

急性白血病における適切な移植前処置強度の同定 —日米データベースを用いた国際共同研究—

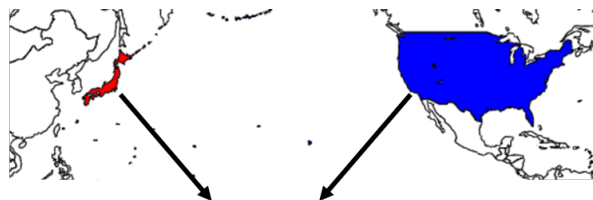
概要

急性白血病の治療において、同種移植（いわゆる骨髄移植）は、強力な移植前処置によって白血病細胞が駆逐され、根治が望める重要な治療法ですが、移植後の合併症や再発などの可能性があります。前処置の強度を高めることで、移植後再発を減少させることができるものの、合併症の危険性を増大させる可能性があるため、どの程度の前処置強度が望ましいのかは、依然として症例ごとに試行錯誤されており、国により考え方が異なる現状があります。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法科の新井康之講師（診療科長）、日本造血細胞移植データセンターの熱田由子センター長（愛知医科大学 教授）、米国ウィスコンシン医科大学の Wael Saber 教授らの国際研究グループは、日本と米国の移植データベースを統合することで、多数の同種骨髄・末梢血幹細胞移植症例を対象に移植前処置が移植後の経過に及ぼす影響を解析しました。その結果、急性骨髄性白血病（AML）においては、強化型前処置は治療成績の改善に寄与しないことが分かりました。一方で、急性リンパ芽球性白血病（ALL）においては、エトポシドを上乗せした強化型前処置が移植後再発を減少させることが明らかになりました。またこれらの結果は、日本、米国を問わず、共通して観察されることも分かりました。

本研究成果は、前処置の強度が移植後の治療成績に与える影響を明らかにし、今後の治療による適切な前処置の選択と、それに伴う治療成績の改善をもたらす可能性があります。

本研究成果は、2025 年 5 月 28 日に、英国血液学会の国際学術誌「*eJHaem*」にオンライン掲載されました。



日米データベースの統合 急性白血病における移植前処置強度に関する解析

同種骨髄・末梢血幹細胞移植における
強化型骨髄破壊的前処置

- ・ AML メリットなし
- ・ ALL エトポシド上乗せは再発抑制効果あり

1. 背景

同種造血幹細胞移植 (HSCT) ^{※1} は、急性白血病の再発を抑えつつ根治をめざす重要な治療法です。ただし、移植前に行う骨髄破壊的前処置 (MAC) ^{※2} の強度をどこまで高めるべきかについては、国や施設ごとに見解が分かれています。前処置を強化すれば再発を抑えられる一方で、治療関連死亡 (TRM) ^{※3} や臓器毒性が増える可能性があるためです。そこで我々のグループは、日本でのデータベース (日本造血・免疫細胞療学会、日本造血細胞移植データセンター) と米国でのデータベース (CIBMTR: ウィスコンシン医科大学と全米骨髄ドナープログラム/BeMatch の共同研究) という二つの大規模データベースを統合し、最適な前処置強度を検証しました。解析対象は 6,381 例 (急性骨髄性白血病 AML 2,480 例、急性リンパ芽球性白血病 ALL 3,901 例) にのぼり、従来の単一国研究を上回る多様性と規模を実現しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、2010～2018 年に初回の骨髄または末梢血幹細胞移植を受けた 18 歳以上の急性白血病患者を対象に、標準強度のシクロホスファミド・全身放射線照射 (CY/TBI)、強化型前処置のシタラビン追加 (CY/TBI + AraC)、エトポシド追加 (CY/TBI + VP16) ^{※4} の三つの前処置レジメンを比較しました。主要評価項目は全生存期間、副次評価項目として無病生存期間、再発率、TRM などを設定し、国ごとの影響も検討しています。解析においては、2 つのデータセットに含まれる変数の種類などを統一した上で、同一の方法で解析を行いました。

解析の結果、急性骨髄性白血病 (AML) では、強化型前処置はいずれも有効性を示さず、むしろ全生存期間の低下と TRM の増加が確認されました。一方、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) では、全生存期間と治療関連死亡は標準群と同等でしたが、エトポシドを追加した群で再発率が有意に低下しました。また、解析項目のいずれにおいても日米間で傾向に差はみられませんでした。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、AML では「標準である CY/TBI を超える強化前処置は利益より毒性が大きい」ことを示し、強化型 MAC レジメンの使用に否定的なエビデンスとなりました。一方、ALL では「VP16 追加が再発高リスク例の選択肢」となる可能性を示し、患者リスクに応じた個別化治療アルゴリズムの必要性を示唆しました。さらに、二つの大規模レジストリを横断統合した今回の手法は、国際的なデータ共有モデルとして他疾患への応用も期待されます。これらの取り組みにより、急性白血病治療の長期成績向上と国際的な治療標準化が一層進むと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院検査部・細胞療法科が主体となり、日本造血細胞移植データセンター、日本造血・免疫細胞療学会、日本全国の移植実施機関、CIBMTR、米国の移植実施機関との共同研究として実施されました。

<用語解説>

※1 同種造血幹細胞移植 (HSCT): 患者さん本人とは遺伝的に異なるドナー (血縁者または非血縁者) から造血幹細胞を提供してもらい、化学療法や放射線療法で骨髄機能を抑えた後に輸注する治療法です。ドナーの免疫機構が残存白血病細胞を攻撃する「移植片対白血病効果」が期待できる一方、拒絶反応や感染症などの合併

症管理が必須となります。

※2 **骨髄破壊的前処置 (MAC)**：大量の化学療法剤や全身放射線照射を組み合わせ、患者さん自身の造血細胞をほぼ完全に破壊する前処置です。これによりドナー細胞が生着しやすくなり、白血病細胞も一掃されやすくなりますが、強い毒性や臓器障害を伴うため、患者さんの年齢や全身状態によっては適用が難しいことがあります。

※3 **治療関連死亡 (TRM)**：原疾患である白血病の再発ではなく、移植や前処置そのものによる毒性、重篤な感染症、臓器不全などが原因で発生する死亡を指します。治療の有効性を議論する際に、治療介入がもたらすリスクを定量的に評価する指標として重要です。

※4 **エトポシド (VP16)**：がん細胞の DNA トポイソメラーゼ II を阻害することで DNA 複製を妨げ、細胞死を誘導する抗がん剤です。移植前処置に追加することで再発抑制効果が期待されますが、骨髄抑制や感染症リスクの増加など毒性にも注意が必要です。

<研究者のコメント>

「移植の前処置を強めるのか弱めるのかは、以前から多くの臨床家が試行錯誤しており、我々も 10 年ほど前から折に触れて様々な解析を行ってきました。今回の解析テーマである、骨髄破壊的前処置の強化は、骨髄・末梢血幹細胞移植において一部の症例において有益性があることを、以前に行った本邦データ解析で示しましたが、今回は、米国のデータも含めた大規模データベースで同様の結果を得ることができ、より強いエビデンスとして確立させることができました。また、日本と米国で、移植前処置と予後に関して同じような結果が得られたことは、今後本邦からの解析結果を全世界に発信する上で、非常に大きな意義があると考えています。」
(新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Efficacy of TBI-based Intensified Myeloablative Regimens for Acute Leukemia – An International Collaborative study (急性白血病に対する全身放射線照射を伴う強化型骨髄破壊的前処置の効果～国際共同研究の成果)

著 者：新井康之、Ruta Brazauskas、Naya He、A. Samer Al-Homsi、Saurabh Chhabra、Minoo Battiwalla、柳田正光、Amir Steinberg、Miguel Angel Diaz Perez、Sanghee Hong、諫田淳也、Asad Bashey、Haydar A. Frangoul、Sherif M. Badawy、Leo F. Verdonck、Hillard M. Lazarus、Jean A. Yared、Hasan Hashem、Akshay Sharma、Mahmoud Aljurf、Ajoy L. Dias、Muhammad Bilal Abid、Baldeep Wirk、César O. Freytes、Amer M. Zeidan、Usama Gergis、Amer Beitinjaneh、Medhat Askar、Jeffrey J. Pu、Leslie E. Lehmann、Hemalatha G. Rangarajan、William A. Wood、Shahruxh Hashmi、矢野真吾、賀古真一、小澤幸泰、土岐紀子、神田善伸、福田隆浩、片山雄太、一戸辰夫、田中淳司、豊嶋崇徳、岡本真一郎、熱田由子、Wael Saber

掲 載 誌：eJHaem DOI：10.1002/jha2.70061