

日本の造血細胞移植にとって必要性の高い薬剤であることが明らかとなった。いずれの薬剤も有効性は、文献で報告されている海外での成績と同等かそれ以上であり、有害事象は同等以下であった。GVHD 予防・治療に用いられるシクロスポリン・タクロリムスといったカルシニューリン阻害剤は、腎障害や微小血管障害といった有害事象が比較的高頻度に認められ、これらが造血細胞移植の成績を下げる誘因であるとともに、十分な GVHD 治療ができない要因ともなっている。今回の MMF 投与例では HLA 不一致移植が多くを占めることと合わせ考慮すると、MMF の免疫抑制効果は高く、一方有害事象は低く抑えられており、本剤が日本の造血細胞移植で使用できるようにする必要性は高いと考えられた。

他方、foscarnet に関しても、有効性は欧米での成績と遜色なく、特徴的とされる腎障害の頻度が低いことは特筆されるべきことであった。しかしながら foscarnet の投与量は、欧米の実際とは異なる少量投与が一部で行われており、有害事象の低さはこれに起因する可能性もある。前向き試験による有効性の検証が必要であるが、まずは本邦でも保険承認を行い、正式でない投与量による治療を見直す必要性があると言える。

E. 結論

MMF, foscarnet とも、予想以上に多くの症例で使用されていた。本調査は血縁移植に限った調査であることを考慮すると、国内での推定使用例数は約 3 倍の各 1,000 例に達することが予想され、どちらも日本の造血細胞移植にとって必要性の高い薬剤であることが明らかとなった。いずれの薬剤も有効性は、文献で報告されている海外での成績と同等かそれ以上であり、有害事象は同等以下であった。GVHD 予防・治療に用いられるシクロスポリン・タクロリムスといったカルシニューリン阻害剤は、腎障害や微小血管障害といった有害事象が比較的高頻度に認められ、これらが造血細胞移植の成績を下げる誘因であるとともに、十分な GVHD 治療ができない要因ともなっている。今回の MMF 投与例では HLA 不一致移植が多くを占めることと合わせ考慮すると、MMF の免疫抑制効果は高く、一方有害事象は低く抑えられており、本剤が日本の造血細胞移植で使用できるようにする必要性は高いと考えられた。

他方、foscarnet に関しても、有効性は欧米での成

績と遜色なく、特徴的とされる腎障害の頻度が低いことは特筆されるべきことであった。しかしながら foscarnet の投与量は、欧米の実際とは異なる少量投与が一部で行われており、有害事象の低さはこれに起因する可能性もある。前向き試験による有効性の検証が必要であるが、まずは本邦でも保険承認を行い、正式でない投与量による治療を見直す必要性があると言える。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『慢性GVHDに関する基礎的研究』

研究分担者 豊嶋 崇徳 九州大学病院/遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨

われわれの樹立した新たなマウス慢性 GVHD モデルを用いて、慢性 GVHD の病態に関する研究を行った。ドナー造血前駆細胞より分化する、レシピエント胸腺由来のドナー T 細胞によって、慢性 GVHD がおきることが示された。このドナー T 細胞はドナー応答性であり、慢性 GVHD と自己免疫疾患の類似性を考える上で興味深い。また CD8 陽性 T 細胞と慢性 GVHD の関連性も明らかになった。

A. 研究目的

慢性移植片対宿主病 (GVHD) は、移植後の長期予後と QOL に影響を及ぼすが、その病態に関して明らかでない点が多く、その予防法・治療法の開発も遅れている。その原因のひとつとして、ヒト慢性 GVHD のマウスモデルの開発が遅れていることが指摘されているが、われわれは最近、臨床的・病理学的にヒト慢性 GVHD に類似したマウスモデルの作成に成功した (Sakoda: *Blood* 2007)。本課題は、本モデルをさらに発展させ、慢性 GVHD の病態・治療に関する包括的な研究を行い、移植成績の向上に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

MHC クラス II 欠損 B6 マウスより分離した骨髓細胞から T 細胞を除去し、骨髓破壊的前処置を施した MHC 不適合の野生型 C3H レシピエントまたは MHC クラス I 欠損 C3H レシピエントに移植した。MHC クラス I 欠損マウスは胸腺における CD8 陽性細胞のポジティブセレクションが行われないため、CD8 陽性細胞が存在せず、移植後にも出現しない。移植後に生存率、クリニカルスコアを評価した。移植 6 週後に脾臓を摘出し、ドナー T 細胞を分離し、ドナーおよびレシピエント由来の樹状細胞と混合培養し、ドナー T 細胞の増殖を検討した。また、レシピエントマウスより CD4 陽性細胞を分離し、T 細胞除去野生型 B6 骨髓とともに骨髓破壊的前処置を施した C3H マウスに移植した。

<倫理面への配慮>

動物実験に関しては九州大学動物実験施設での承認を得ている。

C. 研究結果

MHC クラス II 欠損 B6 マウスをドナーとした移植後のマウスを観察したところ、野生型レシピエントは移植後 6-12 週で全てのマウスが慢性 GVHD で死亡したが、MHC クラス I 欠損レシピエントは全てのマウスが生存した。MHC クラス I 欠損レシピエントの脾臓より分離した細胞を解析したところ、CD8 陽性 T 細胞は存在しなかった。野生型 C3H レシピエント、MHC クラス I 欠損 C3H レシピエントのいずれの脾臓から分離した CD4 陽性 T 細胞とも、ドナーである B6 由来の樹状細胞に対する応答性を示した。また MHC クラス I 欠損レシピエントから分離した CD4 陽性 T 細胞を野生型 B6 の T 細胞除去骨髓とともに移植した野生型 C3H レシピエントマウスは慢性 GVHD を発症した。

D. 考察

現在までのマウスモデルを用いた研究では、慢性 GVHD ではドナー由来の T 細胞やホスト由来の B 細胞の関与が指摘されてきた。本研究では CD8 陽性細胞が存在しない MHC クラス I 欠損マウスをレシピエントに用いることによって、慢性 GVHD における CD8 陽性 T 細胞の関与を示した。CD8 陽性細胞が慢性 GVHD に関与するという報告ははじめてであり、重要な知見であると考えられる。また、MHC クラス I 欠損マウスをレシピエントから分離した CD4

陽性 T 細胞には慢性 GVHD を引き起こす能力があることも示し、慢性 GVHD の原因が CD8 陽性 T 細胞にあることを強く裏付ける結果となった。

E. 結論

ドナー造血前駆細胞より分化する、レシピエント胸腺由来のドナー CD8 陽性 T 細胞が慢性 GVHD 発症に必須であることが示された。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 移植片対宿主病に対する免疫抑制剤の効果の解析 』

研究分担者 日野 雅之 大阪市立大学大学院医学研究科/血液病態診断学 教授

研究要旨

本研究では、造血幹細胞移植後の初期治療不応性の難治性消化管急性 GVHD に対するステロイドの動脈注入療法の有用性について検討した。1人あたりの動注の施行回数は1~4回、観察期間中央値は102日であった。効果判定は、造血幹細胞移植学会のガイドラインにしたがっておこない、28日後の時点ではCR3例、PR3例、NR1例であった。また治療から効果出現までの日数の中央値は3日(1~11日)と速やかであった。問題となる合併症は認められなかった。現在4例が生存しており、死亡した3例の主な死因は感染症(サイトメガロウイルス肺炎、BKウイルス感染など)であった。

A. 研究目的

同近年、臍帯血移植に代表されるようなドナーソースの拡大や骨髄非破壊的前処置の開発などにより、造血幹細胞移植がますます盛んに行われるようになってきている。補助療法の改善などにより移植の成績は向上しているものの、移植後の合併症は移植関連死亡の最も大きな要因である。中でも移植片対宿主反応(GVHD)は最も重要な合併症の一つである。特に移植後100日以内に生じる急性GVHD(aGVHD)が患者の予後を大きく左右することが明らかになっている。症状の程度(stage)によりaGVHDの重篤度(grade)を決定するが、grade III以上の重篤なaGVHDを生じた場合の致死率は80%以上に達するとの報告もある。初期治療としては副腎皮質ステロイドの全身投与(プレドニゾンとして1~2mg/kg)が行われるのが一般的である。初期治療への反応が不十分な場合には、大量ステロイドパルス、ATG、抗TNF抗体、MMFなどの薬剤が2次治療として用いられ、様々な薬剤の有用性を検討した報告がなされているが未だ標準的治療は存在しない。またこうした薬剤の全身投与により感染症の危険が増すこととなる。そうした危険性をさけるために直接動脈内に注入することにより、消化管GVHDを治療する試みの有効性が報告されている。我々のグループでも、これまで数例の症例に対してこの治療を行い、有効であった症例を経験している。以上を背景として、今回、造血幹細胞移植後の難治性消化管急性GVHDに対するステロイドの動脈注

入療法の有用性について検討することを目的として本研究を考案した。

B. 研究方法

I. 対象患者と研究期間

・[対象患者] 移植時の年齢が18歳以上で造血器疾患に対して同種造血幹細胞移植(ドナーの種類は問わない)を受け、組織学的に証明されたstage I以上の消化管急性GVHD(急性GVHD gradeでは2以上)を発症した患者のうち、初期治療(全身のステロイド投与など)を受けているが改善しない患者(治療開始3日目以降の悪化、5日目の時点で改善がみられない場合)。GVHDの重症度は以下の基準に従う。

・[研究予定期間] 症例集積期間: 倫理委員会承認後から2012年3月31日まで、症例追跡期間: 倫理委員会承認後から2013年3月31日まで。[予定症例数]20例。

II. 試験方法

1. 試験デザイン: 非無作為化非盲検実薬外部対照比較試験。第I/II相臨床試験

2. 投与方法、投与量、投与期間

2-1 投与方法・投与量

(1) 上部消化管が主要な病変と判断された場合

カテーテル内にコアキシャルカテーテルを挿入し胃十二指腸動脈と左胃動脈を選択する。ソル・メドロール1mg/kgを生理食塩水20mlで溶解したものを10mlずつ1分間かけてそれぞれの動脈

から注入する。

- (2) 下部消化管が主要な病変と判断された場合
カテーテルにて上・下腸間膜動脈を選択し、ソル・メドロール 2mg/kg を生理食塩水 20ml で溶解し、上腸間膜動脈から 15ml、下腸間膜動脈から 5ml をそれぞれ 1 分間かけて注入する。
- (3) 上部・下部消化管ともに病変があると考えられる場合には、上記の投与をともに行うこととする。

2-2 投与期間・回数

投与日より 3 日後、5 日後に効果判定を行い、効果があると考えられる場合は再投与を考慮する。投与期間・回数は特に規定しない。

3. 検査内容

診断を確定するため aGVHD の発症部位に応じて種々の検査を行い、可能な限り病理学的検査を行う。aGVHD の重症度については、臨床研究実施計画書の 2-3 ページに記載された基準を用いて判定することとする。

4. 中止・脱落基準

- 1) 命を脅かすと判断される副作用の出現
- 2) 患者、および家族から投与中止の申し入れがあった場合
- 3) 上記以外で担当医が中止すべきと判断した場合

5. 評価項目

- 1) 主要評価項目
・ 消化管急性 GVHD の改善
- 2) 副次的評価項目
・ ステロイドの動脈注入に伴う治療関連毒性 (CTCAE ver 3.0)
・ 感染症発症率 (細菌・真菌・ウイルス)
・ 移植後 100 日、1 年の非再発死亡、全生存率
・ 移植後 100 日、1 年までの再発率

<倫理面への配慮>

1. 研究の安全性に対する配慮の方法

試験中に重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、診断および原因の追究に努める。試験担当医は予期しない重篤な有害事象が発現した場合には速やかに試験責任書に報告する。

2. 研究対象となる個人の権利の擁護方法

担当医師は、本試験の実施にあたっては倫理的な配

慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、患者本人の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

C. 研究結果

2004 年から 2008 年までの 5 年間に 147 例の同種造血幹細胞移植が施行され、129 例で急性 GVHD の評価が可能であった。GVHD 予防は、主にシクロスポリン+短期メソトレキセートを使用し、Grade II-IV の急性 GVHD は 67 例 (52%) で発症、そのうち 57 例で、初期治療としてステロイドの全身投与が施行された。初期治療への反応不良により、2 次治療を必要としたのは 17 例 (30%) (年 3~4 例) で、このうちインフォームドコンセントを得て、7 例でステロイド動注療法が実施された。移植時に非寛解の症例が 2 例、HLA 不一致の症例が 3 例含まれていた。腸管 GVHD stage 2、3、4 の症例がそれぞれ、4 例、2 例、1 例あった。GVHD に対する初期治療としては、1~2mg/kg のメチルプレドニゾロンが投与され、1 例は MMF を併用していた。1 人あたりの動注の施行回数は 1~4 回、観察期間中央値は 102 日であった。効果判定は、造血幹細胞移植学会のガイドラインにしたがっておこない、28 日後の時点では CR 3 例、PR 3 例、NR 1 例であった。また治療から効果出現までの日数の中央値は 3 日 (1~11 日) と速やかであった。1 例で、動注により一旦 GVHD が改善したあとに再燃し、再度の動注により改善した。因果関係は不明であるが、1 例でカテーテルを挿入した反体側の大腿部に壊死性筋膜炎を生じ、その後改善した以外は、問題となる合併症は認められなかった。現在 4 例が生存しており、死亡した 3 例の主な死因は感染症 (サイトメガロウイルス肺炎、BK ウイルス感染など) であった。

D. 考察

ステロイド動注療法の長所としては、比較的短期間で効果を判断できること、効果がない場合でも、

ステロイド投与量としては多くないため、全身への影響は少ないこと、熟練した医師が行えば、安全で短時間（20～30分）で実施可能で、他の薬剤と比べれば費用が安い（1回2万円程度）ことがある。短所としては、造影剤の使用や動脈穿刺が必要であること、カテーテル手技を行える医師が必要であることが上げられる。ステロイド動注が効果のある機序としては、炎症を生じている腸管ではステロイドレセプターの数の減少や親和性の低下があり、高濃度のステロイドによってそれらが解除されるというもの、また、ステロイドの作用には、遺伝子を介するものと介さないものがあるが、遺伝子を介さない経路による抗炎症作用の発現には、非常に高濃度のステロイドを必要とすることなどが考えられているが、詳細は不明である。ATG、MMF、infiximab、Etanercept、denileukin difitox などによる消化管急性 GVHD に対する 2 次治療の既報告では CR 率 20～40%程度にとどまっており、ステロイド動注療法は、報告症例数は少ないものの、有効率（40～100%）および即効性（効果発現中央値 3 日）など期待でき、今後検討していく価値がある。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主反応 (aGVHD) は、移植患者の生命予後を大きく左右する最も重要な合併症の一つであり、初期治療としては副腎皮質ステロイドの全身投与が行われる。初期治療への反応が不十分な場合には大量ステロイドパルス、ATG の他、抗 TNF 抗体、MMF などの薬剤が 2 次治療として報告されているが、こうした薬剤の全身投与により感染症の危険が増すこととなる。本研究では、造血幹細胞移植後の難治性消化管急性 GVHD に対するステロイドの動脈注入療法の有用性について検討した。1 人あたりの動注の施行回数は 1～4 回、観察期間中央値は 102 日であった。効果判定は、造血幹細胞移植学会のガイドラインにしたがっておこない、28 日後の時点では CR 3 例、PR 3 例、NR 1 例であった。また治療から効果出現までの日数の中央値は 3 日（1～11 日）と速やかであった。1 例で、動注により一旦 GVHD が改善したあとに再燃し、再度の動注により改善した。因果関係は不明であるが、1 例でカテーテルを挿入した反体側の大腿部に壊死性筋膜炎を生じ、その後改善した以外は、問題となる合併症は認められなかった。現在 4 例が生

存しており、死亡した 3 例の主な死因は感染症（サイトメガロウイルス肺炎、BK ウイルス感染など）であった。ステロイド動注療法は、報告症例数は少ないものの、有効率（40～100%）および即効性（効果発現中央値 3 日）など期待でき、今後、よくデザインされた臨床研究として検討していく価値がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対するホスカルネットの安全性と有用性に関する検討 』

研究分担者 池亀 和博 兵庫医科大学/血液内科 講師

研究要旨

同種造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対し、現在本邦では ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。海外においては、foscarnet が一般医療で使用されており、安全性・有用性が確立していることから、本邦の移植臨床現場においても foscarnet が使用されている現実がある。そこで日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、その有効性および安全性を明らかにし、本邦での保険適応拡大の公知申請を行う。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後の CMV 感染症は、最も頻度の高い日和見感染症であり、移植の予後に大きく影響する。海外においては、同種造血幹細胞移植後の CMV 感染症に対し foscarnet が一般医療で使用されており、安全性・有用性が確立している。本邦においては、現在 ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。

本邦では foscarnet は「AIDS に合併する CMV 網膜炎」が唯一の保険承認病名であり、造血細胞移植後の CMV 感染症には承認されていない。しかしながら実際には、血球減少時の CMV 感染症の治療や臨床的な ganciclovir 耐性例を中心に使用されていると考えられる。すなわち本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないためにかえって十分な有効性や安全性の情報がないままに、治療に用いられていることが想定される。

今後の造血幹細胞移植時における保険適応取得を鑑み、日本造血細胞移植学会がその有効性および安全性に関する情報を把握し、公知であることを示す必要がある。そこで本研究では、日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、造血細胞移植後 CMV 感染症に対する foscarnet の安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本邦における同種造血幹細胞移植施設、各施設に対し郵送でアンケートを行う。アンケートは2回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し foscarnet を使用した経験の有無と症例数。「使用歴有り」の症例については日本造血細胞移植学会 (JSHCT) の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細は TRUMP から抽出される。TRUMP に既に foscarnet 投与歴が記録されている例は、自動的に2回目のアンケートに含められる。

2 回目のアンケートは foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査する。以下に調査項目を示す。

- ・ 前治療について(CMV に対する ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 投与期間中の腎機能データ (UN, Cre)
- ・ あれば Pharmacokinetics のデータ
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とする。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。

<倫理面への配慮>

今回の全国調査は、「疫学研究に関する倫理指針」の第3-7-(2)-(2)；人体から採取された資料を用いない場合のうち、イ；既存資料等のみを用いる「観察研究」に位置づけられる。後方視的な調査でもあるため、研究対象者から「説明・同意文書」によるインフォームド・コンセント(IC)の取得は行わない。追加調査によって得られたデータもまた「疫学研究に関する倫理指針」に記載されている「既存資料」と解釈できるため、ICの取得は行わない。ただし研究を実施していることが一般に周知されるよう、造血細胞移植学会のホームページで本研究の実施を開示する。収集されたデータには個人情報が含まれないが、万一の場合に備えデータを保存したコンピューターや記憶媒体に対しては厳重な施錠管理を行う。

C. 研究結果

海外(CDC、ドイツ血液学・腫瘍学会)のガイドラインでは、CMV感染症に対して foscarnet は ganciclovir の代替薬として位置づけられている。本邦における実際の使用状況については、foscarnet 使用実態調査のアンケート結果を待つこととなる。しかしながら現時点で明らかな事実として、foscarnet の現行保険適応である「AIDSに合併するCMV網膜炎」に反し、AIDS診療拠点病院以外での使用実績があること、AIDS関連日和見感染症の発現率は低下している一方、foscarnet 出荷数は年々増加していることが挙げられ、保険適応外での foscarnet 使用が伺われた。

D. 考察

foscarnet は ganciclovir に見られるような骨髄抑制の副作用が少なく、CMV に対する有効性は ganciclovir と同等であることから、造血細胞移植時の CMV 感染症での使用は理にかなっている。本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないために、かえって十分な有効性や安全性の情報がないままに治療に用いられていることが想定される。むしろ学

会(日本造血細胞移植学会)が使用状況を把握したうえで安全性と有効性を評価し、必要ならば保険適応拡大の申請を行うことが健全な医療の姿であると考えられる。現時点での集計結果によれば、すでに本邦の造血細胞移植施設において foscarnet は、CMV に対する有効な治療として用いられており、問題視すべき重篤な副作用は報告されていない。

E. 結論

海外においては foscarnet の安全性と有効性は確立していると考えられ、すでに一般医療として造血細胞移植時にも用いられている。本邦においても、このような国際的情報を背景として、保険適応外での foscarnet 使用が想定されていた。今回、日本造血細胞移植学会における造血細胞移植時の foscarnet の使用実態調査により、安全性と有効性が明らかになりつつある。造血細胞移植領域における foscarnet の安全性と有効性が公知となれば、これをもとに本邦での保険適応拡大の公知申請は可能と期待され、より健全な形で移植医療が提供されれば、医療者および患者にとって益するところ大であると考えられる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査』

研究分担者 萩原 将太郎 国立国際医療センター/血液内科 医長

研究要旨

同種造血細胞移植療法は年々その数が増加している。しかし、同種移植は移植片生着後も長期に渡って合併症のマネジメントが必要であり、移植後患者の生活の質を維持するためには、人的・時間的資源を要する。造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態を調査し、現状における問題点を抽出するとともに標準的フォローアップシステムの在り方について検討するため、全国の移植施設に対して長期フォローアップに関する調査を実施する。

A. 研究目的

近年、移植技術の向上と患者ニーズの増加により、同種造血細胞移植療法は、年々その数が増加し、現在では、骨髓移植推進財団を介した非血縁同種骨髓移植だけでも年間 1000 例に迫る勢いである。しかし、同種移植は移植片生着後も長期に渡って合併症のマネジメントが必要であり、移植後患者の生活の質を維持するためには、患者と共に医療スタッフの相当の努力を要する。これまで、移植数、生存数などの調査は行なわれてきたが、慢性 GVHD や晩期障害などに対する長期フォローアップシステムの実態は不明である。昨年度、全国調査に先立って予備調査を実施した。その結果を踏まえて半構成的調査票を作成し、造血幹細胞移植患者の長期フォローアップにおける構造的課題、診療プロセスの問題について実態を調査する。

また、これからのフォローアップシステムの在り方について考察する。

B. 研究方法

全国の移植施設に対して質問紙を用いた郵送による調査を施行した。

① 研究対象

骨髓移植推進財団認定移植施設 194 施設における移植担当医師と看護師

② 方法

半構成的質問紙を用いた郵送による調査（別紙）

<倫理面への配慮>

疫学研究に関する倫理指針に則り調査を実施する。個人情報保護等に配慮し、報告内容において個別の施設名は非公開とする。研究結果の公表の際に

は、患者情報および施設が特定されないことがないように、情報は厳重に管理する。

C. 研究結果

194 施設中回答 100 施設（看護師からの回答は 71 施設）、回答のあった施設の移植用ベッド数平均 7.5 床、常勤医師 4.7 名、レジデント 1.6 名、非血縁移植 5.3 例/年、血縁移植 4.6 例/年、長期フォローアップ患者 50 名未満 50%、50-99 名 27.6%、100-300 未満 22.6%。診療時間平均 15.0 分、医師以外の診療への関与：あり 46%、なし 54%。移植外来あり 5%、なし 95%。慢性 GVHD 診断基準：NIH 基準使用施設 11%、発症時期を問わない慢性 GVHD 所見 64%、100 日以降の GVHD 所見 23%。慢性 GVHD 重症度分類：NIH 基準 5%、Limited or extensive 93%。

晩期合併症スクリーニング頻度：婦人科、消化器、乳がんなど定期的検査実施施設 10% 以下、心機能・呼吸機能など臓器機能についての定期検査実施施設 50% 未満であった。

自由記述による各施設の意見としては、構造的課題：一施設のみでのフォローアップには限界がある・国全体でフォローアップする体制を望む、医師不足・移植外来どころか内科全体が少ない、専従ナースがいない・GVHD を診断できる病理医がいない、時間がない・丁寧に診たいが実情は厳しい、多忙な血液一般診療の中で移植患者も診ている、移植専従看護師や専門看護師が診療に携われるように望む。診療プロセス：多職種のサポートが必要・他診療各科との連携が必要、医師以外の職種への教育育成が必要、NIH 基準は煩雑で実施困難、簡便かつ再現性のある日本

のガイドラインが必要。移植外来について：診断基準、ケアの統一を図り一人あたりの診療時間を増やすことが可能になる・患者のQOL向上につながる、しかし人材確保が困難であり、実現は難しい等。移植に関する専門外来について、診療報酬がついた場合に専門外来設置希望 53%、希望せず 9%、どちらともいえない 38%。

D. 考察

我が国における造血幹細胞移植後の長期フォローは多忙な血液内科一般診療の合間に行われることが多く、十分な時間をかけて個々の患者に対して必要十分な診療を提供できているとは言えない状況である。原因としては、移植がさまざまな規模の医療機関で分散して行われており、病院間の連携が乏しい。医師・看護師・その他の関連職種の人材不足、特に専門的技術を持つ看護師が不足しており移植患者のケアに専従できないことが挙げられる。診療プロセスでは、ガイドラインや診断基準などの整備が望まれる。移植後長期フォローアップ専門外来を設置している施設はまだ少数であるが、診療の質の向上に寄与する可能性があり、利点が多いと思われる。診療報酬がついた場合には過半数の施設が移植外来を設置希望している。しかし、もしも診療報酬がついたとしても人材が不足しており、コストの点からも現時点では設置困難との意見もあった。

E. 結論

全国の移植施設に対して質問紙を用いた郵送による調査を行った。

造血幹細胞移植は年々実施数が増加し、ミニ移植の普及により適応年齢も高齢化しており、移植による晩期合併症のマネジメントはこれまで以上に重要な課題である。しかし、我が国の現状における移植施設の実態は慢性的な医師や関連職種の人員不足により医師は多忙となり十分な診療時間が取れず、患者のニーズに必ずしも応えられない状況である。

医師以外の専門性を有する職種、特に看護師の育成と専従で勤務できる体制づくりが喫緊の課題と思われる。こうした専門性の高い看護師が診療に参画することに対して診療報酬を付与し、移植後フォローアップ外来を設置することで効率よく質の高い医療の提供が可能になるとと思われる。今後、実際に専門外来の有用性について検討する必要がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 骨髄破壊的前処置を用いた同種移植時の低用量 ATG を組み合わせた GVHD 予防法の検討 』

研究分担者 畑中 一生 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院/内科 医長

研究要旨

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F、ゼットプリン®) は移植の治療薬としては認可されていない。一方、海外では3種類のATGが、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHDや治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。日本でも、HLA一致血縁ドナーが見つからない患者を対象に行われる代替ドナーからの同種移植では、GVHDのリスクが非常に高く、この合併症の克服により移植治療の生存率は向上し、治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。この班研究にて、現状での使用状況を全国調査し、結果の解析により治療プロトコルを作成し、前向き臨床試験を実施する。

A. 研究目的

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F、ゼットプリン®) は、日本では、重症・中等症の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法としてのみ保険認可されている。一方、海外では3種類のATGが、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHDや治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法ではあるが、一方では治療関連合併症による移植関連死亡も多いことが問題となる。特に、HLA一致血縁ドナーが見つからない患者を対象に行われる骨髄バンクや臍帯血バンクドナーあるいはHLA不一致血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種移植では、GVHDや感染症のリスクが非常に高く、これらの合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、引いては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。

海外では、GVHDの予防・治療薬としてATG-Fが標準治療薬として広く用いられており、安全性・有効性等に係るエビデンスが蓄積されている。しかし我が国では、これらの薬剤の移植分野における保険適応はなく、稀少疾患領域であるなどの理由で企業治験による適応拡大も行われる見込みはない。抗がん剤を始めとする薬剤承認においては、標準的治療薬の根拠を海外データに頼ることも多いが、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差が大きい

ことが広く知られており、これらの薬剤の適切な使用に関しては我が国独自のエビデンスが必要とされている。

そこで本研究の目的は、ATG-Fの我が国での効能追加に直結する厳正な臨床研究を行い、日本人におけるエビデンスの確立に資する。さらに、当該企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究成果と共に、国内での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、2課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を得るための申請データ作成を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。

ATG-Fが我が国においても適応が拡大されGVHDに関連する治療関連合併症を減少させることが可能となれば、同種造血幹細胞移植後の生存率が向上し、ひいては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大し、国民の難治性がんに対する有効な標準治療法の開発につながる。またこの研究を通じて、移植領域で必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

まず、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F、ゼットプリン®) の国内での使用実績の調査を行い、全国調査のプロトコル原案を作成す

る。日本造血細胞移植学会と骨髄移植推進財団の担当部署において、解析内容やデータ収集の具体的な方法、倫理面での配慮などについての慎重な審査が行われ、許可が得られ次第、最終的な修正を加えた調査票を各施設に送付し、回収できた症例についての解析を行う予定である。研究班会議や学会等での公表の後、得られた結果から投与量や投与時期などを検討し、可能な限り早急に、同種移植の前処置としての治療プロトコルの前向き臨床試験を開始する予定である。以下に全国調査の方法についての概略を示す。

(対象) 2001年4月から2006年12月の移植実施例(5年8カ月間)

- 1) 疾患: 全ての血液疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群および再生不良性貧血)および先天性疾患や固形がんなど。
- 2) 移植種類: 全ての移植(骨髄、末梢血、骨髄+末梢血)
- 3) ドナー種類: 全てのドナー(同種、一卵性同胞、同胞、異父・異母同胞およびその他)
- 4) 移植回数: 全て

[方法] 日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団が所有する全国移植患者のデータベースを基に、ATG/ALGが移植前処置として使用された症例を抽出して、当該症例についての個人別の二次調査票を作成して、以下の情報を追加調査する。

[追加情報]

- 1) 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンの一日当たりの投与量、投与期間、投与時期(移植前〇日～〇日)
- 2) 移植前処置薬として併用した薬剤名とその一日当たりの投与量、投与期間、投与時期(移植前〇日～〇日)、ならびに放射線照射の併用の場合には一日当たりの照射量、照射期間、照射時期(移植前〇日～〇日)

[解析方法]

二次調査により入手したデータならびに既に学会のデータベースに入力されているデータを併せて、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いた移植の患者背景、ならびに投与状況(1日当たりの投与量、投与期間、総投与量ならびに併用薬剤)を明らかにする。なお、同種移植全体のデータも参考として併記する。また、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グ

ロブリンの1日当たりの投与量、投与期間、総投与量ならびに併用薬剤を解析因子として、原疾患別に、有効性(生着、生存性および抗腫瘍効果)と安全性(急性および慢性GVHD)を解析する。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459号)にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。全国調査では匿名性を高めた形でのデータ収集を行う。また、治療に関する臨床試験では説明同意文書を二部作製して対象患者本人に渡したうえで、内容を極力分かり易い言葉で説明し文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守することも説明する。既に実施されている臨床試験(RIST 0303、0305、0501試験)と同様に、今後計画される臨床試験においても、綿密な治療計画に基づいてICH-GCPの精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得た後に行うこととする。

C. 研究結果

ATG-Fの2001年4月の発売から2006年12月までの時期においての、移植前処置としてのATG全体(3種類)の使用症例数は581例であり、509症例分の調査票が回収できた。その内、ATG-Fを使用した症例は177例であり、更にその内の成人例は146例であった。次に成人例について検討した。対象疾患については、再生不良性貧血42例、悪性リンパ腫29例、急性骨髄性白血病23例、骨髄異形成症候群18例、急性リンパ性白血病8例、慢性骨髄性白血病8例、成人T細胞性白血病・リンパ腫5例、形質細胞性腫瘍4例、骨髄増殖性疾患4例、その他5例であった。次にATG-Fと併用した移植前処置レジメンの種類は、①Flu/2-CdA+Bu±Tl(N=78)(TlはAra-C、IDR、TSP、BCNU、CY、CBDCA、MIT、TBI)②Flu+CY±T2(N=18)(T2はm-PSL、TBI)、③CYのみ(N=15)、④CY+TBI/Tli(N=14)、

⑤Flu+TBI (N=5)、⑥Flu+MEL±TBI (N=6)、⑦Flu+ Γ 3 (N=5)、(Γ 3はAra-C、TSP、MIT、TBI)、⑧Bu+CY (N=1)、⑨Fluのみ (N=1)、⑩m-PSLのみ (N=2)であった。再生不良性貧血では②、③、④が多かったが、悪性リンパ腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群などでは、7、8割以上が①の前処置で行われていた。ATG-Fの投与量について解析した。期間の中央である2004年1月以前と2月以降の平均投与量は、各々16.4と14.1mg/kgであった(p=0.2791)。非血縁者間と血縁者間移植では、各々が18.7と13.5mg/kgであった(p=0.0194)。疾患別では、再生不良性貧血、悪性リンパ腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群で、各々が24.5、11.2、8.1、17.8mg/kg(p<0.0001)であった。

D. 考察

海外では3種類のATGが、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHDや治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。Zanderらは寛解期あるいは慢性期の白血病に対するHLA一致血縁者間移植で、ATG投与群の方が、非投与群に比して再発率を上昇させることなく、GVHDの発症率を有意に低下させたことを報告している。また、非血縁者間移植を含めた検討では、ATG投与群で、より速やかな白血球の生着を認め、急性GVHDの発症率と治療関連死の率を低下させ、全生存率にびてもより良好な傾向を認めたと報告している。FinkeらはHLA不一致を含む非血縁者間移植での検討において、1抗原不一致の非血縁者間移植はATG投与によりHLA一致移植と遜色ないことを報告している。Bacigalupoらは、HLA一致の非血縁者間移植でのランダム化比較試験で、重症GVHDの頻度は減少するが、感染症の発症率は増加し、全生存率には差が無かったことと、広範な慢性GVHDの発症率が低下し、慢性の肺合併症や晩期の治療関連死を減少し、生活の質を改善することを報告している。今回の調査では、前処置レジメンについては、良性疾患である再生不良性貧血では、フルダラビン、シクロフォスファミド、放射線全身照射など免疫抑制を目的としたものが中心であった。他の血液悪性腫瘍に対するレジメンでは、ベースにフルダラビンもしくはクラドリピンにブスルファンを加えたものが最も頻用されていた。ATG-Fの投与量は、海外での20~120mg/kgに比していずれも低

容量であった。移植時期では、前半と後半で明らかな投与量の変化は認めなかった。しかし、疾患別の再発率を考慮した投与量の差が統計学的に有意に異なっており、また、非血縁者間移植では血縁者間移植に比して投与量が有意に多かった。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の合併症の中では、GVHDは特に重要である。HLA一致血縁ドナーが見つからない患者を対象に行われる代替ドナーからの同種移植が最近急増しているが、これらでは特にGVHDの頻度・重症度が高くなり大きな問題となる。欧米人においては、日本人と比較してGVHDの頻度・重症度が高いため、GVHDの予防・治療法の確立は重要な意味を持ち、その対策には力が注がれてきた。その結果、ATGは標準治療として確立し、その安全性と有用性に関するエビデンスも豊富であるが、GVHDなどの同種免疫反応や薬物代謝のパターンは人種により大きく異なることが知られており、海外の臨床試験結果をそのまま当てはめるのは困難である。今回の我々の研究により、国内でも移植前処置において年間約100例前後のATGが使用されており、その内の約3分の1をATG-Fが占めており、主に成人に用いられ、本邦においては欧米と比較して低用量のATG-Fが使用されていることが分かった。また、その投与量や併用の前処置レジメンは対象疾患の特性により大きく異なっていることが分かった。本研究はATG-Fの我が国における安全性・有効性に関する貴重なエビデンスを収集する独創的なものである。国内におけるこれらの薬剤の使用経験が蓄積されつつあるにもかかわらず、稀少疾患領域であるなどの理由で企業治験による適応拡大が行われる見込みはない。しかし、今回の使用実績の調査でも、ATGの使用は保険適応外である同種移植でのGVHD予防に対しても相当数が用いられている。今後は、効果と安全性の解析を加えて、その後、多施設共同の前向き臨床試験により、ATGによる至適な治療方法を示すことは、移植医療において非常に重要であると考えられる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』

研究分担者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院/臨床試験データ管理学 特任准教授

研究要旨

造血器幹細胞移植データを解析する際には、一般に競合イベントが存在する。関心のあるイベントの発生割合の推定において、競合イベントを（情報のない）打ち切りとして取り扱ってKaplan-Meier推定量を求め、その値を1から引いた推定量(1-KM)を用いることは不適切であること（そもそも推定している量が異なる）を理論的に整理した。もちろん、関心のあるイベントと競合イベントの発生時間や発生数との関係にも依存するが、これらが無視できないような状況においては、解析の目的をよく検討したうえで、通常はCumulative Incidenceにて関心のあるイベントの発生割合を推定し、治療グループ間の比較にはGrayの検定を用いる必要がある。一方、汎用的なソフトウェアは必須であり、RとS-PLUSのLibrary以外に、例えばSASのマクロなどにて提供される必要がある。

A. 研究目的

造血器幹細胞移植の予後を評価する項目（エンドポイント）としては、生着までの日数、急性及び慢性GVHDの頻度・発症までの日数・重症度の分布等、全生存期間、無再発期間等が挙げられる。しかしながら、これらのイベントは互いに独立ではなく、例えば、慢性GVHD発症までの時間をグループ間で比較したい場合、慢性GVHDを発症せずに死亡する患者や白血病の再発を起こす患者が存在し、関心のあるエンドポイントが得られない状況が存在する。このように、移植データを取り扱う際にはいわゆる競合リスク（competing risks）の問題が生じ、解析が厄介となる。現在、移植関係の臨床論文で、競合リスク存在下でのある特定のイベントの発生状況を示すのに最もよく用いられているのがCumulative Incidence (CI) 推定量を用いたアプローチであり、一方で、競合イベントが起こった場合に、それを（情報のない）打ち切りとして取り扱ってKaplan-Meier推定量 (KM推定量) を求め、その値を1から引いた推定量 (1-KM) を用いることは不適切であることが多くの論文で指摘されている（例えば、Gaynorら (1993)、Pepeら (1993)、Gooleyら (1999, 2001)、Kleinら (2001) など）。本年度は、造血器幹細胞移植のデータにおける競合リスクについて整理し、さらに、競合リスク存在下でのKaplan-Meier曲線とCumulative Incidence曲線を区別する理由や意義などについて整理、レビューした。同研究班により実施されている臨床試験のデータ解

析などに今後考慮したい。

B. 研究方法

造血器幹細胞移植の予後を評価する項目（エンドポイント）としては、生着までの日数、急性及び慢性GVHDの頻度・発症までの日数・重症度の分布等、全生存期間、無再発期間等が挙げられる。しかしながら、これらのイベントは互いに独立ではなく、例えば、慢性GVHD発症までの時間をグループ間で比較したい場合、慢性GVHDを発症せずに死亡する患者や白血病の再発を起こす患者が存在し、関心のあるエンドポイントが得られない状況が存在する。このように、移植データを取り扱う際にはいわゆる競合リスク（competing risks）の問題が生じ、解析が厄介となる。現在、移植関係の臨床論文で、競合リスク存在下でのある特定のイベントの発生状況を示すのに最もよく用いられているのがCumulative Incidence (CI) 推定量を用いたアプローチであり、一方で、競合イベントが起こった場合に、それを（情報のない）打ち切りとして取り扱ってKaplan-Meier推定量 (KM推定量) を求め、その値を1から引いた推定量 (1-KM) を用いることは不適切であることが多くの論文で指摘されている（例えば、Gaynorら (1993)、Pepeら (1993)、Gooleyら (1999, 2001)、Kleinら (2001) など）。本年度は、造血器幹細胞移植のデータにおける競合リスクについて整理し、さらに、競合リスク存在下

での Kaplan-Meier 曲線と Cumulative Incidence 曲線を区別する理由や意義などについて整理、レビューした。同研究班により実施されている臨床試験のデータ解析などに今後考慮したい。すると、各群で 27 人が必要となる。

<倫理面への配慮>

該当なし

C. 研究結果

G-1. 競合リスク

競合リスクの定義としては、

Any failure process in which there is more than one distinct cause or type of failure. (Prentice ら, 1978)

Two or more events where occurrence of one of the events precludes occurrence of any other of the events.

(Klein ら, 2001)

An event that removes a subject from being at risk for the outcome under investigation. (Dictionary of Epidemiology)

などがある。医学研究では、今回の移植データ、がんの再発と死亡、動脈硬化性疾患の心臓血管系と脳血管系のイベント、など多数の例が挙げられる。

競合リスクの問題を定式化するのに、潜在生存時間 (latent failure times) の概念を導入すると見通しがよくなる。すなわち、患者毎に競合リスク分だけ潜在的な生存時間が存在し、その最小値が最初に観察される、という考え方をとる。

Notation (Tsiatis, 1999)

k 個のリスク: D_1, \dots, D_k

T_i : D_i が単独に作用した場合の潜在生存時間、

$i = 1, \dots, k$

潜在生存時間の同時生存関数:

$$H^C(t_1, \dots, t_k) = \Pr(T_1 > t_1, \dots, T_k > t_k), \quad C = \{1, \dots, k\}$$

実際に観察される生存時間: $X = \min(T_1, \dots, T_k)$,

$X = T_i$ なら $\Delta = i$

競合リスクを議論する際には、以下の 3 つの確率を考える場合が多い。死亡に関するリスクを競合リスクとしているが、競合するイベントと考えても同様である。

- crude probability 全てのリスクの存在下で特定のリスクで死亡する確率

- net probability 特定のリスクのみの存在下で死亡する確率

- partial crude probability 複数のリスクを除いた場合に特定のリスクで死亡する確率

G-1-1. Crude Probability (Crude Cumulative Incidence, Subdistribution Function)

X と Δ の分布は、

subdistribution function

$$F_i^C(x) = \Pr(X \leq x, \Delta = i)$$

で表すことが出来る。2 章で述べた CI は、この関数を指している。 $dF_i^C(x)/dx = f_i^C(x)$ は subdensity function と呼ばれる。いずれかのリスクで死亡する確率 (分布関数 distribution function) は

$$\Pr(X \leq x) = F^C(x) = \sum_{i=1}^k F_i^C(x), \text{ 生存関数 overall}$$

survival function は $\Pr(X > x) = S^C(x) = 1 - F^C(x)$ となる。

あるいは、 X と Δ の分布は、

cause-specific hazard function

$$\lambda_i^c = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Pr(x \leq X < x + \Delta x, \Delta = i | X \geq x)}{\Delta x}$$

でも表現可能である。 $S_{CS,i}^c(x) = \exp\left[-\int_0^x \lambda_i^c(u) du\right]$ は、cause-specific survival function と呼ばれる (後述するが、関心のあるイベント以外のイベントを打ちきりとして計算される KM 推定量は、この cause-specific survival function の推定量となっている)。以上の式より、以下が導出される。

$$\lambda_i^c(x) = \frac{dF_i^c(x)}{dx} / S^c(x) = f_i^c(x) / S^c(x),$$

$$\lambda^c(x) = \sum_{i=1}^k \lambda_i^c(x) = \frac{dF^c(x)}{dx} / S^c(x),$$

$$S^c(x) = \exp[-\Lambda^c(x)], \quad \Lambda^c(x) = \int_0^x \lambda^c(u) du,$$

$$F_i^c(x) = \int_0^x S^c(u) \lambda_i^c(u) du = \int_0^x \exp[-\Lambda^c(u)] \lambda_i^c(u) du$$

以上の式から、subdistribution function と cause-specific hazard function とが数学的に一対一に対応することがわかる。また、データから推定可能な関数である。

潜在時間の同時分布との対応は、以下の通りである。 $S^c(x) = H^c(x, \dots, x)$ であることから、

$$\frac{dF_i^c(x)}{dx} = \left. \frac{\partial H^c(t_1, \dots, t_k)}{\partial t_i} \right|_{t_1 = \dots = t_k = x},$$

$$\lambda_i^c(x) = \frac{\left. \frac{\partial H^c(t_1, \dots, t_k)}{\partial t_i} \right|_{t_1 = \dots = t_k = x}}{H^c(x, \dots, x)}$$

G-1-2. Net (Marginal) Probability

集団が関心のある特定のリスクだけに曝されているとした場合に観察されたであろう確率であり、仮想的な量である。

X と Δ の分布は、

net survival function

$$S_i^j(x) = \Pr(T_i > x) = H^c(t_1, \dots, t_k) \Big|_{t_i = x, t_j = 0, j \neq i}$$

で表現可能である。同様に、

net hazard function

$$\lambda_i^j = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Pr(x \leq T_i < x + \Delta x, \Delta = i | T_i \geq x)}{\Delta x}$$

でも可能である。これらの関係は、

$$\lambda_i^j(x) = -\frac{dS_i^j(x)}{dx} / S_i^j(x),$$

$$S_i^j(x) = \exp[-\Lambda_i^j(x)], \quad \Lambda_i^j(x) = \int_0^x \lambda_i^j(u) du$$

であり、数学的には一対一に対応している。

これらの関数は、データから直接は推定不可能である。ただし、潜在生存時間が独立の場合には、

$$H^c(t_1, \dots, t_k) = \prod_{i=1}^k S_i^j(t_i)$$

$$\lambda_i^c(x) = \lambda_i^j(x)$$

が成立することから、関心のある特定のリスクでの死亡以外は、その時点で全て (情報のない) 打ち切りとみなして net survival function の推定を行う。

G-1-3. 識別不能性 (lack of identifiability)

Net probability の推定に関心がある場合を考える。

$H^c(t_1, \dots, t_k)$ から、例えば $S_i^c(x)$ は導出可能だが、逆は成り立たない。すなわち、crude probabilityからnet probabilityは推定不能である。これは識別不能性の問題と呼ばれる。観察されたデータからnet probabilityを推定するためには、更なる仮定が必要となる。1つは潜在生存時間が独立という仮定であるが、これが真であるかどうかは検証することは不可能である。もう1つは直接にはnet survival probabilityは推定不能であるが、boundaryを用いてある範囲に入るということを示す方法である (Peterson, 1976)。関心のあるリスク D_i 以外のリスクで死亡した患者の、観察されなかったリスク D_i による死亡時点は、「 D_i 以外のリスクで死亡した時点の直後」と、「リスク D_i による死亡は起きない、すなわち観察終了時点 (打ち切り)」の間である。前者の状況は、時点 x で D_i 以外のリスクで死亡した患者のnet survival functionは $S_i^c(x) = \Pr(X > x) = S^c(x)$ となることを意味し、後者の状況は、 $\Pr(T_i \leq x) = 1 - S_i^c(x)$ が $F_i^c(x) = \Pr(X \leq x, \Delta = i)$ に等しいことを意味する。よって、 $S^c(x) \leq S_i^c(x) \leq 1 - F_i^c(x)$ が成り立つ。その他、Petersonのboundより狭いboundの提案 (Sludら (1983) など多数) や net survival probabilityの推定にイベント発生までの履歴を考慮した方法 (Robinsら, 2000) 等が提案され

ており議論も多いが、ここでは省略する。

G-2. Kaplan-Meier vs. Cumulative Incidence curve

競合リスク (イベント) 存在下でのCIと1-KMの違いについて説明する (Gooleyら, 1999, 2001)。ここでは、イベントとして、関心のあるイベントと単一の競合イベントの2つのみ起こる場合 (G-1のNotationで、 $k=2$ の場合) について考える。

Notation

$t_{(j)}$: 患者 j にイベントが起こるまでの時間、

$$t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(n)}$$

(関心のあるイベント、競合イベント、打ち切りのいずれか一番早いもの)

n : 全患者数、 e_j : 時間 $t_{(j)}$ で関心のあるイベントが起こる患者数

r_j : 時間 $t_{(j)}$ で競合イベントが起こる患者数、 c_j : 時間 $t_{(j)}$ で打ち切りを受ける患者数

n_j : 時間 $t_{(j)}$ 以降 at risk である患者数、

$$n_j = n - \sum_{r=1}^j (e_r + r_r + c_r), \quad n_0 = n$$

関心のあるイベントが起こらない確率のKM推定量 (KM_1) は、競合イベントが起こった場合には (情報のない) 打ち切りとして取り扱おうと、以下のようになる。

$$KM_1(t) = \prod_{j=1}^s \left(1 - \frac{e_j}{n_{j-1}} \right)$$

ただし、 s は $t_{(j)} < t$ を満たす j のうちの最大の整数で、 e_j/n_{j-1} は時間 $t_{(j)}$ における関心のあるイベント

のハザード推定量、すなわち、cause-specific hazard $\lambda_1^c(t_{(j)})$ の推定量となる。 $KM_1(t)$ は、cause-specific survival function $S_{CS1}^c(t)$ の推定量となっており、競合イベントが起こるハザードに依存しない。

同様に、競合イベントが起こらない確率の KM 推定量 (KM_2) は、関心のあるイベントが起こった場合には (情報のない) 打ち切りとして取り扱くと、以下ようになる。

$$KM_2(t) = \prod_{j=1}^s \left(1 - \frac{r_j}{n_{j-1}}\right)$$

前提や解釈等は KM_1 と同様である。どちらのイベントも起こらない確率の KM 推定量 (KM_{12}) は $KM_{12}(t) = KM_1(t)KM_2(t)$ で得られ、Cumulative Incidence (subdistribution function) 推定量は以下のようになる (Kalbfleisch ら, 2002)。

$$CI(t) = \sum_{j=1}^s \frac{e_j}{n_{j-1}} KM_{12}(t_{(j)})$$

$KM_{12}(t_{(j)})$ は overall survival function $S^c(t_{(j)})$ の推定量となっており、CI が両イベントのハザードの推定値に依存していることがわかる。(情報のない) 打ち切りが存在しない場合には、CI は関心のあるイベントを起こした患者数の全患者数に対する割合に一致する。

以上、CI と 1-KM の違いは、単純には、後者が関心のあるイベントのハザードのみの関数であるのに対して、前者が 2 つのイベント両方のハザードの関数となっている点である。このため、1-KM は、競合イベントの存在下で関心のあるイベントが起こる

確率と解釈が出来なくなる。

Gooley ら (1999, 2001) は、1-KM と CI のいずれも、関心のあるイベントが起こった時間に推定量が増加すべきであることから、これらの推定量が統一的に以下のように表されることを示している。

$$J(t) = \sum_{j=1}^s J(t_{(j)}) e_j$$

ただし、 s は $t_{(j)} \leq t$ を満たす j のうちの最大の整数である。 $J(t_{(j)})$ は時間 $t_{(j)}$ における推定量の jump を表し、CI と 1-KM とで値は異なる。

仮に全ての患者が関心のあるイベントを生じ完全にフォローアップされていれば、関心のあるイベントを起こす確率の推定値は、イベントが起こるたびに $1/n$ 増加する。すなわち、全ての $t_{(j)}$ について、

$J_{CI}(t_{(j)}) = 1/n$ である。実際には患者には (情報のない) 打ち切りが生じるが、CI の導出においては、これらの患者についても、打ち切りを受けた後も関心のあるイベントに関して at risk にあり、関心のあるイベントが起きる確率の推定に寄与すると考える。よって、

$$\begin{aligned} J_{CI}(t_{(j)}) &= J_{CI}(t_{(j-1)}) + J_{CI}(t_{(j-1)}) \left(\frac{c_j}{n_j}\right) \\ &= J_{CI}(t_{(j-1)}) \left(1 + \frac{c_j}{n_j}\right) \end{aligned}$$

となる。ただし、 $j = 2, \dots, n$ 、 $J_{CI}(t_{(1)}) = 1/n$ 。競合イベントが起こった場合には、その後関心のあるイベントを起こすのは不可能であることから、競合イベントが生じた患者については関心のあるイベント

が起きる確率の推定への寄与はない。

一方、1-KM の場合には、競合イベントを起こした場合も打ち切りとして扱われるので、

$$J_{KM}(t_{(j)}) = J_{KM}(t_{(j-1)}) + J_{KM}(t_{(j-1)}) \left(\frac{c_j + r_j}{n_j} \right) \\ = J_{KM}(t_{(j-1)}) \left(1 + \frac{c_j}{n_j} + \frac{r_j}{n_j} \right)$$

となる。1-KM では、競合イベントが起こった場合でもその後関心のあるイベントを起こすことが可能であることを仮定しており、不適切である。

以上、CI と 1-KM の違いは競合イベントの取り扱いであり、常に $1-KM \geq CI$ で、関心のあるイベントより先に競合イベントが多く起きるほど、その差は大きくなる。

CI を推定し、例えば治療群間での比較を行う場合を考える。群間で生存時間分布が等しいかどうかの検討に通常用いられる log-rank 検定は、cause-specific hazard function に基づいた検定であり、一方 CI は cause-specific hazard function の単純な関数とはならないため、log-rank 検定を適用するのは不適切である。Gray (1988) や Pepe (1991) らが CI の群間比較に関する検定を提案しているが、ここでは、Gray (1988) の方法を説明する。この検定は、関心のあるイベントに対する subdistribution hazard function の重み付き平均の治療群間での比較に基づいている。

G-3. Cumulative Incidence curve の比較

Gray (1988) は、例えば治療群間で Cumulative

Incidence、すなわち、subdistribution function が等しいかどうかの検定を提案している。帰無仮説は、関心のある競合リスク (競合イベント) D_i に関して、

$$H_0: {}^g F_i^c = F_i^0, g = 1, \dots, G$$

であり、 ${}^g F_i^c$ は群 g における subdistribution

function、 F_i^0 は特定化されない subdistribution

function である。先に述べたように、subdistribution

function と cause-specific hazard function は対応する

ので、上の帰無仮説は cause-specific hazard

function が等しいという帰無仮説と一見同値と考え

てしまうが、各群での overall survival function

(${}^g S^c$ とする) は異なるため、同値とはならない。

ここで、時間 x における subdistribution hazard function を以下のように定義する。

$${}^g f_i^c(x) / {}^g S_i^c(x) = {}^g f_i^c(x) / (1 - {}^g F_i^c(x))$$

この関数は、cause-specific hazard function とは異なる

点に注意する必要がある (各群での overall

survival function ${}^g S^c(x)$ が全ての等しければ、両

者は等しい)。Gray (1988) の方法では、この

subdistribution hazard function の重み付き平均が

群間で等しいかどうかの検定を行っている。

具体的に $G = 2$ (群 A, B) の場合について説明す

る。時間 $t_{(j)}$ で群 A の 1 人の患者が関心のあるイベン

ト D_i を起こしたとし、その直前で各群にて at risk

にあった患者数をそれぞれ ${}^A n_{j-1}$, ${}^B n_{j-1}$ とする。競合

リスクが存在しない場合、帰無仮説 (群間で生存時

間分布が等しい)のもとでのイベント発生に関するハザード推定量は $1/({}^A n_{j-1} + {}^B n_{j-1})$ であり、群間での生存関数の違いを検討する検定では、例えば群 A の時間 $t_{(j)}$ でのスコアは $w_j [1 - {}^A n_{j-1} / ({}^A n_{j-1} + {}^B n_{j-1})]$ (w_j は重み) となる。これを競合リスクが存在する場合に拡張し、 ${}^A n_{j-1}$ を ${}^A n_{j-1} \frac{{}^A \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})}{{}^A \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})}$ で置き換える (群

B についても同様)。帰無仮説のもとでの

subdistribution hazard の推定量は

$$1 / \left[{}^A n_{j-1} \frac{{}^A \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})}{{}^A \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})} + {}^B n_{j-1} \frac{{}^B \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})}{{}^B \hat{S}_i^c(t_{(j-1)})} \right]$$

となり、競合リスクが存在しない場合と同様に、関心のあるイベント D_i が起こった全ての時点でのスコアを算出し、それらを足しあわせた統計量とその分散から検定統計量が構成される。

Fine and Gray (1999) では、cause-specific hazard function でなく subdistribution hazard function に対して比例ハザードモデルを用いたモデル化を行い、Cumulative Incidence に対する共変量の影響を評価できる方法を提案している。以上については、S-PLUS あるいは R での Library が提供されている (<http://biowww.dfci.harvard.edu/~gray/> から入手可能)。

D. 考察

一般的には、競合イベントが存在する場合に、それを (情報のない) 打ち切りとして取り扱って Kaplan-Meier 推定量 (KM 推定量) を求め、その値を 1 から引いた推定量 (1-KM) を用いることは不適切であると言われている。もちろん、関心のあるイベントと競合イベントの発生時間や発生数との関係にも依存するが、競合イベントが無視できないような状況においては、解析の目的にもよるが、通常は上述したような Cumulative Incidence にて関心のあるイベントの発生割合を推定し、治療グループ間の比較には Gray の検定を用いる必要がある。実際に、MDS 患者に対する臍帯血移植のデータ解析においては、1-KM と CI との差は顕著であった。一方、汎用的なソフトウェアは必須であり、R と S-PLUS の Library 以外に、例えば SAS のマクロなどにて提供される必要がある。

E. 結論

造血管幹細胞移植データにおける競合リスクについてまとめ、競合リスクの存在下での関心のあるイベントの発生割合の推定について、Kaplan-Meier 推定量と Cumulative Incidence を用いる場合について比較考察した。また、後者にもとづく治療グループ間の比較方法である Gray の検定についても検討した。関心のあるイベントと競合イベントの発生時間や発生数との関係にも依存するが、通常は競合イベントを考慮した解析を実施すべきである。利用可能な統計パッケージの検討も含めて、実データの解析を踏まえた今後の更なる検討が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし