

急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植前処置の 適正化

愛知県がんセンター

血液・細胞療法部 医長 柳田 正光

1. 研究の背景・目的

同種造血幹細胞移植(以下, 同種移植)は, 通常の化学療法では十分な効果が期待できない難治性の急性骨髄性白血病(AML)に対して有効な治療法である。同種移植では, まず大量化学療法や全身放射線療法からなる移植前処置を施行し, その後にドナーの造血幹細胞を輸注することによって移植前処置に伴うレシピエントの造血機能の廃絶をドナー由来の造血で補うことで, 通常の化学療法をはるかに上回る強度の治療が可能となる。同種移植の成否は再発と非再発死亡という 2 つの要素によって規定され, 移植前処置の選択はいずれの要素に対しても大きく作用する。

近年, 強度を減弱した移植前処置(RIC)が臨床導入され, その結果, かつては移植非適応と考えられていた比較的高齢の患者に対しても同種移植が行なわれるようになった。RIC は従来型の骨髄破壊的移植前処置(MAC)に比べ安全性に優れており, 高齢者を対象とした研究において RIC 移植は MAC 移植と遜色ない成績が示されている。ただし, これまで報告されている研究の多くは数年から 5 年程度の観察データに基づいたものであり, 治療強度減弱に伴う晩期再発のリスクを含め RIC の長期的な有効性は十分には解明されていない。

本研究は, 移植前処置強度が再発及び非再発死亡に及ぼす影響を評価することを目的とし, 同種移植の対象疾患として最も頻度の高い AML に焦点をしばって, RIC 移植の長期的治療効果を MAC 移植と比較する形で検討を行った。

2. 研究の対象ならびに方法

(1) 研究の概要

本研究は日本造血細胞移植学会一元管理データに基づき実施する後方視的観察研究である。日本造血細胞移植学会一元管理データベースの情報を匿名化した上で供与を受け解析に用いた。

(2) 対象

日本造血細胞移植学会一元管理データベースに登録されている症例のうち、HLA-A, -B, -DR 血清型 6/6 適合の血縁者または非血縁者、もしくは HLA-A, -B, -DR 血清型 4/6 以上適合かつ有核細胞数 $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の単一ユニット臍帯血を幹細胞源として、2002 年から 2007 年までに第 1 寛解期もしくは第 2 寛解期に初回同種移植を施行した年齢 50 歳以上の AML 患者を解析対象とした。

(3) 方法

主要評価項目を全生存率、副次評価項目を無再発生存率、再発率、非再発死亡率として、RIC 移植の長期成績を同時期に行われた MAC 移植と比較する形で評価を行った。解析には Kaplan-Meier 法、累積発症率法、Cox 比例ハザード解析、競合リスク回帰解析等の手法を用いた。通常の変量解析に加え、傾向スコアマッチングの手法を用いて、RIC 移植例と MAC 移植例の間の潜在的な患者背景の違いを補正した解析を行った。

(4) 倫理的配慮

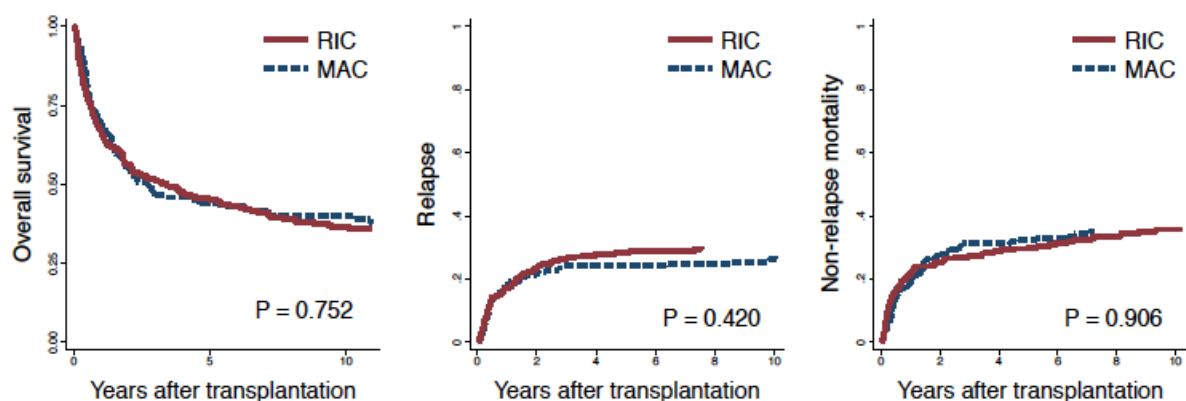
本研究はヘルシンキ宣言、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」に従って実施する。研究の実施に先立って日本造血細胞移植学会および当施設の倫理審査委員会の承認を得た。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、当施設ホームページにおいて、研究に用いられる情報の利用目的を含む本研究についての情報を公開し、研究が実施又は継続されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障した。データの管理は、インターネットに接続しない 1 台のコンピューターでのみ行い、コンピューターはパスワードにてロックし漏洩に対する安全対策を講じるほか、鍵のかかるキャビネット内に保存することによってデータ保管を厳重に行った。

3. 研究結果

適格条件を満たした患者は計 474 例で、内訳は RIC 移植例が 284 例、MAC 移植例が 190 例であった。観察期間中央値は RIC 移植例が 10.1 年 [四分位 (IQR): 5.7-11.6 年]、MAC 移植例が 10.4 年 (IQR: 8.2-12.2 年) であった。

前処置強度別の生存率、再発率、非再発死亡率を図 1 に示す。RIC 移植例と MAC 移植例の 10 年生存率は 36.4%と 39.8% ($P = 0.752$)、10 年再発率は 30.0%と 26.3% ($P = 0.420$)、10 年非再発死亡率は 35.7%と 35.5% ($P = 0.906$)で、いずれの評価項目においても両グループに差を認めなかった。

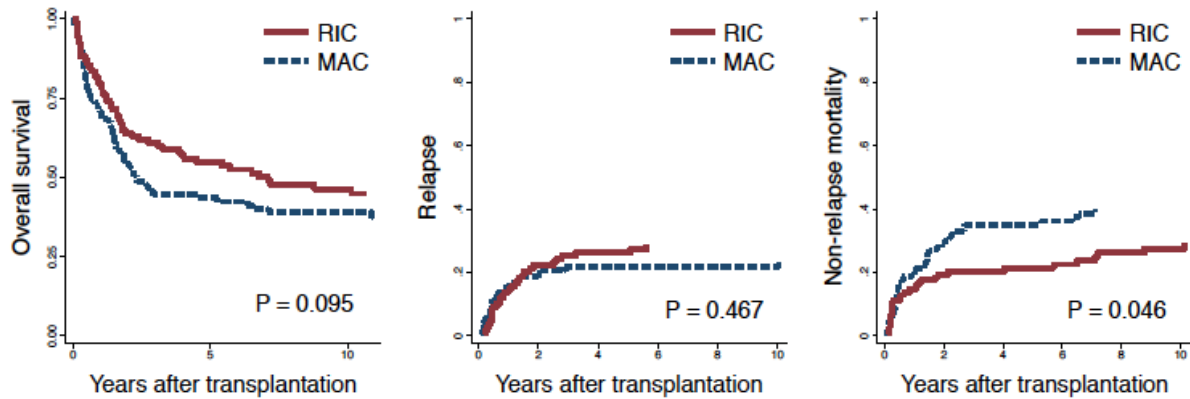
図 1. 前処置強度別の生存率、再発率、非再発死亡率



年齢、性別、performance status、病期、染色体リスク、幹細胞源、患者とドナーの性別の組み合わせ、GVHD 予防法の違いを調整した多変量解析において、MAC に対する RIC のハザード比 (95%信頼区間) は、死亡に関しては 0.83 (0.63-1.09)、再発に関しては 1.02 (0.69-1.51)、非再発死亡に関しては 0.85 (0.59-1.23)であり、いずれにおいてもリスクに違いを認めなかった。

傾向スコアマッチング法を用いて、主だった因子が近似する RIC 移植例と MAC 移植例のペア 109 組を同定し、RIC 移植例と MAC 移植例の生存率、再発率、非再発死亡率を比較した。図 2 に示すように、非再発死亡率は RIC 移植例が有意に低く、生存率と再発率には有意差を認めなかった。

図 2. マッチドペア解析による前処置強度別の生存率, 再発率, 非再発死亡率



4. 考察

従来, 同種移植の実施可能年齢は, 治療関連死亡に対する懸念から 50 歳前後と考えられてきた。しかし, 1990 年代後半に RIC が開発されて以来, 50 歳以上の患者でも同種移植の施行が可能となっている。RIC 移植と MAC 移植を比較したこれまでの報告の多くにおいて, RIC 移植例では MAC 移植例と遜色ない成績が示されているが, 5 年以上の長期フォローアップデータに基づいて検討されている研究は限られており [1-3], RIC 移植の長期的有効性, とりわけ, 治療強度の減弱に起因する晩期再発の増加についての懸念が残っている。

本研究では, これまでの報告の中で最長の追跡データを用い, AML 患者に対する RIC 移植と MAC 移植の長期治療成績について比較検討を行った。解析の結果, RIC 移植は晩期再発や非再発死亡の増加をもたらさず, 生存においては MAC 移植と同程度であることが示された。レジストリーデータを用いた後方視的比較研究では, 治療法が無作為に割り付けられていないため, 選択バイアスの影響を受けることがよく知られている。傾向スコア分析法は, 治療法が無作為に割り付けられていない患者の転帰を比較するために使用される統計学的手法である。本研究では, 通常の変量解析に加え, 傾向スコアを用いた解析も行い非ランダム化比較における潜在的な交絡因子をコントロールすることを試みた。傾向スコアに基づくマッチドペア解析では, RIC 移植例は MAC 移植例と比べて非再発死亡率が有意に低く, 生存においても良好な傾向を示した。一方, RIC 移植例と MAC 移植例との間に再発率の違いは認められず, RIC による不利益がないことをさらに支持する結果となった。

10 年以上の追跡調査データを解析した本研究の結果から, RIC は 50 歳以上の AML 患者に対

して長期的にみても有効な移植前処置であることが示された。

5. 参考文献

1. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, van Biezen A, von dem Borne PA, Hamladji RM et al. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:761-70.
2. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. *J Hematol Oncol.* 2016;9:118.
3. Fasslrunner F, Schetelig J, Burchert A, Kramer M, Trenscher R, Hegenbart U et al. Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5:e161-e69.

6. 論文発表

Yanada M, Fukuda T, Tanaka M, Ota S, Toya T, Mori T, Uchida N, Ozawa Y, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Long-term results of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of 10-year follow-up data. ***Bone Marrow Transplant.*** 2020;55:2008-2016.