

東海大学大学院令和元年度博士論文

骨髓異形成症候群に関連した変化を有する
急性骨髄性白血病の同種移植成績
および予後因子

指導 安藤 潔教授

東海大学大学院医学研究科
先端医科学専攻

原田 介斗

・この学位申請論文は、Biology of Blood and Marrow Transplantationに掲載された主要公刊論文を基に作成された。

・Biology of Blood and Marrow Transplantationに掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの許可を得ている。

【総括】

骨髄異形成症候群に関連した変化を有する急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC)は、一般的な急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia-not otherwise specified, AML-NOS)と比較して予後不良とされるが、AML-MRCに対する造血幹細胞移植の成績や同種移植患者における予後因子については明らかになっていない。そこで、我々は日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理データベースを用いて2003年から2016年までに同種移植を受けたAML-MRC患者4091人の成績をAML-NOS患者3964人の成績と比較した。AML-MRC群およびAML-NOS群の3年生存率は35.5% vs. 50.6%とAML-MRC群で有意に低かった。またAML-MRC群は3年再発率42.3% vs. 32.1%と有意に高く、3年非再発死亡率も26.3% vs.

22.0%と有意に高かった。AML-MRC患者を階層的分類に基づいて群分けを行ったところ、異形成のみの群はAML-NOSと比較して有意に全生存率が優れ、一方で一染色体欠失染色体異常(monosomal karyotype, MK)、複雑染色体異常(complex karyotype, CK)、および-5/del(5q)は有意に全生存率が劣った。骨髄異形成症候群の既往や-7/del(7q)は全生存率に影響を与えなかった。これらの結果に基づき、AML-MRC患者を診断基準に基づいてリスク分類を行った。すなわち、MKを高リスク群、CKおよび-5/del(5q)を中間リスク群、その他を低リスク群としたところ、3年生存率は低リスク群50.7%、中間リスク群36.9%、高リスク群13.8%であった($p < 0.001$)。リスク分類、高齢、不良なPerformance statusスコアは移植時の疾患状態に関わらず全生存のリスク因子であった。また、Grade I - IIの急性移植片対宿主病は有意に3年再発率を減少させ(24.7% vs. 31.6%)、全生存率を改善した(ハザード比0.64)。我々の作成したリスク分類はAML-MRCの多様な移植成績の予後を予測する上で有用と考えられた。

【研究の背景】

骨髄異形成症候群(MDS)に関連した変化を有する急性骨髄性白血病(AML-MRC)はWHO分類2008で多系統の異形成、MDS/骨髄増殖性疾患の既往、MDS関連の染色体異常のいずれかを有する急性骨髄性白血病と定義される、多様な疾患集団である(図1a)。近年発表されたWHO分類2016においても、del(9q)やトリソミー8をMDS関連の染色体異常から除外するなどの改訂はあったものの、AML-MRCはAMLの中で独立した疾患単位として定義されている。これまでの報告では、AML-MRCは一般的な急性骨髄性白血病(AML-NOS)と比較して予後が不良とするものが多いが、これらの多くは化学療法による治療成績であり、同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を施行された患者における予後の比較ではない。同様に、異形成のみによるAML-MRCなど、AML-MRC患者における報告されている予後良好因子は化学療法によるものであり、allo-SCTを受けた症例に適用可能かどうかは不明である。

Allo-SCTは移植片対宿主病(GVHD)などによる治療関連死亡のリスクを有するが、移植片対白血病(GVL)効果が期待されるため、化学療法のみで治癒が見込めないAML患者に対しても治癒をもたらさうる治療である。染色体によるリスク分類において予後中間群もしくは予後不良群の患者や、その他疾患予後が不良と考えられる場合にはallo-SCTの施行が推奨されているため、AML-

MRC患者で移植可能な症例に対しては積極的にallo-SCTが施行されている。近年、骨髄非破壊的前処置の開発によりその適応も高齢者にも広がってきている。AML-MRCは生物学的に多様な疾患単位であるため、allo-SCTの成績を規定する因子も多様であると考えられる。しかしながら、これまでAML-MRCにおけるallo-SCTの成績をまとめた報告は単施設からの報告のみであり、症例数は十分でなく、診断基準ごとの詳細な移植成績についての大規模な報告は存在しない。したがって、allo-SCTを施行されたAML-MRC患者における予後予測因子も明らかになっていない。そこで、本研究では全国データを用いてAML-MRCとAML-NOS患者におけるallo-SCTの成績を比較し、AML-MRCの診断基準ごとの移植成績を明らかにし、allo-SCT施行患者における予後因子を明らかにすることを目的とした。

【考察と展望】

これまでに、AML-MRC全体の同種移植成績はAML-NOSと同等であったことが単施設での解析で報告されているが、我々はTRUMP2に登録された症例を用いて解析を行ったところ、AML-MRCはAML-NOSよりも移植成績が劣っていた。本研究で多様な集団を含むAML-MRC患者を細分化すると、AML-NOSよりも成績が優れる群、同等な群、不良な群があり、同種移植成績は非常に多様であった。これらの結果から、我々はAML-MRCのWHO診断基準に基

づいた疾患側の因子からなるリスク分類(低、中間、高リスク)を作成した。予想通り、MK、CKはAML-NOSよりも予後不良であったが、NCCN分類で予後不良群とされている-7/del(7q)は、MKやCKに当てはまらない孤立性-7/del(7q)の場合にはAML-NOSと同等の成績であった。孤立性-7/del(7q)を有する患者で化学療法のみで治療された場合の予後が不良であることを踏まえれば、同種移植は孤立性-7/del(7q)の不良な予後を少なくとも改善しうると考えられた。既報でも、-7のみを有する症例の移植成績が不良でないことが報告されており、本報告と一致した。しかし、7番染色体異常全体のうち約半分はMKおよびCKに含まれ、これらの患者はAML-NOSよりも予後が不良であるため注意が必要である。また5番染色体異常に関して、孤立性のdel(5q)をもつMDSは本来レナリドマイドが有効である比較的予後良好な疾患であるが、-5は予後不良群とされており、NCCNガイドラインの染色体分類はAMLにおいてこれらの両染色体異常とともにpoor riskとして定義している。しかしallo-SCT患者における5番染色体異常の予後への影響は明らかになっておらず、MK患者における-5/del(5q)の予後への影響も一致した見解は得られていない。さらに、MK、CKに当てはまらない孤立性-5/del(5q)に対する同種移植成績はこれまでごく少数の報告しかなく、今回我々は初めてこれらの症例の移植後成績が不良であることを示した。孤立性-5/del(5q)も同種移植だけ

では不良な予後を克服できておらず、今後さらなる治療開発が望まれる。しかし一番の予後不良なグループはMKを有する群であった。そこで、MK患者のさらなる層別化を試みるためにMKに含まれる染色体異常の内容によって予後を比較したところ、 $-5/\text{del}(5q)$ 、 $-7/\text{del}(7q)$ を有する群は非常に移植後の全生存率が不良であった。これは既報とも合致する結果であった。現在、我々AML-WGはAML-MRCに限定せず、すべてのCK/MK患者における予後因子についての臨床研究を行っており、その結果も待たれる。

AML-MRCは通常のAMLよりも化学療法感受性が低いため非寛解期で移植が行われることが多く、また未治療でupfrontにallo-SCTを行う場合もしばしばある。そこで、AML-MRCコホートでの予後因子解析について、移植時の病期ごとに分けて評価を行ったところ、我々の作成したリスク分類は移植時病期を問わず有意な予後因子であった。寛解期移植において、中間リスクおよび高リスクの3年生存率は53%および34%であり、選択バイアスの可能性はあるものの、これまでに報告されている移植を行わない場合の生存率よりも優れた成績であり、これらの疾患に対する同種移植の有用性が確認された。したがって、中間リスク、高リスクの患者の寛解期間が短いことを踏まえ、寛解達成した場合速やかに同種移植を考慮すべきと考えられた。一方で、中間リ

スク、高リスク症例の非寛解期移植の成績は非常に不良であり、同種移植だけでは不良な予後を克服しきれないと考えられた、したがってこれらの患者に対する移植適応は慎重に判断すべきであろう。CK、MKの患者群は高率にTP53変異を有すると報告されており、この遺伝子変異が予後不良である原因と考えられる。TP53はDNA障害の修復、細胞周期の制御、修復不可能な障害をうけた細胞のアポトーシス誘導などを調節している。TP53変異はRASシグナルの異常と共存することが多いが、TP53の変異はこれらががん遺伝子によるがん細胞の異常増殖を促進する。本研究においてMKはCKの患者群よりも予後不良であったが、実際、MKの患者はMKを満たさないCKの患者よりもTP53変異を有する可能性が高いことが報告されている。近年DNAメチル化阻害剤がTP53変異陽性例に効果があるとの報告があり、今後同薬剤と同種移植の組み合わせによって予後を改善するかどうかの検証が必要である。

非寛解期移植の予後因子として、骨髓中芽球割合ではなく末梢血中芽球割合が独立した予後因子であったことも注目すべきである。既報でも末梢血中芽球割合の重要性を報告しているものがあり、末梢血中芽球割合がdisease burdenや特定の予後不良な遺伝子変異と関連がある可能性があるため、今後遺伝子変異情報を含めた包括的検証が望まれる。ドナーソースに関しては、血縁一致以外のドナーからの移植は再発率が低か

ったが、非再発死亡率が高いため結果として全生存率に差を認めなかった。しかしながら注目すべき点として臍帯血移植もしくは非血縁一致ドナーからの移植は再発率低下の利点の方が大きく、良好な無白血病再発と関連した。一方で、我々の予想に反して移植前処置の強度は全生存率だけでなく、再発率にも影響を与えなかった。これは前処置強度よりも同種免疫反応によるGVL効果が再発防止により重要であることを示唆する結果であった。

そのため、我々はAML-MRCに対する同種移植における急性GVHDの予後への影響について解析を行った。Grade I - II 急性GVHD発症は再発を有意に減らし、GVL効果を示唆する結果であった。軽症急性GVHDは非再発死亡率に大きな影響を与えなかったため、良好な全生存率に寄与した。この結果は過去に報告されている急性白血病患者に対するGrade I - II 急性GVHDの予後改善効果とも矛盾しなかった。またこの効果は非寛解期移植においてより明らかであり、非寛解期移植の不良な予後を改善しうると考えられた。

本研究の限界として、後方視的解析であること、遺伝子変異に関するデータを含まないことがまず挙げられる。実際、AML-MRCにおいてASXL1やTP53などの遺伝子変異は予後と関連あることが報告されている。また最新のWHO分類2016では、診断基準で多系統の異形成の

みを満たす場合、NPM1やCEBP α 変異が陽性の症例は予後良好であることが報告されており、AML-MRCから除外することになっているが、遺伝子変異データの欠損のためこれらの患者を除外することができなかった。これが、我々の結果で異形成のみの患者の予後が良好であったことに関連している可能性がある。次に、移植前後の化学療法の詳細データが欠損していることが挙げられる。上記のように移植前にDNAメチル化阻害剤を用いることでより寛解期に入れて移植することができる可能性があり、また移植後の維持療法としての使用も検討の余地がある。これについては現在CK and/or MKを有するAMLに対するDNAメチル化阻害剤を治療戦略に組み込んだ臨床研究が実施されている(ClinicalTrial.gov: NCT03080766)。さらに、化学療法を移植前に用いないupfrontなallo-SCTも有用である可能性があり、我々もその有用性を既に報告している。これらを踏まえ、今後AML-MRCに対する治療戦略をより確立していくことが今後の課題である。

【結論】

我々の作成したリスク分類は、容易に利用できる染色体情報と臨床情報をもとに分類され、多様な予後をもつAML-MRCを効率的にリスク分けできると考えられた。疾患状態、患者状態、ドナーソースを考慮して適切なタイミングで同種移植を施行すること、また急性GVHD

を適切にコントロールすることでAML-MRCの予後を改善しうると考えられる。