

医療の現場で用いられる放射線～骨髄移植の前処置における実態と工夫

京都大学医学部附属病院 血液内科

新井康之

1. はじめに

難治性血液疾患の代表格である、急性骨髄性白血病（AML; acute myeloid leukemia）やリンパ芽球性白血病（ALL; acute lymphoblastic leukemia）に対する同種造血幹細胞移植（alloHSCT; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, いわゆる骨髄移植）が有効な治療である。その際、残存腫瘍を根絶させるとともに、骨髄内にドナー細胞生着のスペースを作出するために、全身放射線照射（TBI; total body irradiation）をベースに、大量化学療法を加えた「前処置」が用いられる。その組み合わせに関しては、これまでに様々なものが開発されてきたが、どれが最適な組み合わせかについては、まだ一定の見解を得ない。筆者は、日本造血細胞移植学会のナショナルデータベースを用いて、最適な前処置を同定すべく、研究を行った。

2. AML における最適 TBI レジメンの検討

TBI は様々な臓器障害を引き起こす可能性があるため、組み合わせる化学療法（抗がん剤）の選択が重要になる。もっとも多いのがシクロホスファミド（CY; cyclophosphamide）との組み合わせ（CY+TBI）である。ここに、大量シタラビン（HDCA; high-dose cytarabine）を上乗せすることで、治療関連毒性を増やすことなく、移植後再発を抑制し、全体の予後を改善できるどうかを検討した。

まず臍帯血移植（CBT; cord blood transplantation）で検討した。対象症例は、2000 年から 2012 年に初回臍帯血移植を行った症例で、前処置として HDCA/CY/TBI（617 例）および CY/TBI（312 例）を用いた症例を対象とした。全体の年齢中央値は 40 歳（16–66 歳）で、非寛解期など再発ハイリスク群が 56%であった。前処置の選択に関しては、各施設・各主治医の判断で決定されており、HDCA/CY/TBI 群でハイリスク移植が 59.5%を占め、CY/TBI 群の 49.7%に比べ、有意に高い結果であった。年齢を含め、その他の患者背景には有意な差は認めなかった。

移植後の経過としては、CY/TBI 群において 1 年時点での生存割合が 51.9%、3 年時点 41.3%であったのに対して、HDCA 上乗せによってそれぞれ 63.6%ならびに 53.0%へと増加し（図 1）、HDCA/CY/TBI 群が有意に予後良好であった（全死亡率のハザード比 0.72、 $p < 0.01$ ）。前処置選択と予後に交絡する複数の因子（性別、年齢、Performance status、疾患リスク、HLA 一致度など）で調整した多変量解析においても、HDCA/CY/TBI 群は依然として有意に予後良好であった（ハザード比 0.56、 $p < 0.01$ ）。

死亡症例において、その死因を詳細に解析すると、HDCA 上乗せによる治療関連死亡の増加は見られない（ハザード比 0.94、 $p = 0.73$ ）のに対して、腫瘍関連死亡（移植後再発あるいは非寛解状態での死亡）が有意に減少していること（ハザード比 0.50、 $p < 0.01$ ）が分かった。つまり、HDCA は臍帯血移植において、合併症を増加させることなく、抗腫瘍効果を増強し

ていたのである。

移植後経過の特徴として、HDCA 群では、グレード 2~4 の急性 GVHD ならび慢性 GVHD の発症が有意に多く認められた。このことは、移植片対腫瘍 (GVL) 効果が強く出ていることを示唆する結果であり、腫瘍関連死亡の減少は、前処置における短期的な抗腫瘍効果の増強だけではなく、GVL 効果による長期的な腫瘍抑制をも反映していることが分かった。GVHD が増加する原因としては、HDCA 群では、移植前後に組織傷害がより激しく起こることによって、炎症性サイトカインの放出が強く起こる機序が考えられる。HDCA による重症 GVHD の増加は顕著ではなかった。一方、当初懸念された感染症の合併は、細菌、ウイルス、真菌のいずれも、両群で同等であった。HDCA による中枢神経障害も重篤なものは報告されていない。

これらの良好な上乗せ効果は、コホート全体のみならず、年齢、性別、疾患リスクなど様々なサブグループにおいても、それぞれ同様の傾向を示すことが示された。すなわち、AML の臍帯血移植においては、CY/TBI ではなく、HDCA/CY/TBI を前処置とすることで、多くの症例において予後の改善が期待できることが分かった[1]。

臍帯血移植における HDCA の上乗せ効果が明らかになったことを受けて、同種移植の大部分を占める骨髄移植・末梢血幹細胞移植 (血縁・非血縁) に関しても、上乗せ効果があるかどうか、引き続き検討した。

CY/TBI 群 1667 例および HDCA/CY/TBI 群 435 例を対象とした。ハイリスク疾患群や非寛解期での移植で HDCA 上乗せが選択されることが多かった。両群で予後の比較をしたところ、1 年および 3 年時点での生存割合が CY/TBI 群で 72.0%および 58.8%であったのに対して、HDCA 上乗せ群では 59.3%および 45.3%とむしろ不良な結果であった (図 1)。多変量解析で調整した結果、有意な差は認められないものの、HDCA 群において、依然として予後不良な傾向であった (全死亡のハザード比 1.14、 $p = 0.13$)。臍帯血移植とは異なり、腫瘍関連死亡の有意な減少は認められず、治療関連死亡が逆に増加する (ハザード比 1.48、 $p < 0.01$) という結果であった。移植後の経過を詳細に検討したところ、ウイルス性出血性膀胱炎と血栓性微小血管傷害が HDCA 群で多い傾向にあり、これらの急性期合併症を契機に、重症感染症や多臓器不全を併発することが予後不良の一因と考えられた。

HDCA 上乗せの影響に関して、臍帯血移植と骨髄・末梢血幹細胞移植を比べると、逆の結果が得られたことについては、GVHD や GVL 効果と強い関連があると想定される。骨髄・末梢血幹細胞移植では、ベースラインの GVHD 発症割合が高いため、GVHD によって誘発される様々な合併症 (例えば、出血性膀胱炎や血栓性微小血管傷害) が起こりやすい状態にあり、HDCA による組織障害が加わることで、これらの合併症がより顕著となり、治療関連合併症の増加につながったと予想される。また、GVHD に伴い、臍帯血移植に比べてより強力な GVL 効果が得られるため、前処置の強度と、移植後の腫瘍再発抑制効果が必ずしも直接関連しない可能性も示唆された。

いずれにせよ、臍帯血移植で得られる HDCA 上乗せのメリットが、他の移植片では得られないということは、臨床上、極めて重要な情報であると考えられ、TBI との組み合わせが望ましくないことが分かった[2]。

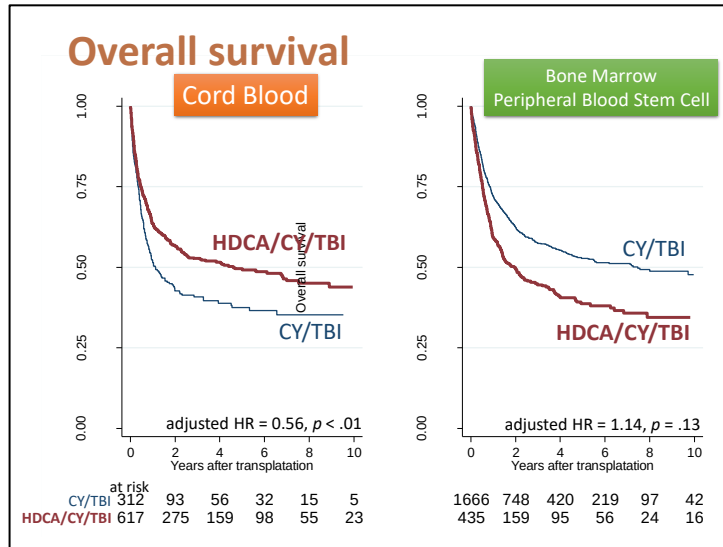


図1 急性骨髄性白血病における、移植片毎の、前処置による全生存率の比較を示す。
左側が臍帯血、右側が骨髄・末梢血幹細胞移植のデータ。

3. ALL における最適 TBI レジメンの検討

それでは、同じく予後不良として知られる、急性リンパ性白血病（ALL）ではどのような成績になるかを続けて検証した。AML と同様に、ALL においても HDCA と TBI との組み合わせは、臍帯血移植では望ましい[3]が、その他の移植片（骨髄移植ならびに末梢血幹細胞移植）では、毒性が増え、望ましくないことを明らかにした[4]。臍帯血移植に対しては、AML 同様の乗せ効果が認められた（全死亡ハザード比 0.75、 $p = 0.04$ ）。しかし、移植後経過を詳しく検討すると、血栓性微小血管傷害が HDCA 群においてより強く出る傾向（リスク比 2.58、 $p = 0.05$ ）が分かり、何らかの予防策（移植時の持続的ヘパリン投与や遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤の予防投与）が必要となる可能性を示している。なお、骨髄移植・末梢血幹細胞移植に関しては、ALL においても、HACA 乗せ効果は認めず、この患者群において、HDCA/CY/TBI を選択することは控えるべきと考えられる（図2）。

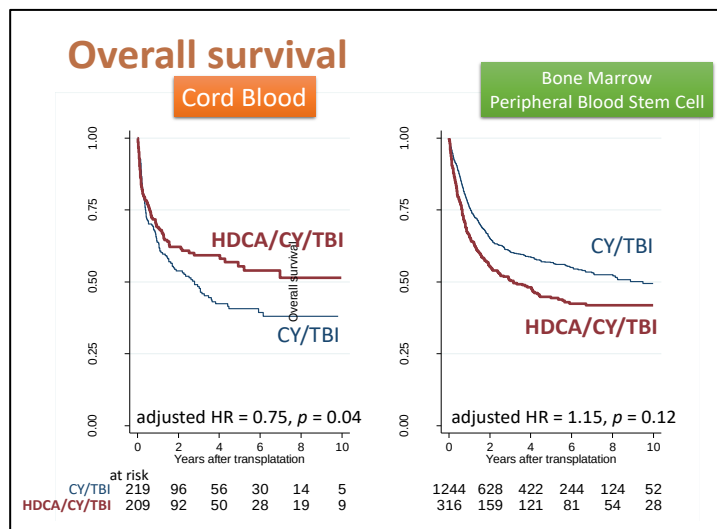


図2 急性リンパ性白血病における、移植片毎の、前処置による全生存率の比較を示す。
左側が臍帯血、右側側が骨髄・末梢血幹細胞移植のデータ。

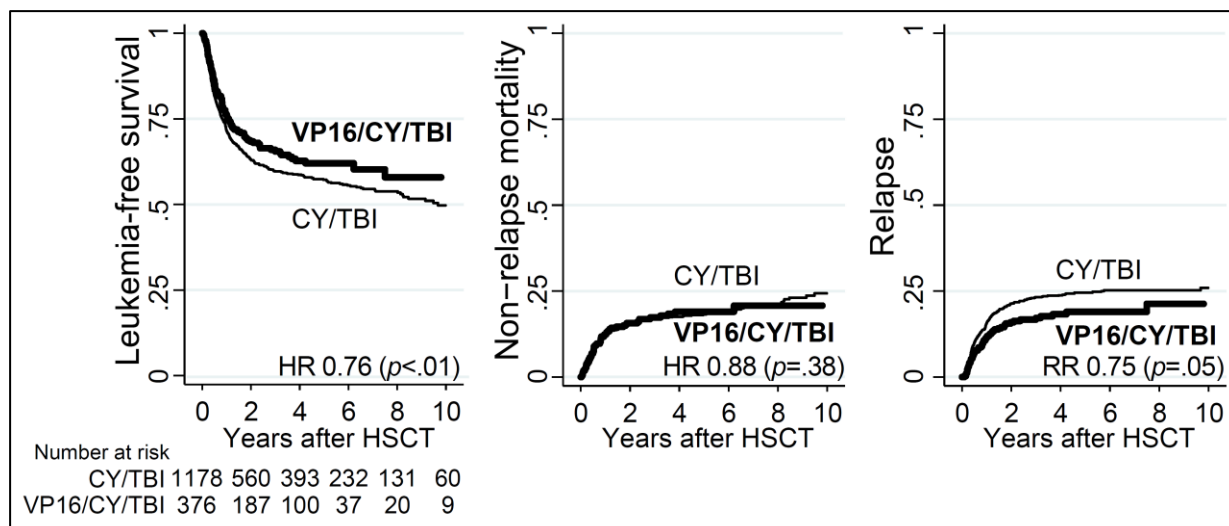


図3 中等量エトポシド (VP16) の上乗せ効果を示す。左より、白血病無再発死亡率、非再発死亡率、再発率のデータ。

この条件においては、HDCAではなく、中等量エトポシド (VP16; etoposide) が、よりよい選択肢となることを示した[5] (図3)。VP16に関しては、既報でCY+TBIに追加をすることによっても、移植後再発が抑制され、良好な予後が得られることが、2011年に本邦のデータを用いて報告されている。この研究は比較的少数例での解析 (VP16群35名) であったが、その後の単アームでの追加報告でも同等の良好な予後が報告されたこともあり、近年VP16を用いた移植前処置が増加している。今回の結果は、それを後押しするデータとなった。

4. まとめと今後の展望

今回の一連の研究は、移植前処置における、全身放射線照射 (TBI) の重要性を再確認するとともに、普遍的に望ましい化学療法の組み合わせ (HDCA ないし VP16) を初めて明らかにした点で、極めて重要な研究である。この一連の研究成果を元に、日本国内では前処置の選択アルゴリズムが見直されている。また、このデータをさらに補強するために、筆者は、アメリカ合衆国の造血細胞移植学会との共同研究を行い、国際的な validation を行っている。これらの成果は、より有効な放射線利用方法を世界に向けて提唱する、重要な根拠になると考える。

今後とも放射線の有効活用、合併症の軽減を目標に、研究を進めていきたい。

参考文献

- [1] Arai Y, Takeda J, Aoki K, et al. Blood. 2015;126(3):415-422.
- [2] Arai Y, Aoki K, Takeda J, et al. J Hematol Oncol. 2015;8:102.
- [3] Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1636-1639.
- [4] Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. Br J Haematol. 2017;178(1):106-111.
- [5] Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, et al. Am J Hematol. 2018;93(1):47-57.