

移植後免疫抑制剤としての calcineurin 阻害剤の選択と移植成績

研究分担者 南谷 泰仁 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 講師

研究要旨: 標準リスクの造血器疾患に対する造血幹細胞移植後の免疫抑制剤として CsA と FK506 の成績の比較を行った。全体として GVHD 発生率に差を認めないが、GVHD 低リスク群においては FK506 群の方が重症 GVHD の抑制を通じて全生存率を向上させた。CsA 群は血中濃度と GVHD 発症の間に相関を認め、GVHD 低リスク群における MTX の減量使用が calcineurin 阻害剤の抑制に必要な濃度を高めている可能性が示唆された。

A . 研究目的

造血幹細胞移植は難治性造血器腫瘍性疾患および造血不全症候群に対する有効な治療法である。同種造血幹細胞移植における免疫抑制剤の使用は、short term MTX + calcineurin 阻害剤(CNI)が基本となっている。しかし、CNI の使い分けや至適血中濃度は明らかでない。複数の比較試験により、FK506 は cyclosporin A (CsA) よりも重症急性 GVHD が少ないことが示されているが、従来の試験では FK506 の濃度は高く、一方 CsA の目標濃度が必要と考えられる濃度よりも低く設定されてきたため、適切な比較とはいえなかった。そこで、CsA、FK506 をそれぞれ最適な血中濃度で使用した場合の免疫抑制効果、合併症、移植成績を後方視的に比較・検討することを目的とした。

B . 研究方法

当院では、再発低リスク造血器疾患(再発低リスクの定義は急性白血病第1、第2寛解期、慢性骨髄性白血病第一慢性期、芽球の増殖のない骨髄異形成症候群、化学療法感受性のある悪性リンパ腫)に対する同種造血幹細胞移植の免疫抑制剤を、2008年5月より CsA (持続投与の目標濃度 500 ng/ml) から FK506 (同 15 ng/ml) に変更した。その際に MTX

の使用法、calcineurin 阻害剤の減量方法に変更はない。CsA から FK506 への変更前後で、GVHD の発生率、非再発死亡率、再発率、全生存率、無再発生存率、副作用を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の対象者には、データの利用に対する同意を文章で取得している。

C . 研究結果

111名の患者(CsA 76名、FK506 35名)を対象として、解析を行った。背景因子に差は診られなかった。患者群全体では全生存率(OS)、非再発生存率(RFS)、再発率、非再発死亡率(TRM)、grade2-4急性GVHD、grade3-4急性GVHD、慢性GVHD、extended型慢性GVHDの頻度にFK506群とCsA群の間に有意な差は見られなかったが、FK506群の方がOS、RFSにおいて良好な傾向を示した。しかし、患者をGVHDの低リスク群(HLA一致同胞と臍帯血移植)と高リスク群に分けて解析を行ったところ、OS($p=0.048$)、RFS($p=0.043$)は有意にFK506群の方が良好であった。一方、GVHD高リスク群において、OS($p=0.70$)、RFS($p=0.74$)とともに、両群の差は全く見られなかった。その原因を調べてみると、GVHD低リスク群で

は NRM が FK506 群の方が低い傾向があり ($p=0.09$)、grade 3-4 の重症 GVHD が抑制されていることがその理由と考えられた。急性 GVHD の発症と免疫抑制剤の血中濃度を調べてみると、GVHD 低リスク群では移植後 2-3 週目の CsA の濃度と GVHD の発症の間に相関を認められたが、FK506 群ではこのような相関は見られなかった。また GVHD 高リスク群でもこの相関は見られなかった。さらに calcineurin 阻害剤の合併症について調べたところ、血栓性微小血管障害は有意に CsA の方が多く認められた。その他腎障害などの合併症に差は見られなかった。

D . 考察

本研究では、再発低リスクの患者における移植後免疫抑制剤としての calcineurin 阻害剤として、FK506 を用いた群が CsA を用いた群よりも生命予後が良いこと、その理由は重症 GVHD が少ないことによる TRM の減少であることを示した。本研究は後方視的研究であり、2008 年以前と以降の移植に関する支持療法の進歩が及ぼす影響が否定できない。GVHD 低リスクにおいては CsA 群においてのみその血中濃度が GVHD の発症と相関しており、その理由として、以下のようなメカニズムを想定する。FK506 が 10ng/mL 以上の濃度に到達していれば、それ以上の濃度の高低によって GVHD の発症への影響は少ないのに対して、CsA は 300~500ng/ml の濃度の差が GVHD の発症へ影響する事が報告されている。GVHD 高リスク群では MTX を十分に用いているため、MTX と calcineurin 阻害剤を合わせた免疫抑制能は GVHD の抑制に必要とされる強さをカバーしており、CsA の濃度依存性に影響されることはない。一方、GVHD 低リスク群では MTX をシアトル原法の半分程度しか用いていないため (45mg 対 24mg)、GVHD 抑制に必要とされる免疫抑制能の減少よりも MTX の減量による免疫抑制作用の減少の方が大きく、その結果 MTX と calcineurin 阻害剤を合わせた免疫抑制能は CsA 濃度に影響を受ける程度まで減少してしまう。本邦で頻用される GVHD 低リスク群に対する MTX の減量使用は、CsA と組み合わせた

場合には濃度依存性を受け得る可能性があるため、十分な濃度を確保することが重要と思われる。

E . 結論

本研究の結果は、再発低リスク群の造血器疾患に対する幹細胞移植の免疫抑制剤の選択において、CsA の濃度目標を 500ng/ml と設定した場合でも、FK506 の方が重症 GVHD をより効果的に抑制することで TRM を減らし、OS を改善する傾向があること、そしてその効果は GVHD 低リスク群においてより顕著である事を示した。今後、大規模な解析を行うことで、さらにいろいろな因子について移植成績に対する影響の解析を進めていくことが肝要である。そのため、今後、骨髓移植推進財団に登録された各種データの利用を行い、解析する因子と症例数を拡大し、包括的な解析を行っていく予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Favorable outcomes of tacrolimus compared with cyclosporine A for GVHD prophylaxis in HSCT for standard-risk hematologic diseases Ryo Nasu, Yasuhito Nannya, Akihito Shinohara, Motoshi Ichikawa, Mineo Kurokawa Ann Hematol, In press, 2014
2. Serial Profile of Vitamins and Trace Elements during the Acute Phase of Allogeneic Stem Cell Transplantation. Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Biol Blood Marrow Transplant. In press 2013
3. Prediction model for CD34 positive cell yield in peripheral blood stem cell collection on the fourth day after G-CSF administration in healthy donors. Yoshizato T, Watanabe-Okochi N, Nannya Y, Ichikawa M, Takahashi T, Sato T, Masuda A, Yatomi Y, Tsuno NH, Kurokawa M, Takahashi K. Int J Hematol. 98(1):56-65, 2013.
4. A case of Schizophyllum commune sinusitis following unrelated cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Toya T, Shinohara A, Tatsuno K, Seo S, Nannya Y, Ichikawa M, Makimura K, Moriya K, Kurokawa M. 98(2):261-3, 2013.

2. 学会発表

- 第35回日本造血細胞移植学会総会 石川 2013.3.7-9 同種造血幹細胞移植後急性期のビタミン・微量元素に関する前向き観察研究 南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫
- 第35回日本造血細胞移植学会総会 石川 2013.3.7-9 再発低リスク血液疾患に対する

同種造血幹細胞移植時のCsAとFK506の免疫抑制効果の後方視的比較解析 那須涼、南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫

第110回日本内科学会総会 東京 2013.4.12-14 The prospective observational study of vitamins and mineral microelements during acute phase allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫

第110回日本内科学会総会 東京 2013.4.12-14 再発低リスク血液疾患に対する同種造血幹細胞移植時のCsAとFK506の免疫抑制効果の後方視的比較解析 那須涼、南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫

第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10.12-14 Retrospective comparison of CyA and FK506 in allo-SCT for low-risk hematological malignancies 那須涼、南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし