

血液悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植後の非再発死亡 予測モデルの構築

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血液悪性腫瘍に対して有効な治療法である。同種移植は移植前の大量化学療法、及び移植後の免疫学的抗腫瘍効果の2つの機序により血液悪性腫瘍に対して強力な抗腫瘍効果を発揮するが、その一方で高い治療関連死亡リスクを伴う。そのため、同種移植の適応を判断する際にはリスク・ベネフィットの評価が重要となる。急性骨髄性白血病(AML)は同種移植が最も高頻度に適用される疾患であり、主に、化学療法単独で治療を行った場合に予測される再発リスクと、同種移植を行った場合に予測される非再発死亡リスクに基づいて同種移植の適応が判定される。このうち、再発リスクは白血病細胞の染色体異常や遺伝子異常によって規定されることがよく知られているが、非再発死亡リスクを正確に予測する方法は確立していない。

本研究は、AML 第一寛解期における同種移植後非再発死亡の予測モデルを開発することを第一の目的とする。また、AML 患者で構築された非再発死亡予測モデルが、他の血液悪性腫瘍患者に適用できるかどうかを検証することを第二の目的とする。

2. 研究の対象ならびに方法

(1) 研究の概要

本研究は造血細胞移植一元管理データを用いて実施する後方視的観察研究である。同データは日本国内で行われる造血幹細胞移植の99%以上を捕捉する大規模レジストリーデータである。

(2) 対象

造血細胞移植一元管理データベースに登録されている症例のうち、(1) HLA 血清型 6/6 適合同

胞、(2) HLA 遺伝子型 8/8 適合非血縁者、(3) HLA 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、のいずれかを幹細胞源として、2008 年 1 月から 2017 年 12 月までに第一寛解期に初回同種移植を施行した年齢 16 歳以上の AML 患者を解析対象とした。

(3) 方法

上記の適格基準を満たした患者をトレーニングセットとバリデーションセットの 2 群にランダムに分割し、トレーニングセットを用いて作成した非再発死亡予測モデルをバリデーションセットに適用して非再発死亡率、非再発死亡リスクの推定を行なった。非再発死亡率の推定には累積発症率法を、非再発死亡リスクの推定には競合リスク回帰解析法を用いた。

(4) 倫理的配慮

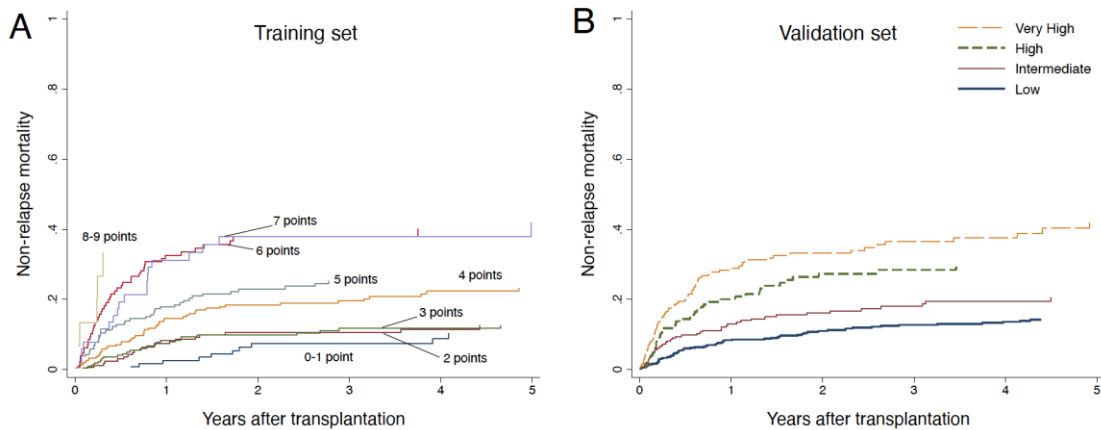
本研究はヘルシンキ宣言、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」に従って実施する。研究の実施に先立って日本造血細胞移植学会および当施設の倫理審査委員会の承認を得た。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、当施設ホームページにおいて、研究に用いられる情報の利用目的を含む本研究についての情報を公開し、研究が実施又は継続されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障した。データの管理は、インターネットに接続しない 1 台のコンピューターでのみ行い、コンピューターはパスワードにてロックし漏洩に対する安全対策を講じるほか、鍵のかか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 AML 患者は計 2344 例で、トレーニングセット 1172 例、バリデーションセット 1172 例の 2 群にランダムに分割した。トレーニングセットにて非再発死亡の多変量解析を行い、抽出された因子をハザード比 (HR) に基づき点数化した。年齢: 50-59 歳 (HR, 1.53), 性別: 男性 (HR, 1.62), Performance status (PS): 1 (HR, 1.27), HCT-comorbidity index (HCT-CI): 3 以上 (HR, 1.40), ドナーソース: 非血縁者骨髄 (HR, 1.86) に各 1 点を、年齢 60 歳以上 (HR, 2.13), PS: 2 以上 (HR, 2.68), ドナーソース: 血縁末梢血 (HR, 2.24) に各 2 点を、ドナーソース: 臍帯血 (HR, 3.18) に 3 点を割り当て、個々の患者における合計点数を算出した。合計点数別の非再発死亡率を図 1A に示す。この結果に基づき、3 点以下を低リスク、4 点を中間リスク、5

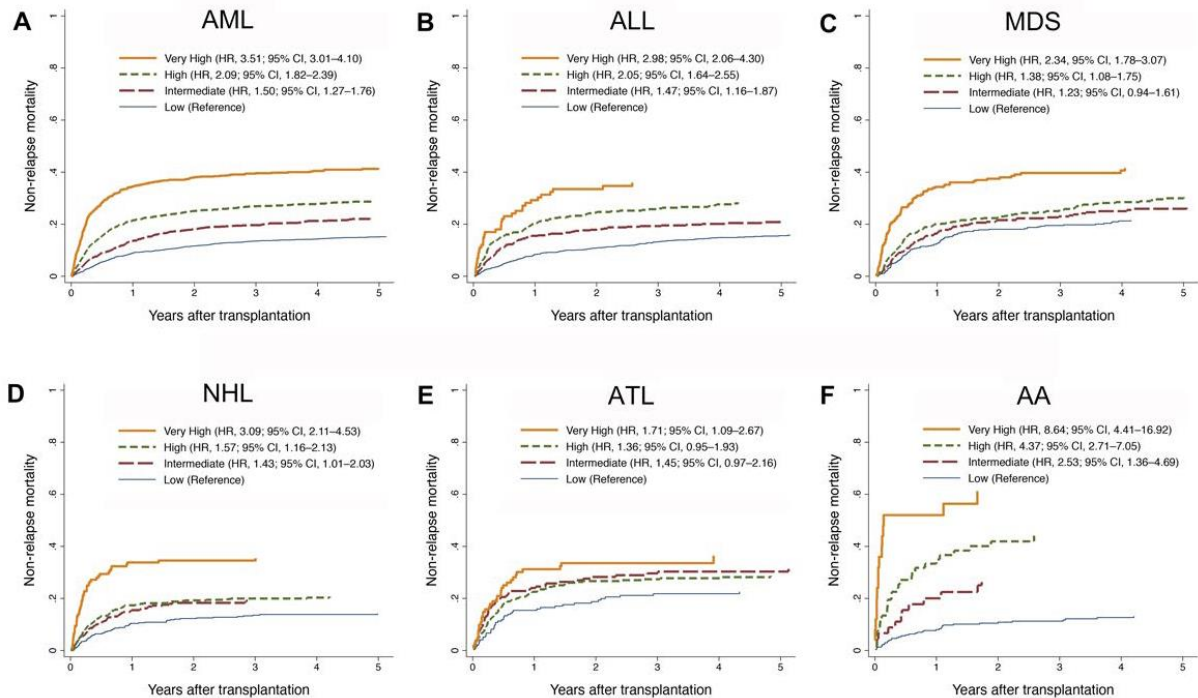
点を高リスク、6 点以上を超高リスクと分類することとした。次にバリデーションセットにて、本モデルの妥当性を検証した。リスク別の非再発死亡率を図 1B に示す。2 年非再発死亡率は、低リスク群では 11% [95%信頼区間 (CI): 8-14%]、中間リスク群では 16% (95% CI: 12-21%)、高リスク群では 27% (95% CI: 20-35%)、超高リスク群では 33% (95% CI: 27-40%)であった。低リスク群を基準とした場合の再発リスクは、中間リスク群では 1.52 (1.05-2.22)、高リスク群では 2.60 (1.89-3.57)、超高リスク群では 4.54 (3.01-6.86)であった。

図 1. トレーニングセットにおける合計点数別の非再発死亡率 (A) とバリデーションセットにおけるリスク別非再発死亡率 (B)



上記の方法で構築したAML第一寛解期の非再発死亡予測モデルを、病期を問わないAML、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)、再生不良性貧血(AA)の各患者群に適用し、予測モデルの有用性を検証した。2008年1月から2017年12月までに初回同種移植を施行した年齢16歳以上の患者数はそれぞれ6237例、2369例、1680例、1408例、804例、439例であった。各疾患におけるリスク別非再発死亡率を図2に示す。AML、ALL、AAでは、4つのリスクグループで非再発死亡率は明瞭に分離したが、MDSでは低リスクと中間リスク、及び中間リスクと高リスクの間に有意差を認めず、同様に、NHLでは中間リスクと高リスクの間に、ATLでは低リスクと中間リスク、中間リスクと高リスク、及び高リスクと超高リスクの間に有意差を認めなかった。

図 2. 各疾患におけるリスク別非再発死亡率



4. 考察

同種移植後の非再発死亡を予測するために、これまで EBMT スコア [1] や HCT-CI [2] 等、いくつかのモデルが提唱されているが精度は不完全であり、正確な非再発死亡予測は依然として大きな課題である。このような状況から、我々はまず同種移植を行うか否かの判断が重要となる AML 第一寛解期の患者に限定して、非再発死亡を予測する複合リスクスコアを開発した。本モデルを用いて、年齢、性別、PS、HCT-CI、ドナーソースの 5 つのパラメーターの情報から第一寛解期 AML 患者の同種移植後非再発死亡を正確に予測できることが示され、我々はこの予測モデルを NRM-J 指標と命名した。NRM-J 指標を、染色体異常や遺伝子異常によって推定される再発リスク情報と組み合わせることによって、AML 第一寛解期における同種移植の適応について適切かつ具体的な指針を示すことが可能になると考えられる。

NRM-J 指標は AML 第一寛解期の患者のために開発されたものであるが、結果として、患者関連因子(年齢、性別、PS、HCT-CI)、及び移植関連因子(ドナーソース) のみに基づいたモデルとなっており、疾患関連因子は含まれていない。このことから、AML 以外の疾患における NRM-J 指標の有効性について評価を行なった。NRM-J 指標は、他疾患にもある程度有効であったが、

特定の疾患では予測精度が低下することが判明した。特に、MDS、NHL、ATL において中リスク群と高リスク群の判別が不十分であった。この結果は、NRM-J 指標が異なる疾患に対して等しく機能しない可能性があることを示すものであり、疾患毎に最適な予測モデルを開発する必要性が示唆された。このことを踏まえ、AML 以外の疾患における新規の非再発死亡予測モデルの開発を現在進めている。

5. 参考文献

1. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087-92.
2. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-9.

6. 論文発表

- Yanada M, Konuma T, Mizuno S, Saburi M, Shinohara A, Tanaka M, Marumo A, Sawa M, Uchida N, Ozawa Y, Onizuka M, Yoshioka S, Nakamae H, Kondo T, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Nakasone H, Yano S. Predicting non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic cell transplantation during first remission of acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:387-394.
- Yanada M, Uchida N, Ichinohe T, Fukuda T, Kanda J, Kanda Y, Atsuta Y, Nakasone H. Does one model fit all? Predicting non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1720-1722.