

『 造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究 』

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部／造血細胞移植情報管理・生物統計学講座 准教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤（MMF および foscarnet）の使用状況を、日本造血細胞移植学会の移植全国登録とあわせて把握することが本研究の目的である。研究班初年度より開始したアンケート調査を本年度は集計した。本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 314 例、foscarnet は 344 例で使用されており、使用状況を解析した。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29%と低く抑えられており、治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50%と良好な成績であった。CMV 感染症に対する foscarnet は、治療投与での改善度は 52%で、早期投与での抗原血症改善度は 90%に達した。どちらの薬剤も有害事象は極めて軽微であり、高い有効性と安全性が明らかとなった。

A. 研究目的

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ある。しかしながら一方で、治療関連合併症による移植関連死亡が一定の割合で発生する。GVHDや感染症に対しては、数種類の保険承認薬が存在するが、既存の承認薬のみですべてのGVHDや感染症がコントロールできるわけではなく、これら合併症により生命が失われることも稀ではない。こういった一連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、更には治癒をもたらす可能性のある移植治療の適応疾患の拡大が可能となる。

GVHDの予防・治療薬および難治性ウイルス感染症の領域では、本邦では未承認でも海外では幅広く使用されている薬剤があり、これらを日本でも使用できるようにする必要がある。本邦でも個人輸入や適応外使用などによって使用されている例がある。厚生労働省は、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差があるため我が国独自のエビデンスを求めており、これを把握して集計・解析することが保険承認をめざす第一歩となる。

本研究の目的は、これらの薬剤のうち特に重要性の高い免疫抑制剤MMFと抗ウイルス剤foscarnetについて、我が国での使用実態および効果・有害事象を後方視的に把握することである。さらに、製造企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、他の分担研究者の研究成果とともに、海外論文などの客観的データとあわせて、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、適応拡大の承認取得を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。これらの薬剤が我が国でも承認されれば、難治性血液腫瘍に対する有効な治療法の確立につながり、国民の健康に資することになる。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

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。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MMFおよびfoscarnetを使用した経験の有無と症例数を調査する。「使用経験有り」の施設の症例については日本造血細胞移植学会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、移植情報の詳細をTRUMPから抽出する。TRUMPに既にMMFおよびfoscarnetの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MMFおよび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。

(MMF)

- ・ 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等 抗生剤の使用の有無)
- ・ 予防投与か治療的投与か、治療投与の場合対象は急性 GVHD か慢性 GVHD か
- ・ 投与量 (1 回量、一日量)
- ・ 投与期間
- ・ 併用治療 (CyA、FK506、Steroid、その他)
- ・ 有害事象の有無とその内容 (特に血球減少、消化管毒性に関して)
- ・ 投与量変更の有無 (有害事象による・よらない)
- ・ 治療効果 (GVHD の改善や併用薬減量)
- ・ MMF 治療を中止したときはその理由
- ・ MMF 治療後の原病の再発の有無
- ・ MMF 治療後の生存・死亡

(Foscarnet)

- ・ 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
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、Neutropenia、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

<倫理面への配慮>

研究計画は、文科省・厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。調査の研究計画書は、名古屋大学の倫理委員会で承認を得た。その後造血細胞移植学会の全国集計データ管理委員会での承認を経て、造血細胞移植学会倫理委員会からも承認を得た。

C. 研究結果

本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMFは314例、foscarnetは344例で使用されていた。

MMF の投与目的は 162 例が GVHD 予防であり、93 例が急性 GVHD の治療目的、53 例が慢性 GVHD の治療目的、その他 6 例が上記の組み合わせの複合的な目的であった。原疾患は様々であったが、62% の症例が HLA 不適合移植で、特に予防投与に限れば

75%が HLA 不適合移植であった。投与量は、予防投与では 250 mg/body の 1 日 3-4 回投与が多く、治療目的の場合は 500-1000 mg/body の 1 日単回投与が多かった。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29%と低く抑えられていた。治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50%であったが、慢性 GVHD 改善度は 20%に留まった。有害事象は好中球減少・血小板減少および感染症が全体の約 14%にそれぞれ認められ、ついで下痢の 10%、悪心の 6%と続いた。それぞれ約 3 分の 1 は「因果関係なし」と主治医が判定したもので、また重篤な有害事象は認められなかった。

Foscarnet を投与された 344 例のうち 320 例は CMV に対して使用されており、24 例は HHV-6 など他のウイルス感染症に対して使用されていた。投与目的が CMV の例では、78%が CMV 抗原血症のみの早期投与(pre-emptive therapy)であり、20%が各種臓器の CMV 感染症の治療目的であった。純粋な予防投与目的は、わずか 2%に限られていた。CMV 感染症の 65 例の内訳は、消化管 CMV 感染症が 71%と大多数を占め、肺炎の 18%が次いで多かった。また、ganciclovir などの前治療薬のある例が 61%であり、これらは骨髄抑制など前治療薬の投与で有害事象を生じたため foscarnet に切り替えざるを得ない例であった。残りの 39%は前治療薬はなかったが、既に造血能が十分でないなど ganciclovir を使いづらい状況が存在する例であった。Foscarnet の投与量は、7 mg/kg から 216 mg/kg と幅広く分布していた。90 mg/kg と 180 mg/kg に 2 つのピークがあり、これはそれぞれ foscarnet の維持投与量と初期治療投与量であった。治療投与での改善度は 52%で、早期投与での抗原血症改善度は 90%に達した。有効例では CMV 抗原血症量が foscarnet の投与によって著明に減少しており、効果が裏付けられた。有害事象は電解質異常の 11%、好中球減少・血小板減少が各 8%、腎障害が 3%と軽微であった。

D. 考察

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。Foscarnet に関しては、欧米の実際とは異なる少量投与が一部で行われていたが有効性は低く、90mg/kg 以上の投与量での有効性が高かった。有害事象は 180mg/kg 群でも同等であり、同量が至適投与量と考えられた。MMF では 1000mg と 2000mg で投与量別の解析を行ったが、2000mg の方が有効性は高かった。有害事象は 2000mg の投与で増加したが臨床的に対応可能であり、同量が至適投与量と考えられた。

E. 結論

日本造血細胞移植学会の移植全国登録を用いて、造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤の使用状況を調査することが可能になった。免疫抑制剤 MMF および抗ウイルス剤 foscarnet はいずれも本邦の保険承認を取得していないが、血縁移植だけでそれぞれ 300 例以上に使用されており、臨床的な必要性は高いと言える。どちらの薬剤も海外で報告されているのと同様以上の高い有効性と安全性を示し、保険適応拡大が急務である。同時に、稀少疾患治療薬とは言え、十分な有効性や安全性の情報なしにこれだけの薬剤が使用されていることは問題であり、集計・解析・報告体制の確立が急がれる。本研究では、foscarnet は 180mg/kg、MMF は 2000mg の投与量が至適投与量と考えられ、本邦での保険承認用量として推奨されるが、今後前向き試験の実施により、この使用成績の確認と、至適投与量・投与対象・投与期間などの検討が行われるべきである。

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

『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。骨髄移植後に Treg を除去することによって慢性 GVHD の発症が促進され、末梢性免疫機構の中心である Treg が慢性 GVHD の抑制に大きな役割を果たしていることが明らかになった。

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。ヒトにおいて、慢性GVHDとTregの関係については慢性GVHDを発症した患者では移植後のTreg数が少ないという報告があるものの一定の見解は得られていない。そこで、われわれはこの問題を検討するためにマウス骨髄移植後にTregを除去する実験を行った。

B. 研究方法

野生型 B6 マウスまたは MHC クラス II 欠損 B6 マウスより分離した骨髄細胞から T 細胞を除去し、骨髄破壊の前処置を施した MHC 不適合の野生型 C3H レシピエントに移植した。レシピエントマウスに対して、移植後に Treg を除去する目的で抗 CD25 モノクローナル抗体を投与する群とコントロール群にわけ、レシピエントマウスのクリニカルスコアと体重、生存率を観察した。

<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

野生型 B6 マウスをドナーとしたレシピエントマウスを観察したところ、抗 CD25 抗体を投与しないコントロール群は GVHD を発症せずに全例が生存するのに対し、抗 CD25 抗体を投与した群では移植後 Day100 までにはほぼ半数、Day150 までに約 70% のマウスが慢性 GVHD で死亡した。このことから、骨髄移植後に Treg が除去されることによって慢性 GVHD が発症すると考えられた。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では、抗 CD25 抗体を投与しないコントロール群では以前われわれが報告したように移植後 Day100 にほぼ半数、移植後 Day150 で約 80% のマウスが慢性 GVHD で死亡したのに対し、抗 CD25 抗体を投与した群では Day100 までに全てのマウスが死亡し、Treg を除去することによって慢性 GVHD の発症が促進されたと考えられた。

D. 考察

以前われわれは、MHC クラス II 欠損 B6 マウスをドナーに用いることによって移植後の胸腺における negative selection が障害され、donor reactive な CD4 T 細胞が出現することが慢性 GVHD の発症に関与することを報告した。今回われわれは慢性 GVHD と Treg の関与を検討するために骨髄移植後に抗 CD25 モノクローナル抗体を用いて Treg を除去する実験を行った。本研究において、移植後に Treg を除去することによってクラス II 欠損ドナーから移植したマウスにおいて慢性 GVHD の発症が促進されただけではなく、野生型 B6 マウスをドナーとした移植においても慢性 GVHD が発症することが見出

された。骨髄移植後に中枢性の免疫寛容機構である胸腺の異常とは独立に、末梢性寛容機構の中心となる Treg の障害によっても慢性 GVHD が発症するという知見が得られた。Treg は免疫抑制剤であるカルシニューリンインヒビターによって抑制されることが知られており、ヒトにおける造血幹細胞移植後の免疫抑制剤選択も考慮する必要があるかもしれない。

E. 結論

骨髄移植後に Treg が除去されることによって慢性 GVHD の発症が促進されることが示された。

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

血縁または非血縁ドナーからの初回同種造血幹細胞移植における急性移植片宿主病 (GVHD) 予防としての血縁は CsA+MMF 療法、非血縁は Tac+MMF 併用療法の安全性及び有用性を検討することを目的として、他の治療では治癒や長期生存が期待できないために、同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者のうち、血縁または非血縁に HLA 適合ドナーを有する移植時年齢 16 歳以上 70 歳未満の患者を対象とし、移植後 100 日以内での grade II-IV の急性 GVHD の発症頻度を主要評価項目とした臨床試験プロトコルを作成し、倫理委員会の承認を得て、非無作為化非盲検非対照多施設共同前向き臨床試験を開始した。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植において、原病の再発以外で予後に影響を与える主要な合併症として移植片対宿主病 (GVHD)、前処置治療による臓器障害、重症免疫不全状態における細菌、真菌やウイルス感染症などがあり、これらの合併症を如何に減少させるかが重要な課題である。このうち急性 GVHD に対する標準的な予防法であるシクロスポリン (CsA) + 短期メソトレキセート (MTX) 療法は施設によって多種多様である。MTX 投与は重症消化管粘膜毒性の発症頻度が多く、生着遅延の可能性も示唆されており、また腹水・胸水等の体液貯留がある場合、MTX の投与は困難である。近年こうした問題を背景に、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を用いた GVHD 予防が施行されるようになってきている。MMF の投与量、投与期間は報告により様々であるが、いずれも同種造血幹細胞移植における MMF 投与の安全性を示しており、おおむね標準的な急性 GVHD 予防である短期 MTX 投与と同等の有効性があると結論している。本研究では、本邦において保険適応外使用されている MMF の造血幹細胞移植分野における GVHD 予防および治療に対する保険適応拡大に寄与するため、造血器悪性疾患における血縁または非血縁同種造血幹細胞移植での急性 GVHD 予防としての CsA+MMF 併用療法 (血縁) または Tac+MMF 併用療法 (非血縁) の安全性及び有用性を、同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防として広く用いられている CsA+短期 MTX 併用療法 (血縁) また

は Tac+短期 MTX 併用療法 (非血縁) と比較し、同等の急性 GVHD 予防効果を達成することが可能かを検討することを目的とする。

B. 研究方法

I. 対象患者と研究期間

・ [対象患者] 同種造血幹細胞移植以外の治療では治癒や長期生存が期待できない移植時の年齢が 16 歳以上 70 歳未満で、血縁および非血縁で HLA 適合ドナーを有する造血器疾患患者。

・ [研究予定期間] 症例集積期間：倫理委員会承認後から 2011 年 9 月 30 日まで、症例追跡期間：倫理委員会承認後から 2012 年 9 月 30 日まで。[予定症例数] 血縁：19 例 (最大 30 例)。非血縁：29 例 (最大 45 例)

II. 試験方法

1. 試験デザイン：非無作為化非盲検非対照試験。第 II 相臨床試験

2. 投与方法、投与量、投与期間

a) CsA 投与方法 (血縁)

CsA は day-1 より 3mg/kg/日量で経静脈投与開始する。原則として 24 時間持続投与では target 250-400 ng/ml を目標に、2 回点滴投与ではトラフ 200-300 ng/ml を目標にコントロールする事を推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。内服可能時より内服へ変更、GVHD 発症がなければ day 60 で減量を開始し、day 120-150 での中止を原則とする。

b) Tac投与方法 (非血縁)

Tacはday-1より0.03mg/kg/dayの24時間持続点滴で開始する。原則として血中濃度10-15ng/mlを目標に調整し、内服可能時より内服へ変更し、トラフ値5-12ng/mlを目安にコントロールする事を推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。GVHD発症がなければday100で減量を開始し、day150-180での中止を原則とする。

c)MMF投与方法

移植終了6時間後以降より、1500mg/day (500mg×3回/day, 8時間毎)で投与開始する。GVHD発症がなければ原則としてday30-40より減量開始しday60-100で中止する。

3.中止基準

100日以内の治療関連死亡が50%を超える確率が80%を越えた場合には、本研究を一時中止し、必要に応じて効果安全性評価委員に諮問することとする。例えば、10人中7人以上、15人中10人以上、20人中12人以上に同イベントが発生した場合などである。

4.評価項目

1)主要評価項目

移植後100日以内でのgrade II-IVの急性GVHDの発症頻度。

2)副次的評価項目

- * Grade III-IV、遅発性急性GVHDの頻度
- * 慢性GVHDの頻度、重症度
- * 口内炎重症度評価 (OMAS score¹⁾を用いる)
- * 治療関連毒性 CTCAE ver 3.0
- * 好中球、血小板生着までの期間、生着率
- * 移植後100日、1年の全生存、無増悪生存、非再発死亡割合
- * 感染症発症率 (ウイルス、細菌、真菌)
- * 血漿中total Mycophenolic acid (MPA)濃度測定および各パラメータ (Css、AUC、C_{trough}、C_{max}など)解析 (同意を得られた症例のみ)

<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人権の擁護方法

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

本邦における一般的なGVHD予防 (CsA + 短期MTX) での同種血縁移植grade II-IVの急性GVHD発症に関しては、kandaraの報告24%、yanadaraの報告37.5%、日本造血細胞移植学会の報告25.3% (血縁骨髄)、35.1% (血縁末梢血)である。MTXの代わりにMMFを用いた場合のGVHD予防効果は同等程度が期待され、grade II-IVの急性GVHDの期待発症率を30%と設定した。一方、同種血縁移植においてMMFのGVHD予防に関して、Bolwellらの報告47%、Nash等の報告62%である。これらの結果および臨床的に許容可能な範囲を検討し、閾値発症率を60%と設定した。期待発症率30%、閾値発症率60%で有意水準片側5%、検出力80%とした場合の必要症例数は17例となる。登録後の脱落例・評価不能例を10%程度見込み、血縁同種造血幹細胞移植における目標登録症例数を19例とした。

非血縁同種骨髄移植におけるgrade II-IVの急性GVHD発症に関しては、Morishimaraの報告34.5% (HLA 8/8allele一致)、42.7% (HLA C allele不一致)、日本造血細胞移植学会の報告41.7%である。MMFの既報告から、MTXの代わりにMMFを用いた場合のGVHD予防効果は同等程度が期待され、grade II-IVの急性GVHDの期待発症率を40%と設定した。一方、Tac + MMFでGVHD予防に関して、Sandmaier等の報告56%、Perkins等の報告79%、Okamuraらの報告44%であった。またMMFを3000mg/day分3投与へ変更することでGrade II以上の急性GVHDの発症頻度が減少する可能性を報告している。これらの考察に加え臨床的に許容可能な範囲を検討し、grade II-IVの急性GVHDの閾値発症率を

65%と設定した。期待発症率40%、閾値発症率65%で有意水準片側5%、検出力80%とした場合の必要症例数は25例となる。登録後の脱落例・評価不能例を10%程度見込み、目標登録症例数を28例とした。

D. 考察

MMF に関しては、シアトルグループからは2003年～2007年にかけて4つの主要な前向き研究の報告があり、そのうち血縁ドナーからの移植の報告は1報のみである。彼等はHLA一致ドナーからの骨髄破壊的移植において、MMF投与量に関する第I/II層試験を施行し、第II層にて15mg/kg×3回/日投与が安全かつ有効であると結論し、第III層試験を行っている。この試験における急性GVHD頻度はII-IV度で62%、III-IV度で16%であった。この試験で彼等は、MMFは急性GVHDに関し短期MTXと同等の予防効果であると結論し、優位性を示すための第III層試験の施行を断念している。また彼等はその後の報告において、MMF増量は少なくとも非血縁ドナーからのミニ移植においては、生着不全の減少には寄与するがGVHD予防効果に明らかな相関を認めないとの見解を示している。2004年Bolwell等は血縁HLA一致ドナーからの骨髄破壊的移植における、CsA+短期MTXとCsA+MMFのランダム化比較試験において、急性GVHDの発症頻度には差はないものの、後者において粘膜障害の軽減と生着促進効果がみられると報告した。その他にも血縁HLA一致ドナーからの骨髄破壊的移植におけるGVHD予防としてカルシニューリン阻害剤にMMFを併用した報告は多数あり、報告上評価可能な血縁一致骨髄破壊的移植でのII-IV度、III-IV度の急性GVHD発症頻度は、それぞれ、36～62%、6～18%であった。一方、血縁HLA一致ドナーからの骨髄非破壊的移植における報告ではII-IV度、III-IV度の急性GVHD発症頻度は、それぞれ7.6～15.6%、2.3～3%であった。わが国で、2008年に施行された血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるMMF使用実態全国調査によると、GVHD予防として162例、急性GVHD治療として93例、慢性GVHD治療として53例、計308例の使用報告があった。非血縁骨髄および臍帯血移植も考慮すると、わが国での造血幹細胞移植分野全体においては更に多くの症例で使用されていると思われる。

E. 結論

血縁または非血縁ドナーからの初回同種造血幹細胞移植における急性移植片宿主病(GVHD)予防としてのCsA+MMF療法(血縁)、Tac+MMF療法(非血縁)の安全性及び有用性を検討することを目的として、他の治療では治癒や長期生存が期待できないために、同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者のうち、血縁または非血縁にHLA適合ドナーを有する移植時年齢16歳以上70歳未満の患者を対象とし、移植後100日以内でのgradeII-IVの急性GVHDの発症頻度を主要評価項目とした臨床試験プロトコールを作成し、倫理委員会の承認を得て、非無作為化非盲検非対照多施設共同前向き臨床試験を開始した。参加予定施設である国立がんセンター、神戸大学、金沢大学、大阪市立大学での聞き取り調査の結果、1年での血縁移植は44例程度が予想される。そのうち本試験の条件を満たし同意が得られる症例の割合を50%程度と見積もった場合、1年での登録症例数は22例程度が予想される。アンケートではその他7施設からの参加予定が見込める状況でありそれらの施設からは5～10例程度の登録の可能性がありえる。これらの情報から1年での最大登録可能症例数は30例程度が予想される。同様に1年での非血縁骨髄バンクドナーからの移植は90例程度が予想される。そのうち本研究の条件を満たし同意が得られる症例の割合を30%程度と見積もった場合、1年での登録症例数は30例程度が予想される。アンケートではその他少なくとも7施設からの参加予定が見込める状況でありそれらの施設からは10～20例程度の登録の可能性がありえる。これらの情報から1年での最大登録可能症例数は45例程度が予想される。

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

『 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った。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した。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した。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、造血幹細胞移植時の 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。今回の調査においても、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無いことが確認された。

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幹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幹細胞移植時の foscarnet の使用実態調査により、安全性と有効性が明らかになった。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（移植後フォローアップ外来の試み）』
研究分担者 萩原 将太郎 国立国際医療センター戸山病院／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る。今回、移植後フォローアップ外来を設置し試験運用を行った。移植後晩期合併症を有する患者に対して専門的知識を有する看護師と医師の共同により診療を行った。受診患者からのフィードバックでは、同外来の必要性と有用性を支持する回答を得た。今後、同外来を継続し、移植後患者の生活の質の向上に寄与できるようにシステムを構築する必要がある。

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例を超える移植が実施されている。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、患者と共に医療スタッフの相当の努力を要する。前年度、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について骨髓移植推進財団認定移植施設に対する質問紙による調査を行った。多くの施設では、移植後の患者は一般の血液内科外来でフォローされており、十分な診療時間を割り当てることが困難であった。また、晩期合併症のケアに関しては、医師以外の職種が関与している施設は少なく、限られた診療時間の合間に、生活指導等が行われていた。移植後のフォローに特化した専門的外来を設置を望む声が多く寄せられた。

今回、国立国際医療センター戸山病院において、移植後フォローアップ外来を設置し、試験運用を行い、同外来の必要性と有用性について調査を行った。

B. 研究方法

① 研究対象

国立国際医療センター戸山病院に通院する同種造血幹細胞移植後患者を対象とする。

② 方法

前年度に実施した全国の骨髓移植推進財団認定移植施設を対象とした調査結果を踏まえて、造血幹細胞移植後の長期フォローアップを実際に行うために、フォローアップ外来を設置し、試験的運用を試みた。

＜移植後フォローアップ外来の設置＞

国立国際医療センター戸山病院において移植後フォローアップ外来設置を試みた。

外来設置に際しては、場所・時間・人材の3つの要素が課題であった。

場所は病棟の面談室を使用。試行にあたっては月1回午前のみとした。外来担当者は化学療法認定看護師1名、血液内科医1名の2名1組とした。

＜試験運用＞

平成21年7月より試行開始。同種造血幹細胞移植後の晩期合併症の内、主に慢性GVHDについて、NIH基準による評価を行い、治療およびケアの見直しとアドバイスを行った。

＜受診患者からのフィードバック＞

移植後フォローアップ外来受診者より質問紙によるフィードバックを得た。

＜倫理面への配慮＞

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。

C. 研究結果

平成21年7月に造血幹細胞移植後患者を対象とした移植後フォローアップ外来を国立国際医療センター戸山病院に設置した。病棟の面談室を用い、化学療法認定看護師1名と血液内科医1名の共同診療として試験運用を行った。

月1回午前中を用いて、移植後患者1名あたり30-40分の時間をかけて診療を行った。1回の外来での患者数は最大4名までとした。

診療内容は、NIH 基準に基づく慢性 GVHD の評価、評価に対応した治療内容の確認と見直し、GVHD 症状に対するケアの指導、感染予防など日常生活上の疑問点に関する相談と情報提供などを行った。

平成 21 年 7 月から平成 22 年 1 月までの 7 カ月で 15 名の外来受診者があった。これら 15 名全員に対して GVHD の評価を施行し、8 名に免疫抑制剤投与量の変更やステロイド嗽液の処方など治療上の変更を行った。また、全員に対してスキンケア、点眼指導など GVHD の症状マネジメントに関する指導を行った。

任意の 7 名の患者から移植外来に関するフィードバックを得た。フィードバックは質問紙を用いた。フォローアップ外来の必要性については、すべての回答者が必要性に賛成した。理由としては①GVHD 症状と長期間付き合うことになるため、②通常外来では細かいことが聞けない、③不安なことが解決できる。などが挙げられた。

また、同外来の利点としては、①全身を診てもらい状態が確認できる、②不安が解消できる、③安心感がある。などが挙げられた。

また、同外来を受診後の変化として、①食事制限が緩和された、②今までよりも運動を行うようになった、③GVHD の症状が軽快した。などが挙げられた。

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。そのため、移植後フォローアップが必要な患者を専門的に診療する外来を設置することにより、より適切な診療が提供できると考えた。

今回、移植後フォローアップ外来を設置し試験運用した。同外来では一人の患者に対して 30-40 分の時間をかけることが可能であり専門的知識を持つ看護師と医師の共同診療を行った。GVHD を始めとする晩期合併症の評価は医師と看護師が共同で行い、症状緩和や予防のためのケアに関する指導、日常生活における疑問点等に関する相談などは主に看護師が行った。また治療の変更や追加などについては医師が行った。このような共同診療では、一人の患者に対して多面的なアプローチが可能となると思われ

た。受診患者からの要望ではフォローアップ外来で相談したい職種として、薬剤師、栄養士、臨床心理士など医師・看護師以外の職種も挙げられた。今後、同外来を継続し、受診患者数を増やすとともに、多様な専門領域の職種が関われるようにシステムを構築する必要がある。

E. 結論

血細胞移植後患者に対する長期フォローアップ外来を設置し運用を試みた。

移植後フォローアップに特化した外来を、医師および看護師の共同診療として運用することによって、移植後晩期合併症を持つ患者の多様なニーズに応えることが可能と思われた。また、十分な時間をかけて GVHD の評価を行うことにより、適切な治療法の選択および調整が可能であった。その結果として、一部の受診者では GVHD 症状の改善が得られた。

今後、同外来を継続し、さらに多職種が関与することによって移植後患者に対する包括的な診療が可能となるようにシステムを構築する必要がある。

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

『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。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る。一方で、関心のある遷移確率を背景要因などの様々な要因から推定し患者の予後を予測するなどの多段階遷移モデルを用いるアプローチが有用な場合もある。本報告書では、主として文献情報を用い同手法について整理した。推移確率の推定など様々な問題は存在するが、ある背景をもった患者集団における時系列的な予後を推定できるなど本方法は有用であり、一方、汎用的なソフトウェアは必須であり、R と S-PLUS の Library や SAS のマクロなどにて提供される必要があると思われた。

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る。一方で、関心のある遷移確率を背景要因などの様々な要因から推定し患者の予後を予測するなどの多段階遷移モデルを用いるアプローチが有用な場合もある。本年度は、同手法について整理、レビューし考察を加えた。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

主として文献にもとづいて、造血器幹細胞移植における多段階遷移モデルを用いた競合危険データの解析について整理、レビューした。

<倫理面への配慮>

該当なし

C. 研究結果

G-1. はじめに

移植の予後に関する評価項目としては、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、移植後の再発までの時間をグループ間で比較したい場合、前処置による毒性などが原因で再発せずに死亡(治療関連死)する患者が存在し、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危険 (competing risks) の問題が生じ、解析が厄介となる (Klein ら, 2001)。競合危険の定義としては、

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

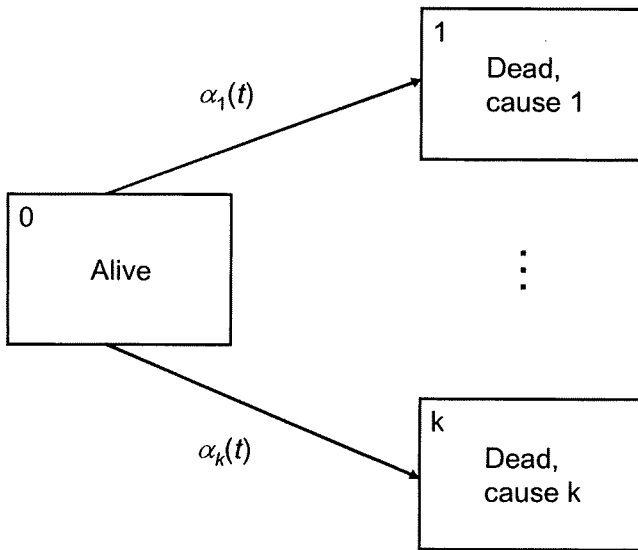
Two or more events where occurrence of one of the events precludes occurrence of any other of the events. (Klein ら, 2001)

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

などがある。競合危険の存在下でのデータ解析についてはその目的に応じて様々な解析方法が提案されている (Gail, 1975; Prentice et al, 1978; Tsiatis, 1999)。本報告書では、特に血液腫瘍における移植データの解析において散見される多段階遷移モデル (multi-state models) を用いた方法について、Andersen ら (2002) を参考に整理した。なお、彼らの議論は Prentice ら (1978) の考え方に近いものであることを断っておく。

G-2. 多段階遷移モデルに基づくアプローチ

関心のある生存時間を X とし (簡単のためとりあえず打ち切りはないものとする)、その死因 (あるいは、死亡のリスク要因) を $D \in \{1, \dots, k\}$ とする。以下の図に表されるような、1つの推移状態 (生存) と k 個の吸収状態 (死因) をもつマルコフ過程を考える。



状態 0 から状態 h ($=1, \dots, k$) への遷移率 (transition intensities) は以下の cause-specific hazard で定義される。

$$\alpha_h(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \Pr(X \leq t + \Delta, D = h | X \geq t) / \Delta$$

これらの遷移率は遷移確率

$$P_{hj}(s, t) = \Pr(\text{state } j \text{ at } t | \text{state } h \text{ at } s), \quad s < t$$

を導出する際の重要なパラメータである。これより、crude survival probability $P_{00}(0, t)$ は

$$P_{00}(0, t) = \exp\left(-\sum_{h=1}^k \int_0^t \alpha_h(u) du\right) = S(t) = \Pr(X > t) \quad (1)$$

となる。"Crude" は、すべてのリスクの存在下で、

という意味で用いた。また、

$$P_{0h}(0, t) = \int_0^t S(u-) \alpha_h(u) du = \Pr(X \leq t, D = h), \quad h = 1, \dots, k \quad (2)$$

は cumulative incidence function (CI) と呼ばれ

(実際に表している量が呼び方から推察される直感と反するため、crude failure probability と呼ぶこともある)、時点 t において死因 h で死亡する確率を表す。式 (2) より CI が全ての死因に対する cause-specific hazard に依存していることがわかる。打ち切りが存在しない場合には、CI は死因 h で死亡した患者数の全患者数に対する割合に一致する。

\tilde{X}_i を個人 i ($=1, \dots, n$) に対する生存時間 (打ち切り

も考慮)、 D_i を死因 (0 は打ち切りを表すとする)

とすると、パラメータに関する尤度関数は

$$L = \prod_{i=1}^n S(\tilde{X}_i) \prod_{h=1}^k \alpha_h(\tilde{X}_i)^{I(D_i=h)}$$

となる。この尤度関数 L は cause-specific hazard $\alpha_h(t)$, $h=1, \dots, k$ によって完全に特定化されている。一方 L は $\alpha_h(t)$ を含む要素ごとに分解可能であり、この要素は h 以外の死因による死亡をその時点で情報のない打ち切りとして取り扱った場合に得られる尤度と一致する。すなわち、このマルコフモデルに基づいて特定の死因に対する推論を行う場合には、他因死を情報のない打ち切りとして cause-specific hazard に対するモデル化を行えばよい。また (後述するが) 尤度関数に対する以上の性質から、データから cause-specific hazard $\alpha_h(t)$, $h=1, \dots, k$ が識別可能であることがわかる。

遷移確率の推定には、遷移率を何らかの方法で推定し、その値を式 (1) や (2) に代入して求めるのが通常である (いわゆる plug-in 推定量)。 (累積) cause-specific hazard の推定には、Nelson-Aalen 推定量などノンパラメトリックな方法や Cox の比例ハザードモデルなどが用いられる。 $S(t)$ の推定については、関心のある死因以外の死亡もイベントとして取り扱った場合の Kaplan-Meier 推定量を通常は用いることが多い。

G-3. 潜在生存時間に基づくアプローチとの対比

競合危険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ことが知られているが、以下では遷移モデルに基づくアプローチとの対比を行う。

在生存時間に基づくアプローチでは、患者ごとに競合危険の数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。すなわち、

$$X = \min_{h=1, \dots, k} X_h^L, \quad D = \arg \min_{h=1, \dots, k} X_h^L$$

となり、関心のある潜在生存時間の同時生存関数は

$$Q(t_1, \dots, t_k) = \Pr(X_1^L > t_1, \dots, X_k^L > t_k)$$

となることから、crude survival probability 及び cause-specific hazard は

$$S(t) = Q(t, \dots, t)$$

$$\alpha_h(t) = - \left. \frac{\partial \log Q(t_1, \dots, t_k)}{\partial t_h} \right|_{t_1 = \dots = t_k = t}$$

となる。

しかしながら G-2 での議論から、データに基づく尤度関数から識別可能なパラメータは cause-specific hazard であり、同時分布 $Q(\cdot)$ は識別不可能である。また、net survival probability あるいは対応する net hazard

$$\Pr(X_h^L > t_h) = Q(0, \dots, 0, t_h, 0, \dots, 0) = S_h(t_h)$$

$$\alpha_h^L(t) = - \frac{\partial \log S_h(t)}{\partial t}$$

についても同様である（“Net” は、関心のあるリスクのみの存在下で、という意味で用いた）。このために、本アプローチでは、潜在生存時間が独立であることから定義される「競合危険が独立」という検証不可能な仮定をおかざるを得なくなる。

いずれのアプローチを考えるにせよ、何かしらの仮定をおかない限り net probability はデータからは推定不可能である。著者らはそもそも net probability を考えること自体がデータが観察された集団において何の解釈も持たないとの主張であり、さらに、医学文献では crude と net の区別が明確でなく、かつ、そのような量をしかも誤って推定し公表していると指摘している。この指摘は、競合危険が存在する場合には、ある特定のリスクで死亡する確率を表すのに cumulative incidence function を用いるべきであり、1 - Kaplan-Meier 推定量を用いることは不適切である、という指摘につながる。

以前までの多くの医学文献においては、時点 t において at risk である患者数を $Y(t)$ とすると、 $P_{0h}(0, t)$ の推定量として

$$1 - \hat{S}_h(t) = 1 - \prod_{\tilde{X}_i \leq t} \left(1 - \frac{I(D_i = h)}{Y(\tilde{X}_i)} \right)$$

(3)

を用いていた。式 (3) は、1 から、関心のある死因以外での死亡を情報のない打ち切りとして取り扱い推定した Kaplan-Meier 推定量を引いた値となっているが（以下、1 - KM 推定量と呼ぶ）、式 (2) の cumulative incidence function とは異なるものである。実は、この推定量は、競合危険（他の原因による死亡）が存在しない場合に関心のある死因で死亡する確率を表しており、解釈には注意が必要である。

CI と 1 - KM の違いの詳細については、昨年度の報告書や Gooley ら (1999) を参照して頂きたい。

G-4. 回帰モデルを用いた解析

G-2 の考え方に従えば、cause-specific hazard に対するモデル化については考慮することはなく、関心のある死因以外での死亡については情報のない打ち切りとして取り扱い、通常の Cox 回帰などを用いればよい。

治療選択や費用効果分析など広い意味での意思決定過程においては、cause-specific hazard よりも cumulative incidence に関する推論の方がより重要な意味を持つことが多い。Fine and Gray (1999) は cumulative incidence function に対して Cox の比例ハザードモデルを拡張したモデルを提案している。

$$\begin{aligned} \tilde{\alpha}_h(t) &= \lim_{\Delta \rightarrow 0} \Pr\{X \leq t + \Delta, D = h | X \geq t \cup (X \leq t \cap D \neq h)\} / \Delta \\ &= - \frac{\partial}{\partial t} \log(1 - P_{0h}(0, t)) \end{aligned}$$

$$\tilde{\alpha}_h(t|Z) = \tilde{\alpha}_{h0}(t) \exp(\beta_h^T Z)$$

$\tilde{\alpha}_h(t)$ は、improper な確率変数 $X^* = I(D = h) \times X + \{1 - I(D = h)\} \times \infty$ に対するハザード関数と考えることができる。打ち切りが存在しない場合、あるいは、追跡終了時点が予め決まっている場合など潜在的な打ち切り時間が存在する場合には、関心のある死因 h 以外で死亡した患者については、打ち切り時

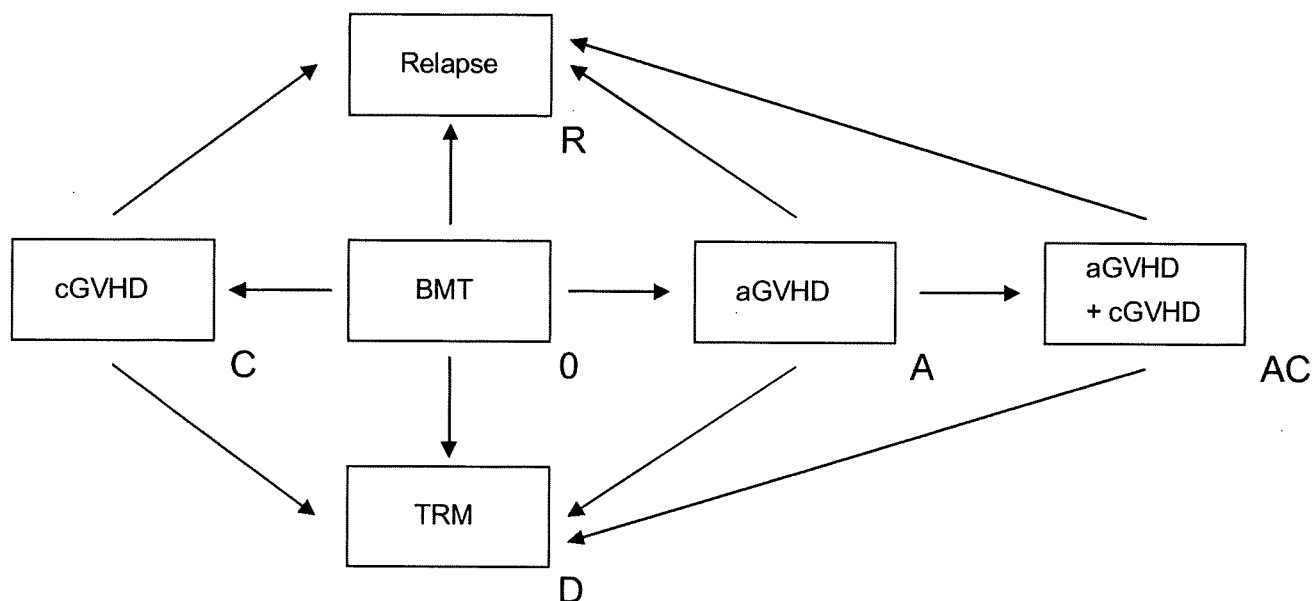
間を $+\infty$ としたデータに通常の Cox 回帰を行えばよい。それ以外の打ち切りが存在する場合には、IPCW 法を用いてパラメータ推定を行う。

G-5. 骨髄移植データに対する解析例

ここでは Keiding ら (2001) での解析例を説明する。1988 から 96 年までに HLA 一致兄弟から骨髄移植を受けた 1459 例 (AML 1081 人、ALL 378 人) の患者に対するデータ (International Bone Marrow Transplant Registry data base を活用) 治療関連死、

217 人 (14.9%) が再発を起こしている。急性 GVHD は 418 人 (29%)、慢性 GVHD は 407 人 (32%) に発症している。関心の 1 つは移植後の再発状況の把握と GVHD の発症が再発に影響しているか調べることである。

仮定した多段階モデルは以下である。



関心は遷移確率 $P_{hj}(s, t)$ (時点 s で状態 h の患者が時点 t で状態 j である確率) の推定であり、上の図では特に $P_{0R}(0, t)$ である。以下の 2 つの遷移モデルを考慮している。

(1) ノンパラメトリックなマルコフモデル

遷移率の推定に、Nelson-Aalen 推定量などのノンパラメトリックな方法を用いる。サンプルサイズがある程度多くないと適用は難しい。

(2) セミパラメトリックなマルコフモデル

遷移率に Cox モデルを仮定する。サンプルサイズの問題等がある場合に有用であり、各モデルのパラメータ間に適当な仮定をおくことが多い。例えば、解析例では $\lambda_{0R}(t)$, $\lambda_{AR}(t)$, $\lambda_{CR}(t)$, $\lambda_{AC,R}(t)$ は比例関係にあるなどと仮定している ($\lambda_{hj}(t)$ は、時点 t において状態 h から j に遷移するハザードを表す)。

$$\lambda_{0R}(t) = \lambda_R(t), \lambda_{AR}(t) = \lambda_R(t)e^{\beta_{AR}}, \lambda_{CR}(t) = \lambda_R(t)e^{\beta_{CR}}, \lambda_{AC,R}(t) = \lambda_R(t)e^{\beta_{AC,R}}$$

(3) もちろん、共変量 (時間非依存性、時間依存性) の影響を考慮することも可能である。

いずれかのモデルを用いて遷移確率を推定する。詳細は論文を参照して欲しいが、例えば

$$\hat{P}_{0R}(t) = \hat{P}_{0,R}(t) + \hat{P}_{0,A,R}(t) + \hat{P}_{0,C,R}(t) + \hat{P}_{0,A,AC,R}(t)$$

であり (添え字の h は遷移を表す)、右辺は遷移率 λ

と遷移確率 P の関数となることから計算を行う。

以下の図は (以下、図はすべて keiding (2001) から転載)、G-2 で紹介した方法で再発と治療関連死に関する cumulative incidence function を推定した結果である。1 から両者の値の和を引いた値がいわゆる Disease (Relapse) Free Survival Probability の推定値となる。

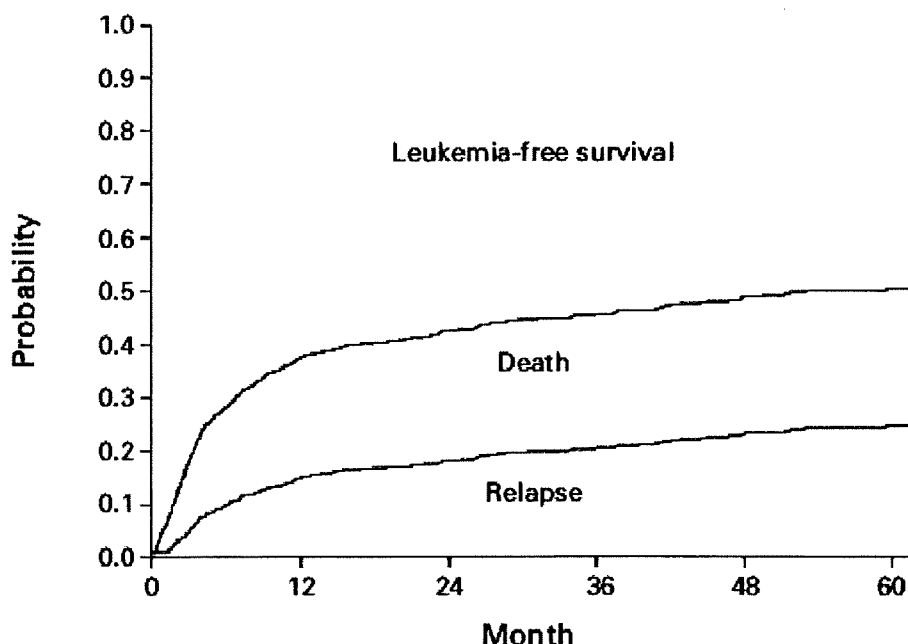


Figure 2 The height of the lower curve is the relapse cumulative incidence at time t . The distance between the top curve and the lower curve at t months is the relapse-free mortality cumulative incidence at this time. One minus the top curve is the leukemia-free survival probability at t months after transplant. Estimates are for HLA-identical siblings.

下の図の陰がかかっている部分は、モデル (1) を用いて推定された $P_{OR}(0, t)$ の 95%信頼限界である。また、実線は、治療関連死がなかった場合 (状態 D への遷移率をすべて 0 とし、他の遷移率は同じ値と

した場合) の予測確率を示している。両者の違いは、G-3 で述べた CI と $1 - KM$ の違いと概念的には同じである。

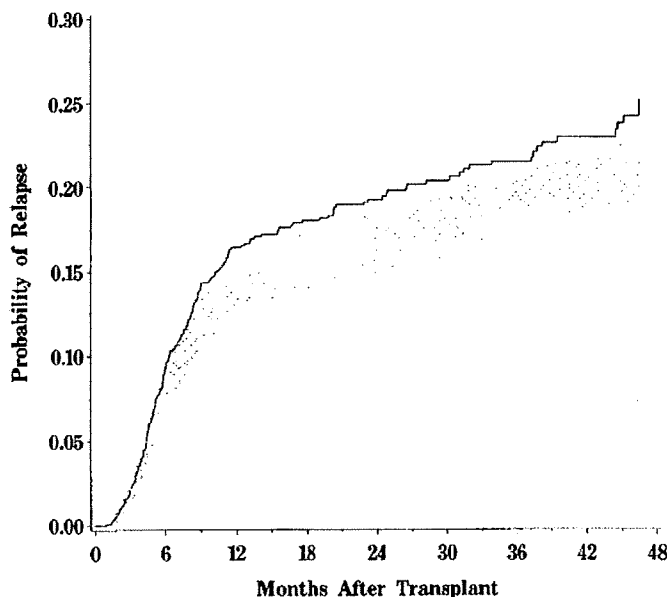


Figure 4. Shaded area: 95 per cent pointwise confidence limits around the estimated probability $P_{OR}(t)$ of having relapsed by time t in this world. Curve: predicted probability of having relapsed by time t in a hypothetical world where death in remission is impossible.

次頁の 2 つの図は、GVHD が未発症の場合の $P_{OR}(0, t)$ 及び $P_{OD}(0, t)$ の予測確率を示している。GVHD の発症が抑えられると、再発のリスクは上

昇する一方で、治療関連死のリスクは減少する傾向が見られる。

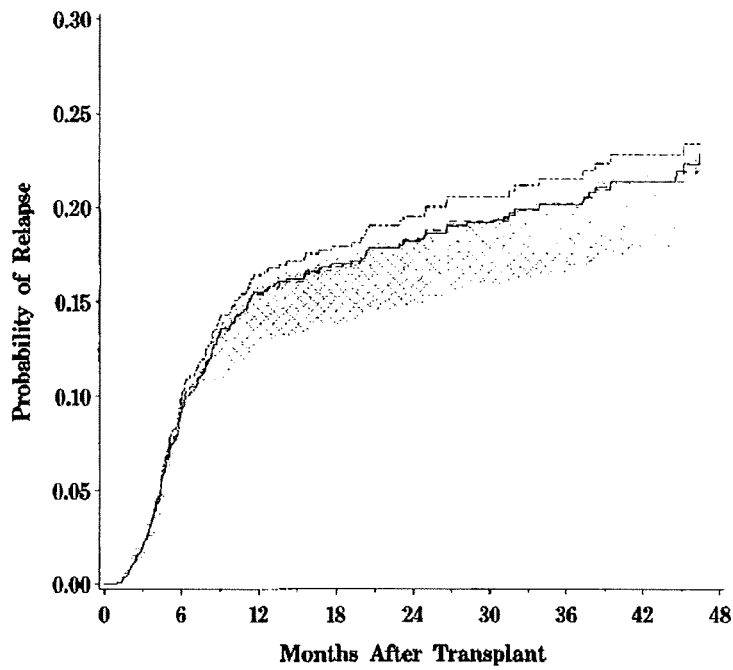


Figure 6. Shaded area: 95 per cent pointwise confidence limits around the estimated probability $P_{0R}(t)$ of having relapsed by time t in this world. Curve: predicted probability of having relapsed by time t in a hypothetical world where death in remission is impossible. Predicted probability of having relapsed by time t in a hypothetical world where (—) acute, (---) chronic, (- - -) acute and chronic GVHD were prevented.

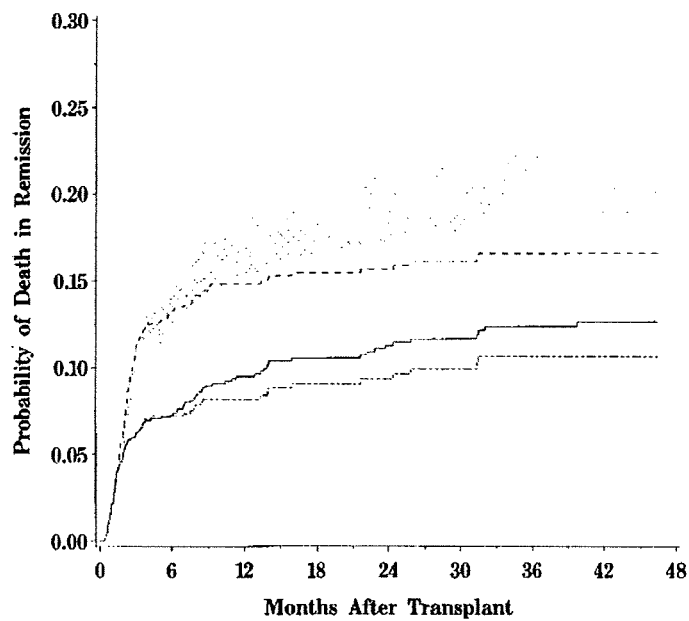


Figure 7. Shaded area: 95 per cent pointwise confidence limits around the estimated probability $P_{0D}(t)$ of having died in remission by time t in this world. Curve: predicted probability of having died in remission by time t in a hypothetical world where relapse is impossible. Predicted probability of having died in remission by time t in a hypothetical world where (—) acute, (---) chronic, (- - -) acute and chronic GVHD were prevented.

D. 考察

GVHD の死亡への影響あるいは GVL/GVT 効果を検討するため、1970 年代後半に GVHD の発症の有無を時間依存性共変量とした Cox モデルによる解析が実施された (Weiden et al., 1979)。当時は、G-3 で説明した潜在生存時間の観点から競合危険を解釈するのは問題があり (潜在生存時間は存在するかもしれないが知ることはできないという考え、不可知論 agnosticism に近い哲学)、この世界で知ることができるのは cause-specific なリスクであるという考えが主流であった。「GVHD が発症しなければ」再発リスクはこれくらい減少するという観点からの議論は注意深く行われたものの、治療関連死を情報のない打ち切りとして取り扱うという問題の重要性は議論されなかった。

このアプローチは純粋に解析的な (analytical) ものであり、多段階遷移モデルの枠組みで考えれば、ある時点での状態の遷移に対する影響を評価しているだけである。一方で、例えば "Net" 効果に関心がある場合もあり、遷移率を組み合わせ仮定したシナリオに基づいた遷移確率を計算することが可能である。このような統合的な (synthetic) アプローチは、実際の現象を記述するだけでなく、遷移率を変更することで例えば治療方針を変更した場合などに予測される現象の記述も可能となることから、臨床的に有用なアプローチと考えられる。

しかしながら、遷移モデルを用いて遷移確率を推定あるいは予測するアプローチにも限界はある。一番の問題は、特定の遷移率の値を変更した場合に、他の遷移率が変化しないという暗黙の仮定をおいている点である。それから、競合危険の問題を記述的にしか取り扱うことができないという点も挙げられる。潜在確率の推定値の分散の評価も大変である。結果的に、数多くのグラフに基づく推論となりがちである。また、移植の例では再発と治療関連死の両者を同時に考慮した予測となっており、これらのエンドポイントに対する効果を厳密に区別して議論することは困難である。

これらの問題を克服する 1 つの方法として、Keiding ら (1999) は、構造ネストモデルを用いることを提案し、GVHD 発症の再発に対するリスクの推定を行っている。彼らは、効果を 1 つの因果パラメータという形で表現可能であること及び時間依存性交絡要因を考慮できることが、上述の遷移モデルに

もとづく統合的なアプローチと比べてメリットであると主張している。

最後に、解析用の汎用的なソフトウェアは必須であり、R と S-PLUS の Library や SAS のマクロなどにて提供される必要がある。

E. 結論

造血器幹細胞移植データにおける競合リスクについてまとめ、多段階遷移モデルの理論について整理し、実例をまとめた。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

『 Tacrolimus を用いた非血縁者骨髄移植後の効果的な移植片対宿主病予防法の確立 』

研究分担者 森 毅彦 慶應義塾大学医学部/血液内科 講師

研究要旨

移植片対宿主病とならび骨髄移植後に致死的な感染症となる真菌感染症の予防および治療に用いられる voriconazole は tacrolimus との強い薬物相互作用があることが知られているが、両剤を併用投与する場合の用量調整などに関して十分な検討がなされていない。本研究では実両剤が経口投与された場合の薬物相互作用を定量的に検討することを目的とした。対象は造血器疾患に対して同種骨髄移植を受けた 18 例。移植片対宿主病予防として 8 例は cyclosporine A を含めた。Tacrolimus の血中濃度は週に 2-3 回の頻度で測定し、この結果を基に voriconazole 投与開始前後の concentration/dose 比(C/D 比：(ng/ml)/(mg/kg))を算出した。Tacrolimus 群、cyclosporine A 群共に voriconazole 投与後に有意に C/D 比の上昇がみられたが、C/D 比の上昇率中央値は 211.5%(範囲：-32.0-685.7%)、62.0% (範囲：0-133.5%)であり、両群共に大きな個人差が認められた。個々の症例にける voriconazole の血漿中濃度と tacrolimus および cyclosporine A の C/D 比上昇率には有意な相関関係は認められなかった($\rho=0.297$ 、 $\rho=-0.568$)。この結果から voriconazole 開始時の tacrolimus/cyclosporine A の画一的減量は行うべきでないと考えられた。また、その個人差は voriconazole の血中濃度と相関しないことから、小腸局所での相互作用や他のトランスポータタンパクなどの個体間差が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

Tacrolimusは非血縁者間骨髄移植において移植片対宿主病予防目的にて広く使用されている。しかし、その至適な投与方法や血中濃度は明らかにされていない。また移植片対宿主病とならび骨髄移植後に致死的な感染症となる真菌感染症の予防および治療に用いられる voriconazole は tacrolimus との強い薬物相互作用があることが知られているが、両剤を併用投与する場合の用量調整などに関して十分な検討がなされていない。そこで同種骨髄移植後に tacrolimus 投与中に voriconazole を投与した場合の薬物相互作用を評価する必要がある。この現象を明らかにすることで、両薬剤の効果を最大限に引き出し、毒性を最小限することが可能となる。これまでに我々はこの薬物相互作用が大きな個人差があり、その対応には画一的な用量調整はできず、個々の症例に応じた対応が必要であることを報告してきた (Bone Marrow Transplant 2009;44:371-374)。しかし、この先行研究では両薬剤の投与経路 (内服、静注) に関する検討はなされていない。そこで、本研究では実際の臨床により近い両剤

が経口投与された場合の薬物相互作用を定量的に検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は造血器疾患に対して同種骨髄移植を受けた 18 例。患者背景は表 1 に示す。移植片対宿主病予防として 8 例は cyclosporine A を投与されていた。全例が経口投与された tacrolimus の投与量および血中濃度が安定した時期に voriconazole の投与を開始されていた。Voriconazole は 400mg を 2 分割で投与された。Tacrolimus の血中濃度は週に 2-3 回の頻度で automated microparticle enzyme immunoassay により測定した。この結果を基に voriconazole 投与開始前と開始 7-10 日目の concentration/dose 比(C/D 比：(ng/ml)/(mg/kg))を算出して比較検討した。Voriconazole 投与後の C/D 比算出日に voriconazole の血漿中濃度を high-performance liquid chromatography により測定した。Voriconazole 投与前後の C/D 比の比較は Wilcoxon signed rank test により、C/D 比の上昇率に関する tacrolimus 群と