

特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学内科学講座血液学部門・総合医学第1講座・教授

研究要旨

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の至適化を目指し、骨髄異形成症候群に対して移植を決断した時点からの前方視的コホート研究を関東造血幹細胞移植共同研究グループにおける多施設共同研究として実施し、平成30年1月に110症例の登録を完了した。移植へのブリッジング治療の差異による移植成績の違いは観察されなかったが、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆され、今後、診断後早期に臍帯血移植やHLA不適合移植を含めた移植を行う臨床試験を計画している。また、再生不良性貧血の初期治療としての造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析では、両者でほぼ同等のQOL補正期待生存期間が得られたが、その比較は免疫抑制療法の奏効率に大きく影響されることが示された。

A. 研究目的

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の実態調査を行い、患者の社会復帰を目指した質の向上とリソース利用の最適化を追究する。また、疫学的解析から移植療法の適応と時期についての検討を行う。造血幹細胞移植のリソース利用の最適化のために、適応や実態について、関係学会とも連携して検討する。

B. 研究方法

骨髄異形成症候群に対して移植を決断した時点から移植後観察期間までの前方視的コホート研究を実施する。移植決断時点で登録することによって、これまでの移植症例を対象とした後方視的研究の欠点を補うことができる。

また、再生不良性貧血の初期治療としての造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析を実施するためにマルコフ決断樹を構築する。

(倫理面への配慮)

全ての研究は倫理委員会での審査、承認を受けて実施する。前方視的コホート研究については被験者から文書での同意を得た上で研究に登録する。

C. 研究結果

骨髄異形成症候群に対して移植を決断した時点からの前方視的コホート研究(関東造血幹細胞移植共同研究グループにおける多施設共同研究)を継続実施した。平成30年1月末時点で目標の100症例に到達し、予定通りに登録を終了した。観察期間を経て、平成31年度から観察期間が終了した症例について順次データの回収を行い、全登録症例のデータの固定作業を開始した。令和2年度はデータ固定を完了し、令和3年度に解析を実施した。移植へのブリッジング治療の差異による移植成績の違いは観察されなかった。一方、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆された。令和4年度に論文を執筆し、現在投稿中で

ある。

再生不良性貧血については、免疫抑制療法群は EBMT の無作為割付比較試験の長期観察結果を、造血幹細胞移植群は国内レジストリーデータ解析結果を用いた臨床決断分析のマルコフ決断樹を作成し、解析を行った。QOL で補正した期待生存期間 (QALY) はそれぞれ 6.77 年、6.74 年と同等であった。しかし、この結果は移植後に GVHD 無しで生存している患者の期待効用、免疫抑制療法後に部分寛解で生存している患者の期待効用、そして免疫抑制療法の奏効率によって影響されることが示された。

D. 考察

骨髓異形成症候群の診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆され、今後、診断後早期に臍帯血移植や HLA 不適合移植を含めた移植を行う臨床試験を計画している。再生不良性貧血についてはマルコフ決断分析の結果から、一律にいずれかの治療を推奨するのは適切ではなく、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-R 刺激薬の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきであると考えられた。

また、前研究班において、ウマ ATG はウサギ ATG よりも優れている可能性が高いことをメタアナリシスによって示したが、現状において日本国内ではウマ ATG を使用することができない。ウマ ATG 製剤である ATGAM は 1990 年代に国内治験が完了しているため、当該薬について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出し、平成 30 年 10 月の審査において承認された。令和 2 年度に開始された国内治験が完了し、令和 4 年 6 月に医薬品製造販売承認申請が行われた。

E. 結論

国際的にもこれらの疾患に対する造血幹細胞移植の適応や至適な実施時期についての研究は少なく、本研究の成果は本調査研究班の「診療の参照ガイド」や日本造血細胞移植学会のガイドライン

を通して全国の診療施設で利用可能とすることによって、広く社会に還元されることが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinobu Kanda, Kensuke Usuki, Mitsuhiro Inagaki, Akiko Ohta, Yoji Ogasawara, Naoshi Obara, Shinichi Kako, Mineo Kurokawa, Naoki Shimada, Takahiro Suzuki, Asahito Hama, Hiroki Yamaguchi, Shinji Nakao, Hirohito Yamazaki. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. Int J Hematol doi: 10.1007/s12185-022-03530-6. Online ahead of print.

2. 学会発表 なし

H. 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