

臍帯血移植の移植前処置における最適な抗がん剤投与の組み合わせを発見

急性骨髄性白血病などに対する臍帯血移植の移植前処置において、抗がん剤のフルダラビンとアルキル化剤のメルファラン（140 mg/m²）の投与、および低用量全身放射線照射を組み合わせ用いた場合に、移植成績が最も優れることを、日本の移植レジストリデータを用いた解析により見いだしました。

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、急性骨髄性白血病などの難治性造血器疾患に対して行われる強力な治療です。日本の同種移植件数の3分の1以上を占める臍帯血移植は、へその緒と胎盤中の血液（臍帯血）に含まれる造血幹細胞を患者に移植するもので、適切なドナーがない患者に対して適用されています。

同種移植では、移植の前に行われる「移植前処置」（抗がん剤や全身放射線照射を組み合わせた処置）と、移植された細胞の免疫反応による抗腫瘍効果が期待できます。近年、抗がん剤の一種であるフルダラビンを用いて毒性を減らした種々の前処置が開発され、より安全に同種移植が行われています。この際、アルキル化剤（メルファラン、ブスルファンなど）の投与や、低用量の全身放射線照射が併用されますが、臍帯血移植においてこれらの最適な組み合わせは不明でした。

本研究では、日本の造血幹細胞移植レジストリ（TRUMP®）から抽出した1395症例のデータを用いて、骨髄系腫瘍に対する臍帯血移植で多く用いられていた5種類のフルダラビン併用移植前処置を比較しました。その結果、フルダラビン、メルファラン（140 mg/m²）、低用量全身放射線照射を組み合わせ用いた場合、臍帯血移植後の再発や合併症による死亡が最も少なく、他のフルダラビン併用移植前処置と比べて移植後の生存率が優れていました。また、感染症による死亡が少ないことも分かりました。

臍帯血移植においてフルダラビンとアルキル化剤を適切な組み合わせで用いることで、今後の臍帯血移植の成績の向上が期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

千葉 滋 教授

栗田 尚樹 講師

研究の背景

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群などの難治性造血器疾患に対して行われる強力な治療です。同種移植では、移植の前に行われる「移植前処置」（抗がん剤や全身放射線照射を組み合わせた処置）による抗腫瘍効果と、移植された細胞の免疫反応による抗腫瘍効果が期待できます。大量の抗がん剤や全身放射線照射（TBI）を用いた移植前処置（骨髄破壊の前処置）は強い抗腫瘍効果を発揮する一方、毒性が強いことが問題点でした。しかし近年、抗がん剤であるフルダラビンとアルキル化剤^{注1}（メルファランやブスルファン）、低用量 TBI を組み合わせることにより毒性を弱めた移植前処置が相次いで開発され、高齢であったり、合併症を持つため従来の骨髄破壊的前処置では同種移植が行えなかった患者にも比較的安全に同種移植が行われるようになりました。

造血幹細胞の供給元としては、骨髄血、幹細胞を動員した末梢血、臍帯血の3種類があり、それぞれの移植は骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植と呼ばれます。このうち臍帯血移植は、へその緒と胎盤の中の血液（臍帯血）に含まれる造血幹細胞を患者に移植するもので、日本の同種移植件数の3分の1以上を占めており、きょうだいや骨髄バンクに適切なドナーがいない患者に対して、同種移植を受ける機会を提供してきました。

フルダラビンを併用して毒性を軽減した移植前処置は、これまで多くの方法が試みられてきました。骨髄移植や末梢血幹細胞移植では、これらの移植前処置の違いによる移植成績への影響が少ないことが、日本やアメリカ、ヨーロッパの移植レジストリデータを用いた研究で示されています。しかし臍帯血移植では移植前処置に関する大規模な研究が少なく、フルダラビンに併用されるアルキル化剤の最適な組み合わせは明らかではありませんでした。

そこで本研究では、日本の造血幹細胞移植レジストリ（TRUMP[®]）^{注2} データベースを用いて、臍帯血移植におけるフルダラビン併用により毒性を軽減した移植前処置ごとの移植成績を解析しました。

研究内容と成果

本研究では、2013年から2019年に日本で臍帯血移植を受けた16歳以上の骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病）の患者を対象とし、フルダラビン併用移植前処置のうち最も多く用いられていたフルダラビン／メルファラン（140 mg/m²）／低用量 TBI、フルダラビン／メルファラン（80 mg/m²）／低用量 TBI、フルダラビン／メルファラン／ブスルファン（12.8 mg/kg）、フルダラビン／ブスルファン（12.8 mg/kg）／低用量 TBI、フルダラビン／ブスルファン（6.4 mg/kg）／低用量 TBI、の5種類の移植前処置を受けた1395名（年齢中央値：61歳）を解析しました。

解析の結果、フルダラビン／メルファラン（140 mg/m²）／低用量 TBI を用いた患者は、移植後の再発（3年再発率 18%）、合併症による死亡（3年非再発死亡率 20%）が少なく、生存が最も優れていました（3年生存率 67%；参考図）。それに対しフルダラビン／ブスルファン（12.8 mg/kg）／低用量 TBI を受けた患者は生存率が最も劣っていました（3年生存率 36%）。これらの結果は移植前処置ごとの患者背景の違いを補正しても統計学的に有意であり、疾患、疾患リスク、年齢に関わらず同様でした。フルダラビン／メルファラン（140 mg/m²）／低用量 TBI では、移植後の血球回復に優れ、感染症による死亡が最も少ないことが特徴的でした。

以上のように臍帯血移植では、骨髄移植や末梢血幹細胞移植とは異なり、フルダラビンを含む移植前処置の違いにより移植成績に大きな差を認めました。フルダラビン／メルファラン（140 mg/m²）／低用量 TBI において、必ずしも強度が高い移植前処置ではないにも関わらず移植後の再発が少なかったことは、この移植前処置が臍帯血移植における免疫学的な抗腫瘍効果（移植片対白血病効果）と関連している可能性が考えられました。

今後の展開

骨髄系腫瘍に対する臍帯血移植において最適な移植前処置を用いることで、臍帯血移植の成績の向上が期待されます。一般的に臍帯血移植は合併症による死亡が多く、骨髄移植や末梢血幹細胞移植と比較して移植成績が劣りますが、最適な移植前処置を用いることでこれを克服しうるかどうか、今後、移植レジストリデータを用いてさらに解明していきます。また、フルダラビン／メルファラン (140 mg/m²) /低用量 TBI を組み合わせた移植前処置と、従来型の骨髄破壊的前処置との比較検討を行います。

参考図

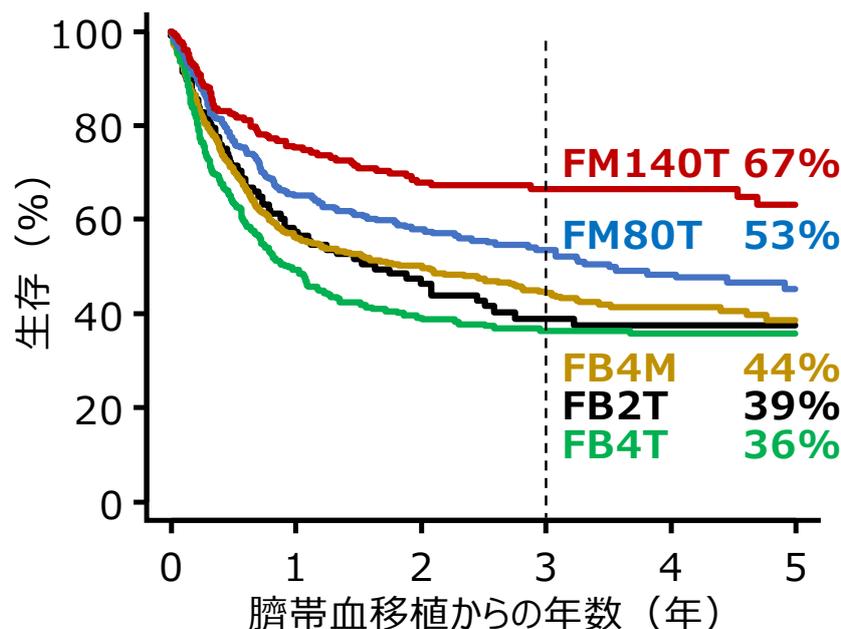


図 フルダラビンを併用した移植前処置ごとの臍帯血移植後の生存曲線と3年後の生存率

日本の移植レジストリ (TRUMP®) データベースを用いて、骨髄系腫瘍 (急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病) に対して臍帯血移植を受けた16歳以上の患者で、フルダラビン併用移植前処置のうち最も多く用いられていた、フルダラビン／メルファラン (140 mg/m²) /低用量 TBI (FM140T)、フルダラビン／メルファラン (80 mg/m²) /低用量 TBI (FM80T)、フルダラビン／メルファラン／ブスルファン (12.8 mg/kg) (FB4M)、フルダラビン／ブスルファン (6.4 mg/kg) /低用量 TBI (FB2T)、フルダラビン／ブスルファン (12.8 mg/kg) /低用量 TBI (FB4T)、の5種類の移植前処置を受けた1395名を解析した。

用語解説

注1) アルキル化剤

DNAを障害することで細胞の増殖を阻害する抗がん剤の一群。同種移植では、フルダラビンと併用して、メルファランやブスルファンなどのアルキル化剤が多く用いられる。

注2) 造血幹細胞移植レジストリ (TRUMP®)

日本造血・免疫細胞療法学会と日本造血幹細胞移植データセンターが管理・運営する移植登録一元管理プログラム (Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP®)。日本で行われる造血幹細胞移植の情報が一元的に登録され、造血幹細胞移植の実情を正確に把握するためのデータベースとしての役割を果たしている。

利益相反

共同著者である千葉滋は、協和キリン株式会社、中外製薬株式会社、アステラス製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、エーザイ株式会社、サイアス株式会社から研究費を受けています。

掲載論文

【題名】 Comparison of fludarabine-based conditioning regimens in adult cord blood transplantation for myeloid malignancy: A retrospective, registry-based study.

(成人の骨髄系腫瘍に対する臍帯血移植における、フルダラビンを併用した移植前処置の比較：後方視的レジストリ解析)

【著者名】 栗田 尚樹、今橋 伸彦、千葉 滋、田中 正嗣、小林 光、内田 直之、栗山 拓郎、安齋 尚之、名和 由一郎、中野 伸亮、荒 隆英、鬼塚 真仁、勝岡 優奈、厚井 聡志、木村 貴文、一戸 辰夫、熱田 由子、諫田 淳也（日本造血・免疫細胞療法学会 ドナー・ソース WG）

【掲載誌】 *American Journal of Hematology*

【掲載日】 2024 年 1 月 2 日

【DOI】 10.1002/ajh.27172

問合わせ先

【研究に関すること】

栗田 尚樹（くりた なおき）

筑波大学 医学医療系血液内科 講師

URL: <https://ketsunai.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp