diagnosis			
Acute myeloid leukemia	8	3	0.97
Acute lymphoblastic leukemia	4	2	
Chronic myeloid leukemia	2	1	
Myelodysplastic syndromes	1	0	
Malignant lymphoma	3	3	
Others	3	1	
Disease status at HSCT			
Standard risk	10	2	0.24
High risk	11	8	
Conditioning intensity			
Myeloablative	14	5	0.45
Reduced intensity	7	5	
GVHD prophylaxis			
Tacrolimus + Methotrexate	21	10	

HLA-serologically mismatched number			
0-1/6	8	4	1.00
2/6	13	6	

表 2. sIL-2R index 3.7 で層別化した患者背景の比較。両群で単変量解析を行い、 p 値を算出した（右欄）。左および中欄の数値は症例数または中央値（最小値-最大値）を示す。

GVHD: graft-versus-host disease; HLA: human leucocyte antigen; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

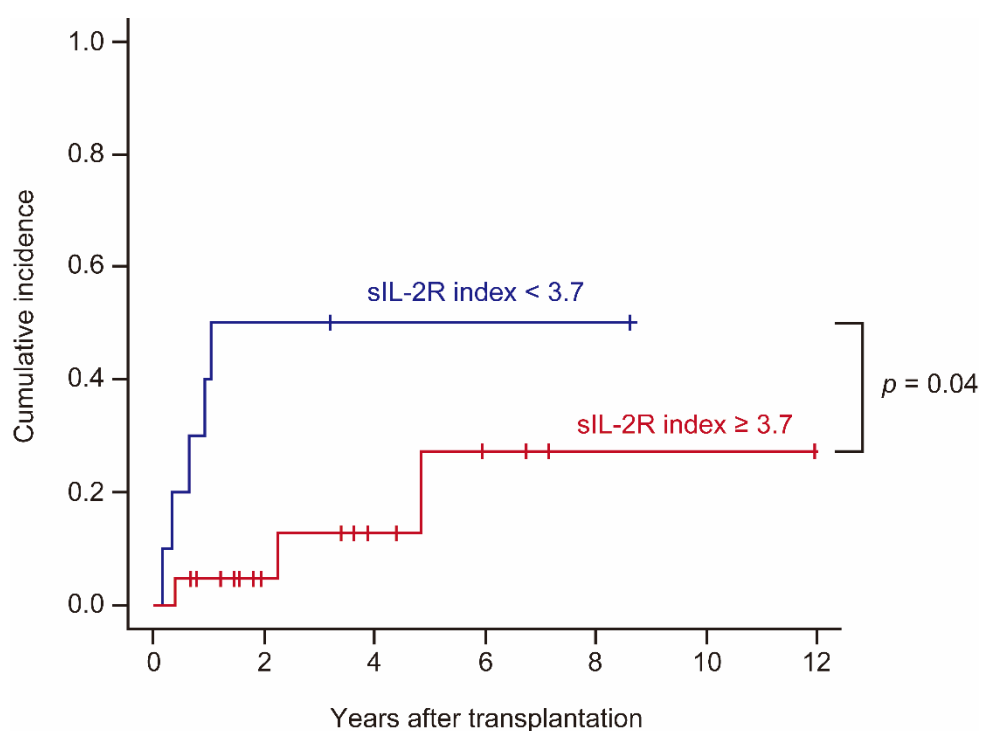


図 1. sIL-2R index 3.7 で層別化した累積再発率の比較。Gray 検定を用いて p 値を算出した。

縦軸は累積再発率、横軸は移植後年数を示す。

sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

sIL-2R index と生存率との関係

移植後 3 年における PFS および OS は、それぞれ 55.3% (95%信頼区間 35.1~71.5%)

および 58.6% (95%信頼区間 38.4~74.1%) であった。死亡した 14 例の死因は、基礎疾患 (n=6)、肺炎 (n=2)、サイトメガロウイルス脳炎 (n=2)、血栓性微小血管症 (n=1)、特発性肺炎症候群 (n=1)、grade IV の急性 GVHD (n=1)、多臓器不全 (n=1) と多様であった。生存の有無における sIL-2R index の AUC は 0.84 (95%信頼区間 0.68~0.99) と高精度であり、カットオフ値は再発での検討と同じく 3.7 と算出された。このカットオフ値における感度、特異度、陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ 78.6%、88.2%、80.0%、71.4%であった。対象 31 症例を sIL-2R index 3.7 以上と 3.7 未満の 2 群に分類し OS を比較したところ、sIL-2R index 3.7 以上群の方が有意に良好であった (79.8% [95%信頼区間 54.7~91.9%] vs. 20.0% [95%信頼区間 3.1~47.5%], $p < 0.01$) (図 2)。PFS についても同様の結果が得られた (72.3% [95%信頼区間 44.3~87.9%] vs. 20.0% [95%信頼区間 3.1~47.5%], $p < 0.01$)。また、患者背景が OS および PFS に及ぼす影響を検討したところ、基礎疾患リスクと移植前処置強度で有意な関連性が認められた (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)。

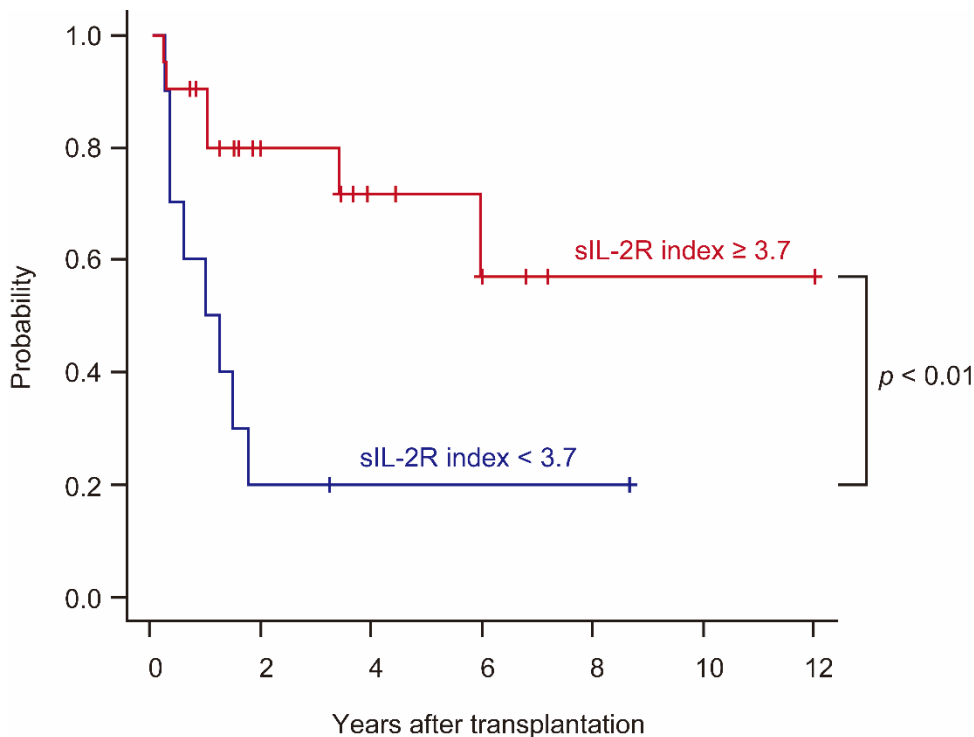


図 2. sIL-2R index 3.7 で層別化した全生存率。Logrank 検定を用いて p 値を算出した。縦軸は全生存率、横軸は移植後年数を示す。

sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

sIL-2R index に影響を与える要因

患者背景や治療経過において血清 sIL-2R 濃度に影響を与える要因は、sIL-2R index にも影響を及ぼす可能性がある。基礎疾患およびそのリスク、移植前処置の強度、HLA 適合度、血流感染症の有無は sIL-2R index と有意な相関を示さなかった。移植後合併症に関しては、肝類洞閉塞症候群の発症例はなく、sIL-2R index と PIR 発症率には相関を認めなかった。

薬剤に関してはタクロリムスおよびステロイドとの関連を解析した。sIL-2R index と好中球生着前 7 日間のタクロリムス平均血中濃度との間に有意な関連は認めなかった。一方で

CBT 後 1 日目から好中球生着日までの間に、プレドニゾロン換算で累積 200mg 以上のステロイドが投与された症例では、sIL-2R index が有意に低下することが示された (sIL-2R index 中央値 3.7 [1.7~4.8] vs. 4.6 [1.8~10.5], $p=0.04$) (図 3)。この結果は、移植から好中球生着までの期間に比較的高用量のステロイドを投与することで sIL-2R index が低下することを示している。累積ステロイド投与量は、再発と NRM の累積発生率および OS には関連していなかった。

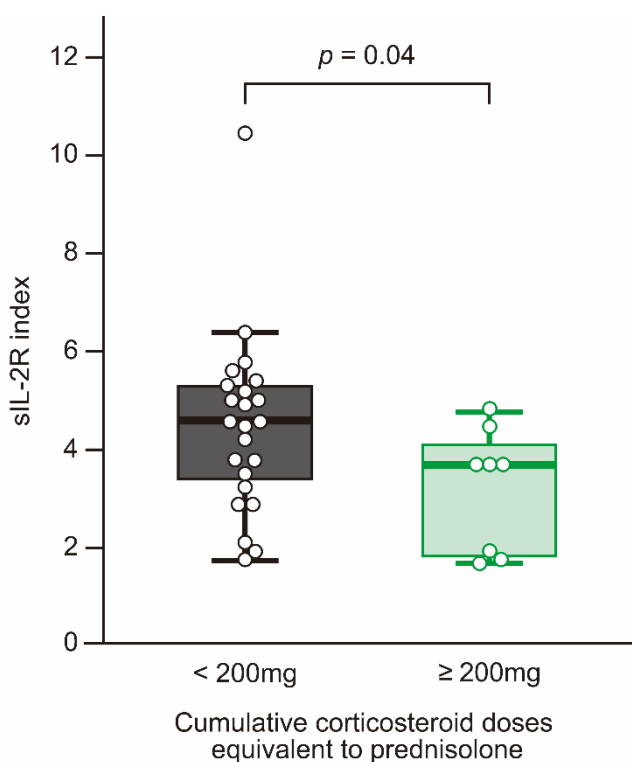


図 3. 累積ステロイド投与量と可溶性インターロイキン-2 受容体インデックスとの関連。

累積ステロイド投与量は移植後 1 日目から好中球生着日までに使用した量をプレドニゾロン換算で示す。箱ひげ図の上端から下端は四分位範囲、箱内の太線は中央値を示す。箱外の短線はそれぞれ最大値と最小値を示す。両群で単変量解析を行い、 p 値を算出した。

sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

【考察】

本研究では、sIL-2R index は CBT 後の再発率および生存率に関連することが明らかになった。また sIL-2R index は、移植後から好中球生着までのステロイド投与量に影響を受けており、ステロイドの主な使用理由は PIR に対する治療であった。

ステロイドは用量依存的に血清 sIL-2R 値を低下させることが知られており[28]、本研究でもステロイド累積投与量が多い群において sIL-2R index が低値であったことは妥当な結果である。PIR は重症化すると NRM に繋がる重要な CBT 後早期合併症であり、ステロイド等での加療を要する場合がある[17, 18]。その一方で PIR は GVL 効果を誘導し再発率を低下させることが報告されており、ステロイドによる PIR の抑制は、再発率を増加させ、予後を悪化させる懸念がある[17, 18]。本研究では、sIL-2R index 低値群で再発率が高く、生存率が低いことが明らかとなったが、これは PIR に対して高用量のステロイドを投与することで GVL 効果が減弱したことを一部には反映している可能性も推測される。つまり CBT 後にステロイド投与を避けることで GVL 効果が担保され、再発率の低下や生存率の向上につながることを示唆されており、このことが sIL-2R index の高値に反映され、sIL-2R index が GVL 効果を反映して CBT 後の予後を予測するマーカーとなっている可能性がある。しかしながら、今回の検討では PIR や GVHD の発症やステロイド投与自体は再発率や生存率と相関しておらず、前述の仮説は支持されない。今回のような小規模での検討の限界であると考えられる。

sIL-2R は、インターロイキン-2 (IL-2) がリンパ球等の免疫細胞の表面にある IL-2 受容体と結合する際に血中に分離放出される受容体構造の一部である[8]。そのため血清 sIL-2R 値は、基礎疾患である血液悪性腫瘍の種類、感染症の有無、HLA 適合度、移植前処置の強度、GVHD 予防法等、免疫応答が関与する様々な要因の影響を受ける可能性がある[7-10]。本研究では sIL-2R index に影響を及ぼす因子の検索を行ったが、上記のいずれの要因とも相関はなく、有意な関連性があったのはステロイドの累積投与量のみであった。しかし実際にはこれらの因子が複雑に交絡して sIL2R index に影響していることが想定され、本研究のような小規模な後ろ向きコホート研究では交絡因子の正確な抽出が困難であった可能性がある。このように解析の限界はあるが、sIL-2R index が CBT 後の予後予測マーカーとなり得るといふ本研究の知見は新規性が高く、測定が簡便である点においても有用性が高いと考えられる。

我々は以前、非血縁者骨髄移植において sIL-2R index が急性 GVHD の発症予測に有用であることを報告した[11]。この研究では、sIL-2R index が上昇すると重症急性 GVHD の発症率が高くなることを示している。しかし CBT を対象とした本研究では、sIL-2R index と急性 GVHD 発症率との間に関連性は認められなかった。このことは sIL-2R index と急性 GVHD の関連性が、臍帯血移植と骨髄移植とで異なることを示している。この乖離は以下のように説明できうる。骨髄移植と異なり CBT では、移植後早期に急速なドナー T 細胞への入れ替わり、ドナー由来メモリー T 細胞の増加、サイトカインストーム等により PIR を発症する。PIR に対してステロイドが投与されると、sIL-2R index が低下する一方で、PIR の発症

は急性 GVHD を誘発する[18]。つまり CBT 後早期にステロイドを投与することで sIL-2R index は低下するが、それは急性 GVHD 発症には影響しないと考えられる。以上のことから、骨髄移植とは異なり、CBT では sIL-2R index が急性 GVHD 発症と関連しないことを説明しうる。よって Allo-HSCT における sIL-2R index は、細胞源ごとに検討する必要があることが示唆された。

本研究の限界として、次の 3 点が挙げられる。第一に、本研究は単施設で行われた小規模な後ろ向き研究であり、種々のバイアスを十分に排除することが困難ある。第二に、ドナーである臍帯血とレシピエントの HLA 一致度の検証は十分とは言えない。本研究では血清学的に検索された 3 抗原 6 座の HLA における一致度を評価したが、遺伝子レベルでの一致度、DPB1 座不一致の有無、NK 細胞免疫グロブリン様受容体リガンド不適合の有無等が CBT 後の再発率と関連することが報告されている[29-31]。本研究においてもこれらを検討すべきであったが、詳細な HLA のデータがないため解析はできなかった。第三に、本研究の対象は単一ユニット CBT に限定している。海外では複数ユニットを用いる CBT が行われているが、本邦では保険適応外であり、複数ユニット CBT における sIL-2R index の有用性は本研究では明らかにできない。以上のような問題点を解決し本研究で得られた結果の妥当性を検証するためには、より大規模なコホート研究が必要である。

【結語】

GVL 効果は化学療法では得られない Allo-HSCT に特徴的な抗腫瘍効果であり、GVL 効

果を適切に誘導できれば移植成績が大きく向上することが期待される。しかし GVL 効果を反映するバイオマーカーに関する研究は非常に少なく、ある種の免疫細胞サブタイプの増加が GVL を反映し予後を予測に有用であるという細胞生物学的な研究に限られている[32]。本研究では血液検査で簡便に測定可能な sIL-2R index が CBT 後の予後予測マーカーになり得ることを明らかにした点で新規性が高い。sIL-2R index が GVL 効果を反映する可能性を示唆しているが、少数例での研究結果でもあり、その証左は得られていない。更なる検証が必要である。

【謝辞】

本論文の作成にあたりご指導いただきました山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座の先生方、特に谷澤幸生教授および中邑幸伸講師には研究に関わる直接のご指導に対して深く御礼申し上げます。

【参考文献】

1. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112:4371-83.
2. Kanda Y, Izutsu K, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, et al. Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporin A and methotrexate. *Leukemia* 2004;18:1013-9.
3. Kataoka I, Kami M, Takahashi S, Kodera Y, Miyawaki S, Hirabayashi N, et al. Clinical impact of

graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from related donors. The Japan Society for hematopoietic Cell Transplantation Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:711-9.

4. Baron F, Ruggeri A, Beohou E, Labopin M, Mohty M, Sanz J, et al. Occurrence of graft-versus-host disease increases mortality after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukaemia: a report from Eurocord and the ALWP of the EBMT. *J Intern Med* 2018;283:178-89.
5. Miyamoto T, Akashi K, Hayashi S, Gondo H, Murakawa M, Tanimoto K, et al. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor for monitoring acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:185-90.
6. Kaida K, Ikegame K, Ikemoto J, Murata R, Irie R, Yoshihara S, et al. Soluble interleukin-2 receptor level on day 7 as a predictor of graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Int J Hematol* 2014;99:463-70.
7. Foley R, Couban S, Walker I, Greene K, Chen CS, Messner H, et al. Monitoring soluble interleukin-2 receptor levels in related and unrelated donor allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:769-73.
8. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med* 1990;113:619-27.
9. Grimm J, Zeller W, Zander AR. Soluble interleukin-2 receptor serum levels after allogeneic bone marrow transplantations as a marker for GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:29-32.
10. Kami M, Matsumura T, Tanaka Y, Mikami Y, Miyakoshi S, Ueyama J, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor after bone marrow transplantation: a true marker of acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 2000;38:533-40.
11. Nakamura Y, Tanaka Y, Tanaka M, Sugiyama A, Yamamoto K, Tokunaga Y, et al. Soluble interleukin-2 receptor index predicts the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Int J Hematol* 2016;103:436-43.

12. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016;375:944-53.
13. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:653-60.
14. 内田直之. 臍帯血移植の未来展望—日本の見地から—. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2021;10:58-65.
15. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, Woolfrey AE, Defor TE, Gooley TA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010;116:4693-9.
16. Hiwarkar P, Qasim W, Ricciardelli I, Gilmour K, Quezada S, Saudemont A, et al. Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells. *Blood* 2015;126:2882-91.
17. Isobe M, Konuma T, Kato S, Tanoue S, Mizusawa M, Oiwa-Monna M, et al. Development of pre-engraftment syndrome, but not acute graft versus host disease, reduces relapse rate of acute myelogenous leukemia after single cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1187-96.
18. Park M, Lee SH, Lee YH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, et al. Pre-engraftment syndrome after unrelated cord blood transplantation: A predictor of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:640-6.
19. Konuma T, Kohara C, Watanabe E, Mizukami M, Nagai E, Oiwa-Monna M, et al. Cytokine profiles of pre-engraftment syndrome after single-unit cord blood transplantation for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1932-8.
20. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early

after cord blood transplantation. *Br J Haematol* 2013;160:255-8.

21. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002;99:4200-6.
22. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Baccigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:367-9.
23. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-8.
24. Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation* 2011;92:366-71.
25. 高見昭良. 同種造血幹細胞移植後生着不全の治療. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2013;2:61-9.
26. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.
27. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-8.
28. Sauer J, Rupprecht M, Arzt E, Stalla GK, Rupprecht R. Glucocorticoids modulate soluble interleukin-2 receptor levels in vivo depending on the state of immune activation and the duration of glucocorticoid exposure. *Immunopharmacology* 1993;25:269-76.
29. Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, et al. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical

cord blood transplantation. *Leukemia* 2018;32:168-75.

30. Sanz J, Jaramillo FJ, Planelles D, Montesinos P, Lorenzo I, Moscardó F, et al. Impact on outcomes of human leukocyte antigen matching by allele-level typing in adults with acute myeloid leukemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:106-10.
31. Sekine T, Marin D, Cao K, Li L, Mehta P, Shaim H, et al. Specific combinations of donor and recipient KIR-HLA genotypes predict for large differences in outcome after cord blood transplantation. *Blood* 2016;128:297-312.
32. Kim TW, Park SS, Lim JY, Min GJ, Park S, Jeon YW, et al. Predictive role of circulating immune cell subtypes early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Int J Stem Cells* 2018;12:73-83.