

平成 21 年 4 月 30 日 現 在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790405  
 研究課題名（和文） 本邦における造血幹細胞移植後二次癌の頻度・リスクに関する研究  
 研究課題名（英文） Incidence and risk of secondary malignancy after hematopoietic stem cell transplantation among Japanese patients  
 研究代表者  
 熱田 由子 (ATSUTA YOSHIKO)  
 名古屋大学・医学部・寄附講座助教  
 研究者番号：50432274

## 研究成果の概要：

造血幹細胞移植(HSCT)後の二次性固形腫瘍に関して、成人血縁者間移植患者を対象に頻度およびリスク因子の検討を行った。2007年までに初回血縁者間 HSCT が実施され、日本造血細胞移植学会全国調査に報告された16歳以上の成人9388例（移植年1974-2007年）を対象とした。80例において二次性固形腫瘍が確認され、移植後1年以内の発症が12例に認められた。累積発症率は5年において0.6% (95%信頼区間[CI], 0.5-0.8%)、10年において1.2% (95%CI, 0.9-1.5%)であった。5例において2種類の固形腫瘍の発症が見られた。日本人の一般人口データとの比較では、発症リスクは一般人口と比べ有意に高く（標準頻度比(SIR) = 1.3, 95%CI, 1.1-1.6）特に口腔癌（SIR = 12.5, 95%CI, 7.7-19.1）食道癌（SIR = 6.4, 95%CI, 3.3-11.2）におけるリスクが高かった。移植後1年以上生存した患者5776例での二次性固形腫瘍発症リスク因子の検討では、TBI、慢性GVHD 含め有意なリスク因子はなかった。癌腫によっては一般人口に比べて高頻度の発症率であることを示したことは大きな意義がある。移植後患者のフォローにおいて二次癌の可能性を念頭に置いた対応が必要であること、さらに定期的なスクリーニングの必要性を示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学・臨床疫学

## 1. 研究開始当初の背景

移植成績の向上から長期生存者の数が増え、近年では移植後の晩期合併症の重要性が増

加している。申請者らは名古屋地区の16移植施設にて1981年から2000年に移植を受けた1451患者の中で移植後1年以上生存した

809 人を対象に造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 後の固形腫瘍の頻度・リスク因子・予後を検討した。頻度は移植後 5 年の時点で 1.9%、10 年の時点で 4.2%であった。固形癌の発症頻度は、欧米からの報告では移植後 10 年で 2.2%、15 年で 6.7%であった。リスクファクターとしては移植前治療の放射線治療、慢性 GVHD 発症などの報告がある。移植時年齢は 10 歳未満がそのリスクが高いとする報告や、20 歳以上やより高齢患者にリスクの増加があるとする報告がある。Case-control study にて慢性 GVHD とその治療が扁平上皮癌の発症に強く関与していることが示されている。

日本人は欧米の人々に比べ遺伝的に均一な集団であることから、移植後の重要な合併症である graft-vs-host disease (GVHD) の重症度が低いことが知られている。さらに日本人における癌種の頻度は諸外国との相違点もあることから、盛んに造血幹細胞移植医療が行われるようになって 20 年を越えた現在、本邦における移植後の二次癌の実態を確認することは急務な課題と考えられる。これまでこのテーマにおける 3 万件を超えるようなデータベースでの大規模解析はなされていない。結果として得られる頻度情報および重要なリスク因子は、今後の HSCT 医療を支えるエビデンスとなる。

## 2. 研究の目的

造血幹細胞移植後の晩期合併症の中でも重要度の高い二次癌において、本邦におけるその頻度およびリスク因子の検討を行うことが本研究の目的である。二次がんのがん種ごとに、日本人の一般集団と発症頻度を比較し、移植後のがん種ごとのリスクも明かとする。明かとされる情報により、造血幹細胞移植後患者のフォローアップにおける癌スクリーニングに関する推奨される方法が明らかとなる。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究対象者

日本造血細胞移植学会・骨髄移植推進財団・日本さい帯血バンクネットワークに登録された造血幹細胞移植を受けた患者のうち、以下の条件をみたすものを解析対象とする。

- 対象年齢：16 歳以上の成人
- 対象疾患 (原疾患)：報告された全ての原疾患
- 移植時期：初回報告から 2007 年 12 月までの移植を受けた症例
- 移植回数：第 1 回目の移植症例のみ

### (2) 研究デザイン

本研究は後方視学的研究である。

以下の解析方法で生存解析を実施する。

- Cumulative incidence：移植日を起算日とし、2 次癌以外による死亡を競合リスクとして扱い、2 次癌発症日、死亡日、最終観察日 (生存例の場合) のいずれか最もはやいものをイベントとして Cumulative incidence を算出する。
- 2 次癌発症のリスクファクター解析：Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量・多変量解析を行う。検討するリスクファクター (age, sex, primary diagnosis, donor type, stem cell source, conditioning regimen (use of TBI, use of ATG), T cell depletion, presence of acute GVHD, presence of chronic GVHD, HLA disparity, など)
- Standardized incidence ratios (SIR)：解析対象集団の性別、年齢、カレンダー年別の観察人年を算出し、それに日本人の疫学データを掛け合わせることでより期待される癌発生頻度を算出する。実際に観察された二次癌の発生数との比 (Standardized incidence ratios (SIRs)) とその 95% 信頼区間を算出する。

## 4. 研究成果

2007 年までに初回血縁者間造血幹細胞移植が実施され、日本造血細胞移植学会全国調査に報告された 16 歳以上の成人 9388 例 (移植年 1974-2007 年) を対象とした。移植時年齢中央値は 40 歳 (16-74)、男性 59%、原疾患は急性骨髄性白血病 33%、急性リンパ性白血病 18%、慢性骨髄性白血病 15%、悪性リンパ腫 11%、その他 23%であった。ドナーは同胞が 86%、その他血縁 11%、不明 3%で、human leucocyte antigen (HLA) 一致が 79%、不一致が 15%、不明 6%であった。骨髄破壊性前処置が 76%に行われ、54%が全身放射線照射 (TBI) を含んでいた。

80 例において二次性固形腫瘍が確認され、移植後 1 年以内の発症が 12 例であった。累積発症率は 5 年で 0.6% (95% 信頼区間 [CI], 0.5-0.8%)、10 年で 1.2% (95% CI, 0.9-1.5%) であった。5 例では 2 種類の固形腫瘍の発症が見られた。日本人の一般人口データとの比較では、発症リスクは一般人口と比べ有意に高く (標準頻度比 (SIR) = 1.3, 95% CI, 1.1-1.6) 特に関腔癌 (SIR = 12.5, 95% CI, 7.7-19.1)、食道癌 (SIR = 6.4, 95% CI, 3.3-11.2) でのリスクが高かった。移植後 1 年以上生存した患者 5776 例での二次性固形腫瘍発症リスク因子の検討では、TBI、慢性 GVHD 含め有意なリスク因子はなかった。造血細胞移植を受けた患者は、一般人口に比べて高頻度に二次性固形腫瘍を発症していた。癌腫によっては一般人口に比べて高頻度

の発症率であることを示したことは大きな意義がある。移植後患者のフォローにおいて二次癌の可能性を念頭に置いた対応が必要であること、さらに定期的なスクリーニングの必要性を示した。非血縁者間移植も含めた解析を今年度予定している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H; Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and Risk Factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:439-46 査読有
2. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood.* 2009;113:2096-103 査読有
3. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, and Kato S, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood.* 2009;113:1631-8 査読有
4. Nishida T, Murayama T, Hirai H, Okamoto S, Sao H, Hara M, Kanamori H, Atsuta Y, Matsuo K, Morishima Y, Kodera Y. Phase II study of tacrolimus and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after HLA-A, B, and DRB1 genotypically mismatched unrelated bone marrow transplantation among Japanese patients. *Int J Hematol.* 2009;89:98-105 査読有
5. Azuma H, Hirayama J, Akino M, Miura R, Kiyama Y, Imai K, Kasai M, Koizumi K, Kakinoki Y, Makiguchi Y, Kubo K, Atsuta Y, Fujihara M, Homma C, Yamamoto S, Kato T, and Ikeda H. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion.* 2009;49:214-18 査読有
6. Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Yasuda T, Takahashi T, Tsujimura A, Sugimoto K, Oba T, Terakura S, Atsuta Y, Murata M, Ito M, Kodera Y, and Miyamura K. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:43-9 査読有
7. Kano M, Goto Y, Atsuta Y, Naito M, Hamajima N. Smoking cessation after genotype notification: pilot studies of smokers employed by a municipal government and those on Nagoya University medical campus. *Nagoya J Med Sci.* 2007;69:149-56 査読有
8. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, and Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int J Hematol.* 2007;86:269-74 査読有
9. Terakura S, Azuma E, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, Atsuta Y, Kodera Y, Yazaki M, Naoe T, Kato K. Hematopoietic Engraftment in Recipients of Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Is Affected by the CD34(+) and CD8(+) Cell Doses. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:822-30 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 熱田由子ら、成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較、第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 12 日京都
2. 吉見礼美ら、アジア諸国・地域における造血細胞移植適応疾患の動向の比較、第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10

日京都

3. Atsuta Y, et al. Favorable response to low dose steroid treatment in Japanese patients with chronic GVHD. 13th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. 2008/04/26, Taipei, Taiwan.
4. Yoshimi A, et al. Transplant Activity Survey of APBMT 2007, updated. 13th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. 2008/04/26, Taipei, Taiwan.
5. Atsuta Y, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2008/04/01, Florence, Italy.
6. Kodera Y, et al. Current status of the APBMT registry. 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2008/04/01, Florence, Italy.
7. 熱田由子ら、登録制度；日欧米の比較、第 30 回日本造血細胞移植学会総会 2008 年 3 月 1 日大阪
8. 吉見礼美ら、アジア諸国における造血細胞移植件数の調査：アジアパシフィック造血細胞移植グループ (APBMT) の報告、日本造血細胞移植学会総会 2008 年 3 月 1 日大阪
9. 鈴木律朗ら、造血細胞移植登録の調査項目に関する検討：日本と欧米の比較日本造血細胞移植学会総会 2008 年 3 月 1 日大阪
10. Atsuta Y, et al. Clinical Impact of Chronic GVHD on Japanese Patients. Asian Workshop for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008/01/20, Kobe, Japan.
11. Kato S, et al. Comparison of 6586 Unrelated Bone Marrow Transplants (UBMT) and 2713 Unrelated Cord Blood Transplants (UCBT) in Japan. 49th Annual Meeting of American Society of Hematology. 2007/12/08, Atlanta, USA.
12. Hishizawa M, et al. Allografting for Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma: A Nationwide Retrospective Analysis. 49th Annual Meeting of American Society of Hematology. 2007/12/08, Atlanta, USA.
13. 熱田由子ら、日本国内の造血幹細胞移植登録一元化初年度の報告、第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 2007 年 10 月 12 日福岡
14. Atsuta Y, et al. Increase of Fludarabine-based Reduced Intensity Conditioning for Hematological Malignancies in Japan: Comparable Outcome with Conventional Conditioning. 12th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. 2007/09/23, Peking, China.
15. Yoshimi A, et al. Survey of hematopoietic stem cell transplantation activity in APBMTG: 2007. 12th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. 2007/09/22, Peking, China.
16. Suzuki R, et al. Toward the APBMTG HSCT registry: Search for the survey items. 12th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. 2007/09/22, Peking, China.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熱田 由子 (ATSUTA YOSHIKO)  
名古屋大学・医学部・寄附講座助教  
研究者番号：50432274