

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病治療における同種移植後チロシンキナーゼ阻害薬投与の意義の確立

名古屋大学医学部附属病院

先端医療開発部 講師 西脇聡史

安城更生病院

血液内科 代表部長 澤正史

江南厚生病院

血液・腫瘍内科 代表部長 尾関和貴

豊橋市民病院

血液・腫瘍内科 部長 倉橋信悟

名古屋医療センター

血液内科 部長 飯田浩充

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

血液内科 部長 西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

輸血部長 笠井雅信

1. 研究の背景・目的

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ球性白血病 (Ph+ALL) は、フィラデルフィア染色体にある BCR-ABL1 融合遺伝子が作り出す BCR-ABL1 チロシンキナーゼの恒常的な活性化によって引き起こされる難治性の白血病である。大量抗がん剤治療の後にドナーの幹細胞を輸注する同種移植は、抗がん剤だけでなくドナー免疫による抗白血病作用が期待できるため標準治療として実施されているが、同種移植後の死因は白血病再発が最も多い¹。BCR-ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) がキードラッグであり、同種移植前の化学療法との併用のみでなく、同種移植後再発を防ぐために同種移植後に TKI を投与する戦略が考えられている²。しかし、国内外の臨床試験でも、同種移植後 TKI 投与の規定はさまざまであり、コンセンサスは得られていない。さらに同種移植後に TKI を投与する場合にどの程度の期間投与すべきかについてのエビデンスも不足している。全国の同種移植登録デー

データベースである移植登録一元管理プログラムに同種移植後 TKI に関する項目はあるが、欠損が多い項目となっている³。臨床的には同種移植後 TKI に期待がされているものの、実態が分かっていないのが現状である。

そこで、本研究では、実臨床での Ph+ALL に対する同種移植後 TKI 投与の実態を明らかにし、移植成績との関連を解析することで、同種移植後 TKI 投与戦略を明確化することを目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

2002 年から 2022 年までに初回同種造血細胞移植を施行された初診時年齢 15 歳以上初発 Ph+ALL を対象とした。名古屋大学医学部附属病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、名古屋医療センター、安城更生病院、江南厚生病院、豊橋市民病院の 7 施設から電子的データ収集システム (EDC) を利用して電子的にデータ収集を行い、昨年度に 176 例の臨床データを収集した。

分子学的完全寛解 (CMR) は 0.01%以上の感度のリアルタイム定量法で検出可能な増幅シグナルが検出されないこと (すなわち「検出不能」) と定義した。また、移植後 TKI 投与方法は、同種移植後 CMR 中に TKI 治療を開始する「予防的投与」、同種移植後測定可能残存病変 (MRD) 陽性化時点で TKI 治療を開始する「MRD トリガー群」、血液学的再発前に TKI 単独投与を受けなかった「TKI なし群」の 3 群で検討した。

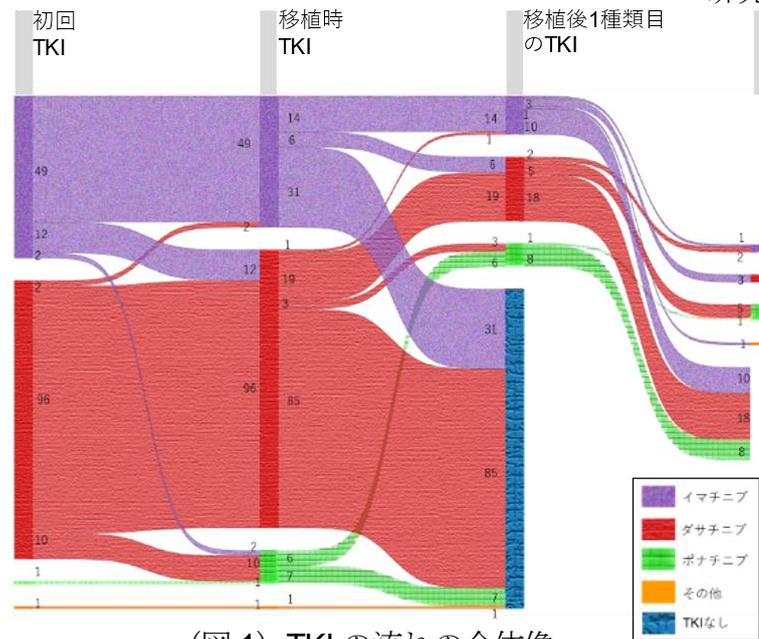
3. 研究結果

(1) 同種移植後 TKI の投与実態

寛解状態で同種移植を施行された 173 例を解析対象とした。予防投与群 12 例 (7%)、MRD トリガー群 37 例 (21%) であった。移植後 1 種類目の TKI は半数がダサチニブであった。移植後 1 種類目の TKI 投与期間の中央値は、予防投与群 422 日、MRD トリガー群 122 日で、予防投与群の 75%、MRD トリガー群の 84%で中止された。中止時に予防投与群の 89%は CMR であったのに対し、MRD トリガー群では 16%で MRD 陽性、29%で血液学的再発であった

n (%)	予防投与群	MRD トリガー群	P
	(n=12)	(n=37)	
イマチニブ	3 (25)	12 (32)	0.76
ダサチニブ	6 (50)	19 (51)	
ボナチニブ	3 (25)	6 (16)	
移植から TKI 投与開始までの日数(IQR)	66 (50-139)	197 (68-315)	0.04
投与日数(IQR)	422 (50-1038)	122 (53-342)	0.11
減量有り	3 (25)	9 (24)	0.84
中止有り	9 (75)	31 (84)	0.50
TKI 投与日数 (IQR)	348 (50-539)	85 (38-264)	0.24
中止時の状態			
MRD(-)	8 (89)	10 (32)	0.01
MRD(+)	1 (11)	11 (35)	
血液学的再発	0 (0)	9 (29)	
不明	0 (0)	1 (3)	
中止理由			
血液学的再発	0 (0)	9 (29)	0.16
分子学的進行	1 (11)	5 (16)	
計画的	2 (22)	8 (26)	
有害事象	4 (44)	8 (26)	
患者希望	1 (11)	0 (0)	
その他	1 (11)	1 (3)	

(表 1)。移植後 2 種類目の TKI は、予防投与群で 1 例、MRD トリガー群では 12 例で投与された。4 例で中止され、中止理由は 2 例で血液学的再発、1 例は分子学的進行であった。初回 TKI からの TKI 投与の流れを図 1 に示した。

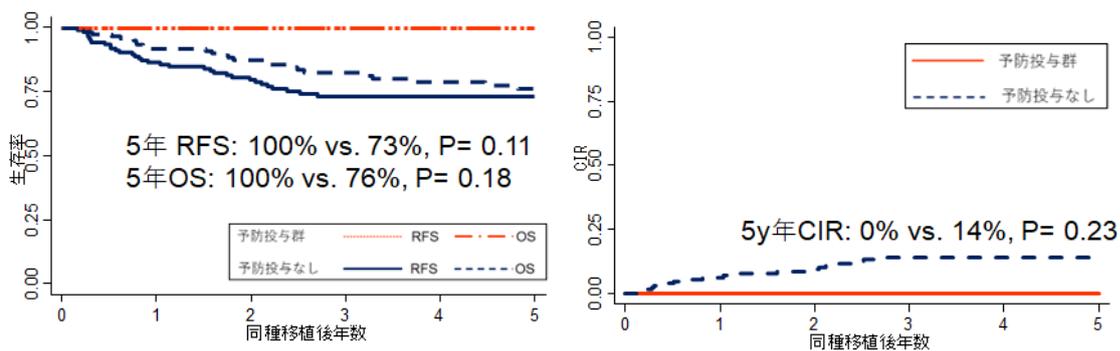


(図 1) TKI の流れの全体像

(2) 同種移植後 TKI の移植成績への影響

(i) 移植後 TKI 予防投与の有用性

予防投与群 (n=12) とそれ以外 (n=161) を比較した。予防投与群では移植時 CMR 例が有意に少なかった (42% vs. 81%, P=0.004)。しかし、12 例と少数例ではあるもの、再発、死亡のイベントはゼロであった。統計学的な有意差はないものの、無再発生存率 (RFS)、全生存率 (OS)、再発率 (CIR) とともに予防投与群で良好な傾向がみられた (図 2)。



(図 2) 予防投与の有無別生存率と再発率

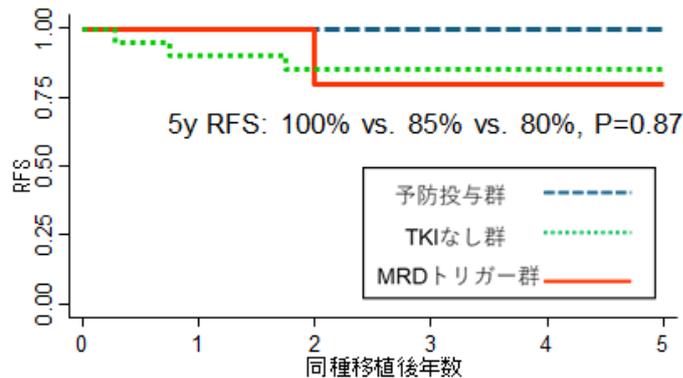
移植後 3 ヶ月時点 CMR 症例のランドマーク解析

(ii) MRD-トリガー投与の有用性

予防投与群、TKI なし群、MRD-トリガー群の 3 群では、RFS、OS とともに MRD トリガー群で有意に悪い結果であった (5 年 RFS: 100% vs. 82% vs. 44%, P=0.0001; 5 年 OS: 100% vs.

84% VS. 55%, $p=0.001$)。これは CIR が有意に多いことに起因した (5年 CIR: 0% vs. 5.1% vs. 46%, $P<0.0001$)。

既知のリスク因子である初診時白血球数 (WBC) と付加的染色体異常 (ACA) に着目し、WBC $<15000 \mu l$ かつ ACA なしの群で検討すると、予防投与群、TKI なし群、MRD-トリガー群の3群のRFSは同等であり、この群をMRDトリガー投与有用群とした (図3)。



(図3) MRDトリガー投与有用群の移植後TKI投与状況別RFS

4. 考察

症例数は限られていたが、予防投与群では再発はみられなかった。半数以上の患者が同種移植時にMRD陽性であったこと、つまり再発リスクが高い状態であったこと⁴、を考慮すると、同種移植時にCMRが得られない場合には、移植後TKI予防投与が有効な戦略であることが示唆された。

同種移植後のMRD陽性化は血液学的再発の前兆と考えられるため、MRDトリガー群で認められた高い再発率は移植後TKIのMRDトリガー投与の有用性を完全に否定するものではない。今回の検討では、MRDトリガー投与が有効な集団として、MRDトリガー投与有用群を同定した。この群は、既知の危険因子がないこと、すなわちWBCが低値でACAがないこと、を特徴とする群であり、この結果は臨床的にも受け入れやすいと考えられた。

5. 文献

1. Nishiwaki S, Akahoshi Y, Mizuta S, Shinohara A, Hirabayashi S, Noguchi Y, Fukuda T, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Ota S, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Sawa M, Tanaka J, Atsuta Y, Kako S. Measurable residual disease affects allogeneic hematopoietic cell transplantation in Ph+ ALL during both CR1 and CR2. *Blood Adv.* 2021;5(2):584-592.

2. Saini N, Marin D, Ledesma C, Delgado R, Rondon G, Popat UR, Bashir Q, Hosing CM, Nieto Y, Alousi AM, Qazilbash MH, Ciurea S, Shpall E, Khouri I, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F, Champlin RE, Kebriaei P. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2020;136(15):1786-1789.
3. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Uchida N, Tanaka M, Fukuda T, Ozawa Y, Takahashi S, Onizuka M, Shiratori S, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci*. 2019;110(10):3255-3266.
4. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Takahashi S, Uchida N, Eto T, Nakamae H, Yujiri T, Mori S, Nagamura-Inoue T, Suzuki R, Atsuta Y, Tanaka J. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):43-50.

6. 論文発表

1. 西脇聡史、寺倉精太郎、森下喬允、後藤辰徳、稲垣裕一郎、宮尾康太郎、福島庸晃、平野大希、丹下直幸、倉橋信悟、鋤塚八千代、笠井雅信、飯田浩充、尾関和貴、澤正史、西田徹也、清井仁 Ph+ALL に対する同種移植後 TKI 治療の現状と意義 第 47 回日本造血・免疫細胞療法学会 総会 OS58-3 2025 年 3 月 1 日
2. Nishiwaki S, Terakura S, Morishita T, Goto T, Inagaki Y, Miyao K, Fukushima N, Hirano D, Tange N, Kurahashi S, Kuwatsuka Y, Kasai M, Iida H, Ozeki K, Sawa M, Nishida T, Kiyoi H. Post-transplant TKIs for Ph+ ALL: practices to date and clinical significance. *Int J Hematol*. 2025;121(4):494-503.