

# 急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植: 移植実施 施設と移植成績との関連

名古屋市立大学医学部附属東部医療センター

血液・腫瘍内科 教授 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)は急性骨髄性白血病(AML)に対して強力な再発抑止効果を有する一方で、高い治療関連死亡のリスクを伴う治療法である。同種移植を成功に導くためには治療関連死亡を回避することが不可欠であるが、本邦の成人 AML に対する同種移植後の非再発死亡率は 5 年で 26%に達する [1]。同種移植においては有害事象を適切に管理し治療の安全性を高めることが大きな課題であり、実施にあたっては専門性の高いスキルが求められる。

治療としての特殊性、複雑性から、同種移植の成否には移植実施施設の経験の程度が少なからず影響を及ぼすことが推察される。移植実施施設が移植成績に及ぼす影響(以下、センターエフェクト)に関してこれまでいくつか検討が行われているが、施設経験が生存、再発、非再発死亡に及ぼす影響について結論は定まっていない [2-7]。これらの既存研究の問題点として、多様な疾患を含む不均一な患者集団を対象としている点や、比較的古い時代のデータに基づいた検討である点が挙げられる。現在では情報化社会の恩恵によって自験以外の手段で医療情報を入手することが容易となり、このことはセンターエフェクトを減弱させる方向に作用すると考えられるが、技術革新によって移植方法の多様化が進んでいることはセンターエフェクトを増強する方向に作用している可能性がある。したがって、移植医療をとりまく環境が大きな変化を遂げている今日におけるセンターエフェクトを改めて評価することは臨床的にも社会的にも意義のある課題といえる。

AML は同種移植の対象疾患として最も頻度の高い疾患であり、国内において年間 1200 例以上の成人 AML 患者に対して同種移植が施行されている [1]。共通の医療制度によって診療が行われている本邦の患者データを用いて、成人 AML という単一疾患に対する近年の同種移植に

限定した解析を行うことによってセンターエフェクトに関して精度の高いデータが得られることが期待される。本研究は、国内における同種移植のセンターエフェクトの実態を把握した上で、現存する課題点を同定し移植成績向上に貢献するデータを創出することを目的とする。

## 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た患者のうち、(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 3-4/6 適合血縁者、(4) 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、2010 年 1 月から 2019 年 12 月までの期間に、第 1 寛解期、第 2 寛解期、もしくは非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

施設経験を同種移植件数によって定義することとし、2010 年から 2019 年の期間に年齢 16 歳以上の患者(疾患は問わない)に対して実施した同種移植件数に基づき、患者数が均等になるように施設を 4 つのカテゴリーに分類した。予備解析において、第 2 カテゴリーと第 3 カテゴリーの間で生存、再発、非再発死亡のいずれにおいても有意差を認めなかったことから、第 2 カテゴリーと第 3 カテゴリーを統合して中間ボリューム施設とし、低ボリューム施設、中間ボリューム施設、高ボリューム施設の 3 グループで以後の比較を行うこととした。

上記の適格条件を満たした患者を対象として、施設カテゴリー間の移植成績の違いについて比較検討を行った。主要評価項目を全生存率、副次評価項目を再発率、非再発死亡率、その他の評価項目を急性移植片対宿主病 (GVHD) 発症率、慢性 GVHD 発症率とし、解析には Kaplan-Meier 法、累積発症率法、コックス比例ハザード解析、競合リスク回帰解析等の手法を用いた。

#### (4) 倫理的配慮

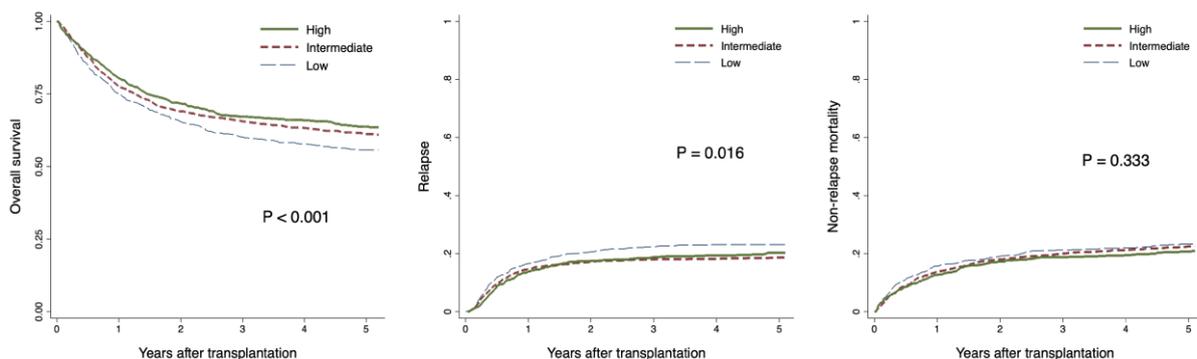
本研究はヘルシンキ宣言、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」に従って実施した。研究の実施に先立って日本造血細胞移植学会および愛知県がんセンターの倫理審査委員会の承認を得た。データの管理は、インターネットに接続しない1台のコンピューターでのみ行い、コンピューターはパスワードにてロックし漏洩に対する安全対策を講じたほか、鍵のかかるキャビネット内に保存することによってデータ保管を厳重に行った。

### 3. 研究結果

適格条件を満たした AML 患者は計 7821 例で、低ボリューム施設、中間ボリューム施設、高ボリューム施設の患者数はそれぞれ 1833 例 (23%)、3844 例 (50%)、2104 例 (27%) であった。高ボリューム施設はそれ以外の施設に比べ、患者年齢が高く ( $P = 0.003$ )、合併症指標スコアが高く ( $P < 0.001$ )、非寛解期移植が多かった ( $P < 0.001$ )。観察期間中央値は 4.3 年であった。

施設カテゴリー別の寛解期移植成績を図 1 に示す。低、中間、高ボリューム施設における寛解期移植例の 4 年生存率は 58%、63%、66% ( $P < 0.001$ )、4 年再発率は 23%、18%、19% ( $P = 0.016$ )、4 年非再発死亡率は 22%、21%、19% ( $P = 0.333$ ) であった。

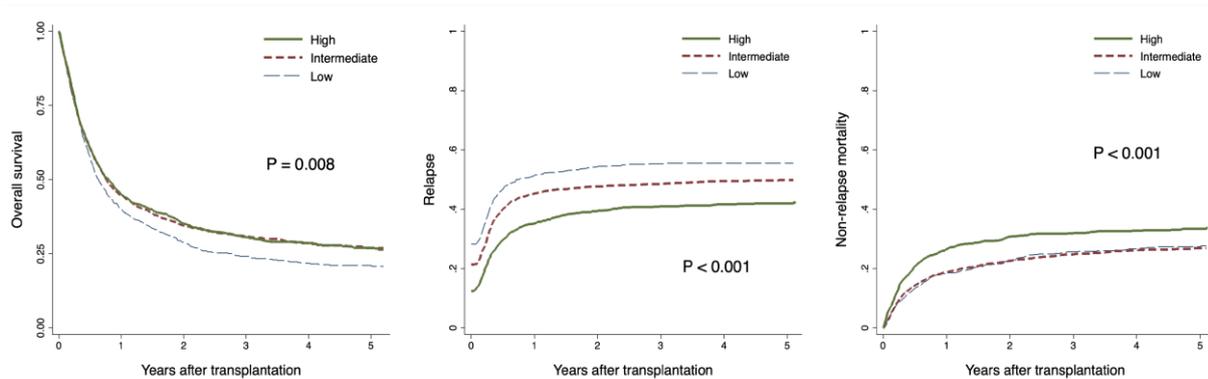
図 1. 施設カテゴリー別の寛解期移植例の生存率、再発率、非再発死亡率



施設カテゴリー別の非寛解期移植成績を図 2 に示す。低、中間、高ボリューム施設における非寛解期移植例の 4 年生存率は 22%、29%、29% ( $P = 0.008$ )、4 年再発率は 56%、49%、42% ( $P <$

0.001)、4年非再発死亡率は27%、26%、33% ( $P < 0.001$ )であった。

図2. 施設カテゴリー別の非寛解期移植例の生存率、再発率、非再発死亡率



施設カテゴリーによって患者背景に違いがあることから、主要な因子を補正した上で施設カテゴリーが移植成績に及ぼす影響について評価を行った。補正因子として、年齢、性別、全身状態、合併症指標スコア、病期、染色体リスク、ドナー、移植前処置強度、患者/ドナーの性別の組み合わせ、GVHD 予防、移植年を用いた。高ボリューム施設を基準にした場合、死亡リスクは低ボリューム施設 (ハザード比 [HR], 1.31; 95%信頼区間 [CI], 1.20-1.44;  $P < 0.001$ )、中間ボリューム施設 (HR, 1.11; 95% CI, 1.03-1.20;  $P = 0.008$ ) において高く、再発リスクに関しても低ボリューム施設 (HR, 1.31; 95% CI, 1.16-1.48;  $P < 0.001$ )、中間ボリューム施設 (HR, 1.18; 95% CI, 1.07-1.31;  $P = 0.001$ ) で高かった。一方、非再発死亡リスクは、高ボリューム施設と低ボリューム施設 (HR, 1.08; 95% CI, 0.94-1.23;  $P = 0.278$ )、高ボリューム施設と中間ボリューム施設 (HR, 0.90; 95% CI, 0.81-1.01;  $P = 0.070$ ) の間に有意差を認めなかった。高ボリューム施設に比べ、低ボリューム施設ではグレード2以上の急性GVHD (HR, 0.80; 95% CI, 0.71-0.90;  $P < 0.001$ )、グレード3以上の急性GVHD (HR, 0.76; 95% CI, 0.62-0.92;  $P = 0.006$ )、慢性GVHD (HR, 0.74; 95% CI, 0.66-0.84;  $P < 0.001$ )、広範型慢性GVHD (HR, 0.85; 95% CI, 0.72-1.00;  $P = 0.048$ ) の発症リスクは低く、中間ボリューム施設ではグレード2以上の急性GVHD (HR, 0.91; 95% CI, 0.83-0.99;  $P = 0.032$ )、慢性GVHD (HR, 0.68; 95% CI, 0.61-0.75;  $P < 0.001$ )、広範型慢性GVHD (HR, 0.76; 95% CI, 0.66-0.87;  $P < 0.001$ ) の発症リスクは低かった。

#### 4. 考察

本研究は、共通の医療制度によって診療が行われている本邦において 2010 年から 2019 年に同種移植を施行した成人 AML 患者のデータを用いて、センターエフェクトについて検討を行った。施設カテゴリーによって患者背景に違いがあり、高ボリューム施設では、高齢者、合併症の多い患者、非寛解例といった難しいケースを多く扱っていることが示された。これらの因子を含む患者背景を補正した多変量解析において、死亡リスクは、高ボリューム施設で低く、低ボリューム施設で高かった。施設カテゴリーによる死亡リスクの違いは、再発の違いによるものであった。特筆すべき知見として、高ボリューム施設では GVHD 発症リスクが高かったことが挙げられる。GVHD は同種移植後の重大な合併症であるが、同時に移植片対白血病作用 (GVL) によって白血病の再発抑制に寄与することが知られている。一般に、GVHD の発症は非再発死亡リスクを増加させるが、本研究において、高ボリューム施設では GVHD 発症リスクが高かったにも関わらず、非再発死亡リスクの上昇はみられなかった。以上のことから、高ボリューム施設は GVHD 管理に熟練しており、また、再発抑止の観点から GVHD 発症をある程度許容している可能性が推察された。

本研究は後方視的観察研究であることから、患者選択、治療の不均一性、測定不能な交絡因子の介在といったバイアスを内在している。このような限界点はあるものの、共通の医療制度の下で、成人 AML という単一疾患に対して、近年に行われた同種移植を対象とした検討である点において、精度の高いデータといえる。

本研究は、2010 年から 2019 年にかけて国内で実施された成人 AML に対する同種移植においてセンターエフェクトが存在することを示した。施設カテゴリーによる死亡リスクの違いは再発リスクの違いに起因するものであった。一方、非再発死亡リスクは施設カテゴリー間で違いがなかったという結果は、移植医療の均てん化が全国規模で進んできていることを裏付けるものであると考えられる。

## 5. 参考文献

- [1] Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. *Ann Hematol.* 2020;99:1351-60.
- [2] Horowitz MM, Przepiorka D, Champlin RE, Gale RP, Gratwohl A, Herzig RH et al. Should HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia be restricted to large centers?

- Blood. 1992;79:2771-4.
- [3] Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A et al. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet. 2000;355:1393-8.
- [4] Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M. Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000;26:1061-7.
- [5] Mesnil F, Jouet JP, Tuppin P, Vernant JP, Golmard JL. Evaluation of centre and period effects in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in France. Bone Marrow Transplant. 2004;34:645-51.
- [6] Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. Blood. 2005;105:2979-87.
- [7] Giebel S, Labopin M, Mohty M, Mufti GJ, Niederwieser D, Cornelissen JJ et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013;48:238-42.

## 6. 論文発表

Yanada M, Yano S, Kuwatsuka Y, Kawamura K, Fukuda T, Ichinohe T, Hashii Y, Goto H, Kato K, Ishimaru F, Sato A, Onizuka M, Matsuo K, Ito Y, Yanagisawa A, Ohbiki M, Tabuchi K, Atsuta Y, Kanda J, Konuma T. The effect of center experience on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2024 Feb 6. Epub ahead of print.