

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

研究分担者：岡本真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 教授）

研究要旨

造血不全では 50 歳以上の患者に対する同種造血幹細胞移植の件数が着実に増加している。ここでは、限られた社会のリソースを有効に使い、移植後後期合併症なく社会復帰できる症例を選択する指標と、至適な時期に移植を施行する支援体制を構築することが求められている。この研究では、これらの課題について検討を加えた。

A．研究目的

様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、この研究班が担当する high-risk MDS、骨髓線維症などの骨髓性造血器腫瘍においては、現時点においても、根治あるいは QOL を保った生存期間を比較的長期に渡って維持する新規治療はなく、現時点においても同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として盛んに施行されている。しかし、ここ 10 年間、その移植成績、特に高齢者における移植成績に有意な改善は認められていない。

高齢化が急速に進む我が国においては、これらの疾患に対する同種造血幹細胞移植において、単に移植後の生存率の向上を目指すのではなく、治療の毒性、治療のコスト、治療後後期合併症、社会全体のリソースの有効活用を考慮して、生活の質を保った社会復帰を目指した移植を施行することが極めて重要となる。その為には、移植前処置、移植後の支持療法を改善するだけでなく、移植に用いる造血幹細胞の供給体制、高齢者の移植適応、そして移植施行までの治療の最適化を図る必要がある。

本研究では、これらの点についての現状と最適

化について検討を行った。

B．研究方法

骨髓不全に対する同種造血幹細胞移植の動向について、日本骨髓バンクおよび日本造血細胞移植データセンターの資料を用いて検討した。

骨髓異形成症候群に対する移植達成率の評価に関しては、後方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会(KSGCT)との共同研究として進め、移植前治療の最適化についての検討を行った。

多様化する造血幹細胞ソースに関しては、日本造血移植学会の WG の臨床研究に参画するとともに、今後の日本骨髓バンク(JMDP)に求められる至適ドナープールサイズについて、他の造血幹細胞ソースとの比較、ドナーコーディネート期間の短縮の可能性、非血縁者からの末梢造血幹細胞採取の導入を視野に入れて検討を加えた。

C．研究結果

高齢者に対する同種造血幹細胞移植の件数は着実に増加していた。高齢者と定義される 65 歳以上の移植件数は 2004 年の 3.2% から 2014 年の 9.9%、50 歳以上の移植件数も 34.6% から 46.4% に着実に増加していた。50 歳以上の症例に限った検討では、この高齢者に対する移植件数増加には主に骨

髓系腫瘍に対する移植の増加が関与していることが示された。この内の約70%がMDSに対する移植であった。一方で、日本骨髄バンクのドナー登録件数は着実に増加している一方で、移植達成率は2010年頃よりほとんど増加していない。この傾向は骨髄バンクドナーだけでなく臍帯血移植においても認められている。また、現時点においてはHLA不一致血縁者(haplo)移植の件数の増加は、現時点では明らかではなかった。また、

日本骨髄バンクの資料では、移植患者だけではなく、ドナー年齢の高齢化も着実に進行していることが示されており、2004年にはドナー年齢の中央値が30歳であったのが、2013年には41歳となっていることが確認された。

MDSの移植前治療の最適化に関する後方視的研究では、2007年から2012年に成人進行期MDS124例を対象として後方視的検討を行った。その結果、急性骨髄性白血病と同様の化学療法あるいはazacytidineによる治療を受けた群と、支持療法のみを受けた群との間で、移植後の生存率及び移植目的治療を決定して時点からの生存率に有意な差は認められなかった。移植に到達しなかった症例が除外されている解析なので、現在、この結果を前方視的臨床試験において確認している。

移植によって生活の質を保った良好な予後期待できる患者の選択に関しては、すべての造血幹細胞ソースの移植症例248例を用いたHCT-CIスコアの前向きvalidationを施行したが全生存率はスコア5以上とそれ以外の2群に分けられるが、スコア5未満での層別化は出来なかった。一方、多変量解析においてはスコア5以上のみが有意な因子として同定され、非再発死亡率に関してはこのスコアの有用性は明らかではなく、全生存率と非再発死亡率の両者においてPSと移植細胞ソースが有意な因子として同定された。これを受けて、JSHCTのWGと連携し、Co-morbidities、年齢、疾患リスク、移植細胞ソース、そして年齢をすべて組み込んだ骨髄不全における移植後予後予測スコ

アリングの作成を開始した。

ドナープールの最適化に関しては、臍帯血移植件数の増加、今後の人口動態、海外および国内での骨髄、末梢血採取件数と骨髄採取件数の比率、そして今後のdonor coordination期間の短縮率から、中長期的な至適ドナープールサイズの検討を開始した。JMDPのドナーに関するデータの解析からは、高齢ドナーでは、医学的理由によって採取まで至らない割合が有意に高い事、高齢のドナーを用いた移植後生存率は若年ドナーを用いた移植と比較して有意に低い事が明らかとなり、現時点では、約年ドナーリクルートとretentionが最重要課題と考えられた。

D. 考察

造血幹細胞ソースの多様化が進む中でいる実際の移植まで(特に非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞移植の場合)の期間短縮に関しては、既に「移植に関する造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の枠組みの中で進められている。この中ではデータセンターを充実されることに加えて、donor search/coordinationのone point accessが検討されてきた。このシステムを効率よく利用することにより、実際に移植のドナーサーチを開始した時点時から実際の移植までの期間に、どのようなことが起こっているのかを明らかにすることが可能となる。しかし、日本造血幹細胞移植学会のデータベースには診断から移植までの治療を含めた治療経過の詳細なデータはなく、この点に関しては、前向きのobservational studyを行うことによって、個々の症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要がある、前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

移植後の良好な予後を期待できる骨髄性腫瘍患者の選択は、社会全体のリソースの有効利用とい

う視点から、既に急速に高齢化が進んでいる我が国では早急に検討すべき課題である。そのスコアリングシステムの構築は現在進行中であるが、将来的には、結果に記載した因子に加えて、老年学的評価、Caregiverの有無、栄養状態などの因子を検討する必要がある。また、現時点ではhaplo移植を組み込んだ解析は行われていない。高齢・少子化が進む現状において、haplo移植と臍帯血移植の比較は、今後の幹細胞の選択にとって必要な検討であると考ええる。

E . 結論

高齢化社会における骨髄性腫瘍・骨髄不全に対する至適な同種造血細胞移植とそれを支える医療体制について検討を加え、現状、移植の最適化に関する研究結果、そして現在進行中の解析について報告した。

F . 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
該当なし

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