



Prognostic impact of the dosage of methotrexate combined with tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after cord blood transplantation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安達, 美和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003911

博士 (医学) 安達 美和

論文題目

Prognostic impact of the dosage of methotrexate combined with tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after cord blood transplantation

(臍帯血移植後の移植片対宿主病予防としてタクロリムスと併用するメソトレキセートの用量が予後に与える影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

臍帯血移植は骨髄移植に代替される同種造血幹細胞移植として確立されつつある。臍帯血移植における重症の急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) の発症率は非血縁骨髄移植と同等とされており、臍帯血移植においても GVHD 予防は重要である。臍帯血移植後の GVHD 予防ではタクロリムス (TAC) などのカルシニューリン阻害薬とメソトレキセート (MTX) の併用が一般的であるが、MTX の至適用量は確立されておらず、MTX 原法 (15 mg/m² を移植後 day 1、10mg/m² を day 3、6)、MTX 標準用量 (short-MTX; 10 mg/m² を day 1、7 mg/m² を day 3、6)、MTX 低用量 (mini-MTX; 5 mg/m² を day 1、3、6) など複数の投与方法が報告されている。これは、GVHD 予防が重要である一方で、MTX の血液毒性により好中球生着が遅延する可能性が問題となるためである。そこで、MTX 低用量 (mini-MTX) 群と MTX 標準用量 (short-MTX) 群の臨床転帰を後方視的に比較し、MTX の至適用量について検討した。

[患者ならびに方法]

2006年2月から2018年9月に浜松医科大学と浜松医療センターにおいて臍帯血移植を受けた83例(浜松医科大学47例、浜松医療センター36例)を解析した。TACはday -1から0.025 mg/kg/dayを持続静注し、血中濃度が15 ng/ml程度となるように投与量を調節した。Mini-MTXは2006年2月から2016年3月まで、short-MTXは2016年2月以降に臍帯血移植を受けた症例に用いられた。本研究はヘルシンキ宣言に則って行なわれており、浜松医科大学臨床研究倫理委員会(症例番号20-210)、浜松医療センター倫理委員会(承認番号2020-3-045)の承認を得た。

[結果]

Mini-MTX群は63例、short-MTX群は20例が登録された。好中球生着までの期間はmini-MTX群、short-MTX群ともに20日(p=0.38)、好中球生着率は80.3%と95.0%(p=0.28)であった。生着不全はmini-MTX群で9.8%、short-MTX群で5.0%に認められた。急性GVHDの発症はgrade 2-4がそれぞれ47.8%と57.9%(p=0.67)、grade 3-4が14.3%と5.3%(p=0.24)であり有意差を認めなかった。しかし、grade 4の急性GVHDはmini-MTX群のみに2例発症した。慢性GVHDの発症は有意差を認めなかった(47.5% vs. 68.4%, p=0.17)。移植後1年の非再発死亡率はmini-MTX群で32.0%、short-MTX群で5.0%に認め(p=0.02)、mini-MTX群で有意に高率であった。非再発死亡の内訳は、感染症7例、生着不全4例、

急性 GVHD 3 例、血球貪食症候群 3 例、肝類洞閉塞症候群 2 例、二次がん 2 例、血栓性微小血管症 2 例であった。移植後 1 年の再発または病勢増悪は mini-MTX 群で 31.0%、short-MTX 群で 24.2% であり ($p = 0.38$)、有意差を認めなかった。移植後 1 年の全生存率は 46.9% と 88.7% ($p < 0.01$) であり、mini-MTX 群で有意に低下していた。多変量解析では、全生存率を低下させる予後因子として MTX の用量 (mini-MTX, hazard ratio (HR) : 4.11, $p = 0.03$) と原疾患が高リスクであること (HR: 1.93, $p = 0.04$) が抽出された。移植実施時期 (2006 年～2012 年 vs. 2013 年～2018 年) は有意差を認めなかった (HR: 0.92, $p = 0.81$)。

[考察]

本研究では GVHD 予防として用いられる MTX の用量が低用量 (mini-MTX 群) であることが全生存率低下に対する独立した負の予後因子であることが示された。Mini-MTX 群において非再発死亡が多いことが全生存率を低下させた。一方、MTX の用量は好中球生着に影響しなかった。

好中球生着までの期間は、本研究では mini-MTX 群と short-MTX 群ともに 20 日であり、既報の mini-MTX を用いた報告 (20.5 日)、short-MTX を用いた報告 (21 日) の好中球生着までの期間と同等であった。Short-MTX よりも MTX の用量が多い投与方法 (15 mg/m^2 を day 1、 10 mg/m^2 を day 3、6) で行った研究でも好中球生着までの期間は 21 日と報告されており、GVHD 予防で用いられる MTX は臍帯血移植の好中球生着までの期間に影響を与えないことが示唆された。

急性 GVHD の発症は両群で有意差を認めなかったが、grade 4 の急性 GVHD は mini-MTX 群のみに認めた。前述の short-MTX よりも MTX の用量が多いレジメンでは short-MTX よりも重症急性 GVHD の発症が少ないと報告されており、臍帯血移植の GVHD 予防においては十分量の MTX を用いることが重要であると考えられた。

本研究では mini-MTX 群で非再発死亡が有意に高率であった。Mini-MTX 群の非再発死亡の原因は、好中球生着前は感染症と生着不全、好中球生着後は急性 GVHD が多く認められた。Mini-MTX 群は short-MTX 群よりも移植施行時期がより以前であるため、感染症予防等の支持療法の違いが感染症発症に影響した可能性がある。

本研究の限界としては、後方視的解析であること、移植施行時期の違う 2 群間を比較していること、原疾患の背景、移植前処置、支持療法などが両群間で異なること、short-MTX 群の症例数が比較的少数であることなどが挙げられる。しかしながら、本研究は GVHD 予防として TAC と併用する MTX の用量が臍帯血移植の生存率に影響する重要な予後因子であることを示した点で意義がある。

[結論]

臍帯血移植において TAC と十分量の MTX を併用する GVHD 予防方法は全生存率に影響を与える重要な予後因子である。MTX を減量しても好中球生着までの期間は変化せず、再発死亡率が増加することにより全生存率が低下することが明らかになった。