



Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as pre-emptive therapy for severe graft-versus-host disease

西川, 真一郎

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4776

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004776>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	西川 真一郎
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4776 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as pre-emptive therapy for severe graft-versus-host disease （同種造血幹細胞移植後 30 日以降のミコフェノール酸モフェチル継続投与は重症移植片対宿主病に対する“先制攻撃的治療”となる）

審 査 委 員

主 査	教 授	具 英成
	教 授	熊谷 俊一
	教 授	平井 みどり

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

**Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30
in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
as pre-emptive therapy for severe graft-versus-host disease**

同種造血幹細胞移植後 30 日以降のミコフェノール酸モフェチル継続
投与は重症移植片対宿主病に対する“先制攻撃的治療”となる

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

内科学講座 血液内科学分野

(指導教員：伊藤 光宏 教授)

西川 真一郎

同種造血幹細胞移植術は、難治性造血器悪性疾患に対し根治を望める治療法として適応が拡大されつつあるが、その安全性は十分なものではない。移植成績を向上させるため、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) の克服が重要な課題の 1 つとして挙げられる。

本邦では、急性 GVHD の予防として、シクロスポリン (cyclosporine A; CyA) やタクロリムス (FK506) などカルシニューリン阻害剤がキードラッグとして用いられ、メトトレキサート (methotrexate; MTX) や抗胸腺抗体 (anti-thymocyte globulin; ATG) 等の併用が一般的に行われてきた。しかし、一度発症した重症急性 GVHD の治療成績は不良であり、初期治療薬である副腎皮質ホルモンに反応しない急性 GVHD の非再発死亡率は極めて高い。副腎皮質ホルモン不応例に対する二次治療剤の有効率は 40% 以下であり、無効例の長期生存は殆ど望めない。急性 GVHD の重症化を未然に防ぐことが重要であり、より安全でかつ有効性の高い急性 GVHD 予防法の確立が必要とされている。また、この数年急速に普及してきた成人臍帯血移植においては、骨髄や末梢血幹細胞移植と比較し、生着不全や移植早期に認められる免疫反応 (Hyperacute GVHD) による非再発死亡の克服が臨床課題としてあげられる。

これらの問題を解決する薬剤として、我々は免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) に注目した。MMF は、消化管粘膜や肝臓等でミコフェノール酸 (mycophenolic acid; MPA) に加水分解された後、選択的にリンパ球増殖を抑えることにより免疫抑制効果を発揮する。移植後急性 GVHD 予防のため標準的に用いられてきた MTX と比較し、口腔粘膜障害の副作用が少なく、また急性拒絶反応 (生着不全) を抑制し移植片生着までの期間を短縮させるという報告もあり、近年欧米では有望な急性 GVHD 予防剤の 1 つとして多用されるようになっていく。我々も一次生着不全をきたした初回臍帯血移植患者 4 名の救済的臍帯血再移植時に急性 GVHD 予防として FK506 に MMF を併用したところ、重篤な口内炎の合併症なく全例に生着を認め、救命する事が出来た (Transplantation 83:1281-82, 2007)。

このように MMF の有用性は示唆されるが、同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防剤としての至適投与量・投与方法については未だ確立されていない。腎臓や心臓、

肝臓等の臓器移植において使用される MMF の拒絶反応抑制効果は、MPA の血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) に依存し、 AUC_{0-12h} を 30~60mg hr/1 にコントロールすることが推奨されている。しかし、同種造血幹細胞移植時においては、固形臓器移植時と比較し、MPA の血中濃度は有意に低く、また個体差も大きいと報告されており、MMF の投与量やトランプ値から AUC を推測し投与量を決定することは困難である。また、高い MPA の血中濃度により高い臨床効果が期待出来るとの報告もあり、至適 MMF 投与法確立のためには、MPA 血中濃度測定による薬物動態 (pharmacokinetic/pharmacodynamic; PK/PD) 解析が必要であると考えた。そこで我々は、High-performance liquid chromatography (HPLC) 法を用いた MPA 測定系を確立し、急性 GVHD 予防剤 MMF 至適投与法確立を目的とした PK/PD 解析研究を行った。その結果、同種造血幹細胞移植後早期においては、1) 分 2 投与では MMF1 回投与量の増量による AUC の上昇効果はなく、用量依存性に MPA 血中濃度上昇は期待出来ないこと、2) 1 日投与回数の増加、すなわち分 2 投与ではなく分 3 投与によって MPA の平均血中濃度 (Concentration at steady state; C_{ss}) を上昇させることが出来ること、3) それにより維持された高い C_{ss} は、重篤な急性 GVHD 発症を予防出来る可能性があることが明らかにした (Int J Hematol. 88: 599-601, 2008)。

我々の報告も含め MMF を用いた同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防に関する臨床研究の多くは、移植後 30 日目までの継続投与を規定しているが、それ以降の継続投与の有用性については未だ十分な議論がなされておらず、施設によってその取り扱いが異なるのが実状である。そこで本研究では、MMF を急性 GVHD 予防剤として用いた同種造血幹細胞移植患者において、移植後 30 日以降の MMF 継続投与の有効性および安全性について後方視的な解析を行った。

対象は、2003 年 12 月から 2008 年 3 月までの間、神戸大学医学部附属病院にて急性 GVHD 予防剤として MMF の投与を行った成人同種造血幹細胞移植患者 41 名である。そのうち、移植後 30 日で投与を終了した群 (A 群) は 25 名 (末梢血幹細胞移植 2 名、骨髄移植 8 名、臍帯血移植 15 名; 分 2 投与 23 名、分 3 投与 2 名)、移植後 31 日以降も継続・漸減投与した群 (B 群) は 16 名 (末梢血 6 名、骨髄 2 名、臍帯血 8 名; 分 2 投与 2 名、分 3 投与 14 名) であった。B 群における MMF 継続・

漸減投与の条件は、1) HLA アリル 1 座以上のミスマッチドナーからの移植、2) Grade I 以上の急性 GVHD の発症、3) $0.5 \times 10^9/L$ 以上の好酸球数増多症、4) 37.5℃ 以上の非感染性発熱のいずれかを認める場合とした。結果として、B 群における MMF 投与期間の中央値は、64.5 日 (50-94 日) であった。

MMF 投与による毒性については、NCI-CTC ver.2.0 に基づき評価を行った。MTX 投与で高頻度に見られる Grade 3 以上の口内炎は、A 群に 1 名認めるのみであった。Grade 3 以上の消化管毒性 (大部分は下痢) は、A 群で 11 名、B 群で 10 名に認められたが、各群での発症率に有意差はなく ($p = 0.25$)、またこれらの毒性は移植前処置による影響と考えられた。サイトメガロウイルスの再活性化は、いずれの群でも高率に認められたが (A 群 vs. B 群 = 76.0% vs. 68.8%; $p = 0.94$)、臍帯血移植患者の割合が比較的大きいことも理由の一つと考えられた (A 群 vs. B 群 = 60% vs. 50%)。再発率についても各群で有意差は見られず (A 群 vs. B 群 = 20.0% vs. 18.8%; $p = 0.92$)、移植後 30 日以降の MMF 継続投与の安全性については問題がないものと考えられた。

続いて、急性 GVHD の予防効果について評価を行った。移植後 30 日までの Grade I 以上の急性 GVHD 発症率は、A 群 vs. B 群 = 45.5% vs. 43.8% (ハザード比 1.05; $p = 0.92$)、移植後 100 日まででは A 群 vs. B 群 = 72.1% vs. 62.5% (ハザード比 1.20; $p = 0.92$) と同等の成績であった。しかし、移植後 100 日までの Grade II 以上の急性 GVHD 発症率については、A 群 vs. B 群 = 42.3% vs. 12.5% (ハザード比 0.24; $p = 0.045$) であり、特に移植後 30 日までに Grade I 以上の急性 GVHD を発症し 30 日以降に Grade II 以上の急性 GVHD へと進展した患者の割合は、A 群で 11 名中 8 名、B 群で 8 名中 1 名であったことから ($p = 0.017$)、移植後 30 日以降の MMF 継続投与により、重篤な急性 GVHD の発症・進展が有意に抑制出来るものと考えられた。

移植後 30 日以降の継続・漸減投与は、急性 GVHD 予防としてのみならず、好酸球増多や非感染性発熱のみの移植片対宿主反応や軽症の急性 GVHD が重篤な急性 GVHD への進展を阻止する“先制攻撃的治療”としての要素も有すると考えられる。

近年海外では、生着不全防止のため複数臍帯血移植が成人に広く行われるようになってきているが、比較的重篤な急性 GVHD の発症も報告されている。“先制攻撃的治療”

により、これらの移植成績を向上させる可能性がある。今後、前向きな比較試験を行い、移植後 30 日以降の MMF 継続投与の有用性を実証するとともに、急性 GVHD 予防剤 MMF の至適投与法の確立による同種造血幹細胞移植術の治療成績向上に努めたい。

要旨

同種造血幹細胞移植術は、難治性造血器悪性疾患に対し根治を望める治療法として適応が拡大されつつあるが、その安全性は十分なものではない。移植成績を向上させるには、急性 GVHD の重症化を未然に防ぐことが重要であり、安全でかつ有効性の高い急性 GVHD 予防法の確立が必要である。また、この数年急速に普及してきた成人臍帯血移植は、骨髄や末梢血幹細胞移植と比較し、生着不全や移植早期に認められる免疫反応（Hyperacute GVHD）による非再発死亡の克服が臨床課題となっている。本研究では、免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル（MMF）に注目した。MMF は、消化管粘膜や肝臓等でミコフェノール酸（MPA）に加水分解された後、免疫抑制効果を発揮する。移植後急性 GVHD 予防のため標準的に用いられてきた MTX と比較し、口腔粘膜障害の副作用が少なく、近年欧米では有望な予防剤の 1 つとして多用されている。当該研究者は、一次生着不全をきたした初回臍帯血移植患者 4 名の救済的臍帯血再移植時に急性 GVHD 予防として FK506 に MMF を併用したところ、重篤な口内炎の合併症なく全例に生着を認め、救命する事が出来たとしている（Transplantation 83:1281-82, 2007）。しかし MMF の有用性は示唆されるものの、同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防剤としての至適投与量・投与方法については未だ確立されていない。本研究は、HPLC 法を用いた MPA 測定系を確立し、MPA 血中濃度測定による薬物動態（pharmacokinetic/pharmacodynamic; PK/PD）の観点から至適 MMF 投与方法の確立を目指した。その結果、同種造血幹細胞移植後早期においては、1) 分 2 投与では MMF1 回投与量の増量による AUC の上昇効果はなく、用量依存性に MPA 血中濃度上昇は期待出来ないこと、2) 1 日投与回数の増加、すなわち分 2 投与ではなく分 3 投与によって MPA の平均血中濃度（Concentration at steady state; C_{ss}）を上昇させることが出来ること、3) それにより維持された高い C_{ss} は、重篤な急性 GVHD 発症を予防出来る可能性があることが明らかにした（Int J Hematol. 88: 599-601, 2008）。

以上の研究に引き続いて本研究では、MMF を急性 GVHD 予防剤として用いた同種造血幹細胞移植患者において、移植後 30 日以降の MMF 継続投与の有効性および安全性について後方視的な解析を行った。対象は、2003 年 12 月から 2008 年 3 月までの間、神戸大学医学部附属病院にて急性 GVHD 予防剤として MMF の投与を行った成人同種造血幹細胞移植患者 41 名である。そのうち、移植後 30 日で投与を終了した群（A 群）は 25 名（末梢血幹細胞移植 2 名、骨髄移植 8 名、臍帯血移植 15 名；分 2 投与 23 名、分 3 投与 2 名）、移植後 31 日以降も継続・漸減投与した群（B 群）は 16 名（末梢血 6 名、骨髄 2 名、臍帯血 8 名；分 2 投与 2 名、分 3

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2052 号	氏 名	西川 真一郎
論文題目 Title of Dissertation	Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as pre-emptive therapy for severe graft-versus-host disease 同種造血幹細胞移植後 30 日以降のミコフェノール酸モフェチル継続投与は重症移植片対宿主病に対する“先制攻撃的治療”となる		
審査委員 Examiner	主 査 具 英成 Chief Examiner 副 査 熊 谷 俊一 Vice-examiner 副 査 平 井 みどり Vice-examiner		

(要旨は 1, 000 字～2, 000 字程度)

投与 14 名)であった。B 群における MMF 継続・漸減投与の条件は、1) HLA アリル 1 座以上のミスマッチドナーからの移植、2) Grade I 以上の急性 GVHD の発症、3) $0.5 \times 10^9/L$ 以上の好酸球数増多症、4) 37.5°C 以上の非感染性発熱のいずれかを認める場合とした。結果として、B 群における MMF 投与期間の中央値は、64.5 日 (50-94 日)であった。毒性については、Grade 3 以上の口内炎は、A 群に 1 名認めるのみであった。Grade 3 以上の消化管毒性 (大部分は下痢) は、A 群で 11 名、B 群で 10 名に認められたが、各群での発症率に有意差はなく ($p = 0.25$)、またこれらの毒性は移植前処置による影響と考えられた。サイトメガロウイルスの再活性化は、いずれの群でも高率に認められたが (A 群 vs. B 群 = 76.0% vs. 68.8% ; $p = 0.94$)、臍帯血移植患者の割合が比較的大きいことも理由の一つと考えられた (A 群 vs. B 群 = 60% vs. 50%)。再発率についても各群で有意差は見られず (A 群 vs. B 群 = 20.0% vs. 18.8% ; $p = 0.92$)、移植後 30 日以降の MMF 継続投与の安全性については問題がないものと考えられた。

続いて、急性 GVHD の予防効果について評価を行った。移植後 30 日までの Grade I 以上の急性 GVHD 発症率は、A 群 vs. B 群 = 45.5% vs. 43.8% (ハザード比 1.05; $p = 0.92$)、移植後 100 日まででは A 群 vs. B 群 = 72.1% vs. 62.5% (ハザード比 1.20; $p = 0.92$) と同等の成績であった。しかし、移植後 100 日までの Grade II 以上の急性 GVHD 発症率については、A 群 vs. B 群 = 42.3% vs. 12.5% (ハザード比 0.24; $p = 0.045$) であり、特に移植後 30 日までに Grade I 以上の急性 GVHD を発症し 30 日以降に Grade II 以上の急性 GVHD へと進展した患者の割合は、A 群で 11 名中 8 名、B 群で 8 名中 1 名であったことから ($p = 0.017$)、移植後 30 日以降の MMF 継続投与により、重篤な急性 GVHD の発症・進展が有意に抑制出来るものと考えられた。

移植後 30 日以降の継続・漸減投与は、急性 GVHD 予防としてのみならず、好酸球増多や非感染性発熱のみの移植片対宿主反応や軽症の急性 GVHD が重篤な急性 GVHD への進展を阻止する“先制攻撃的治療”としての要素も有すると考えられる。

近年海外では、生着不全防止のため複数臍帯血移植が成人に広く行われるようになっているが、比較的重篤な急性 GVHD の発症も報告されている。“先制攻撃的治療”により、これらの移植成績を向上させる可能性がある。

以上により本研究は、急性 GVHD の予防法開発に新しい端緒を開く価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があるものと認める。