

細胞数と移植成績

患者およびドナーへの影響

宮村耕一、稲本賢弘

医療委員会

日本骨髓移植財団

Data cleaningおよびイベントの定義、整理

Original dataはN=8479

NCC/ptkgのデータがあるのはN=7958

まず濃度、採取量、患者体重から補えるものは計算した。
次にNCC濃度で $10(x10E6)$ を越える28名を個別に検討し、
情報が信頼できない例を削除することで8139例において
NCC/kgが利用可能となった。(Page 1-2)

次にCovariate cleaningに示す通りcovariateの作成を行った。
詳細はPage3-4に示す。

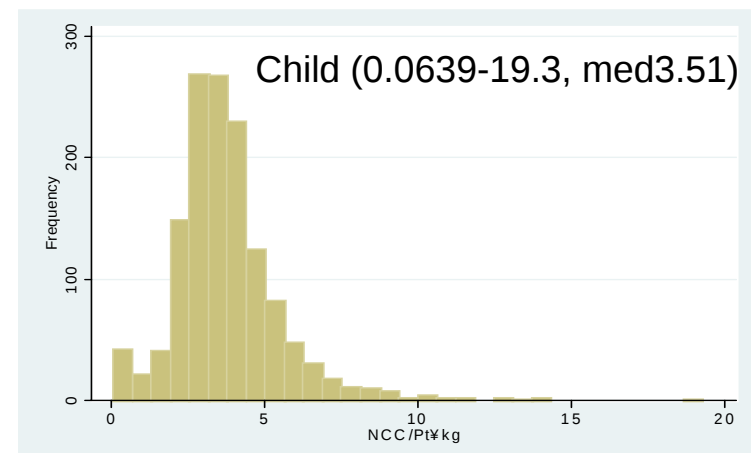
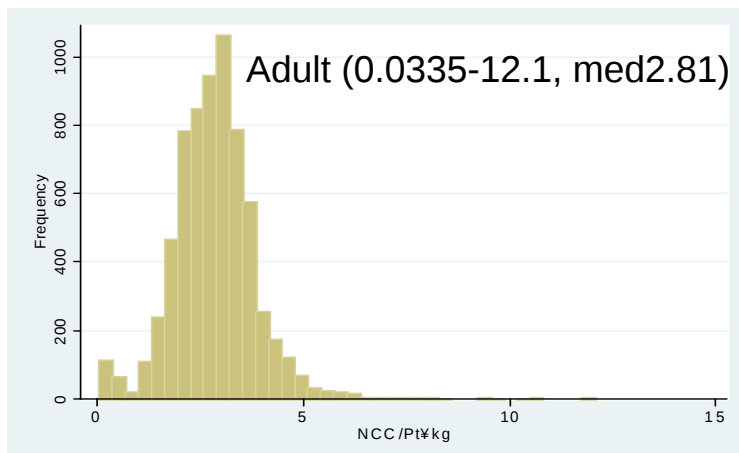
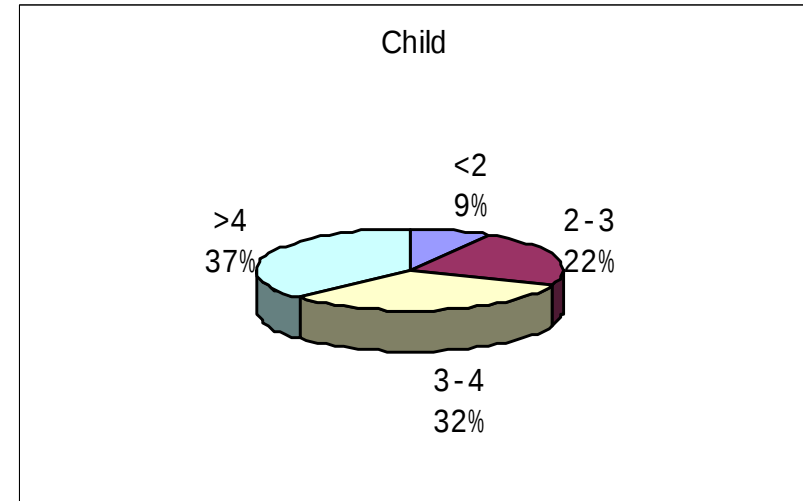
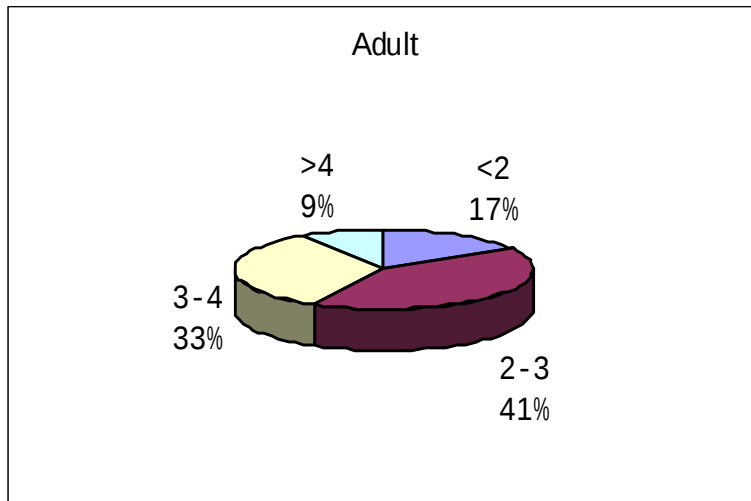
イベントの整理の詳細はPage5-8に示す。

統計解析方法

- Kaplan-Meier method, Log-rank, Cox hazard model
Overall survival
- Cumulative incidence method, Gray test, Competing hazard regression model
好中球・Plt・Ret回復日数
再発
非再発死亡
急性/慢性GVHD
- Logistic model
早期死亡
好中球・Plt・Ret回復率
肺炎
全身感染
間質性肺炎
出血性膀胱炎

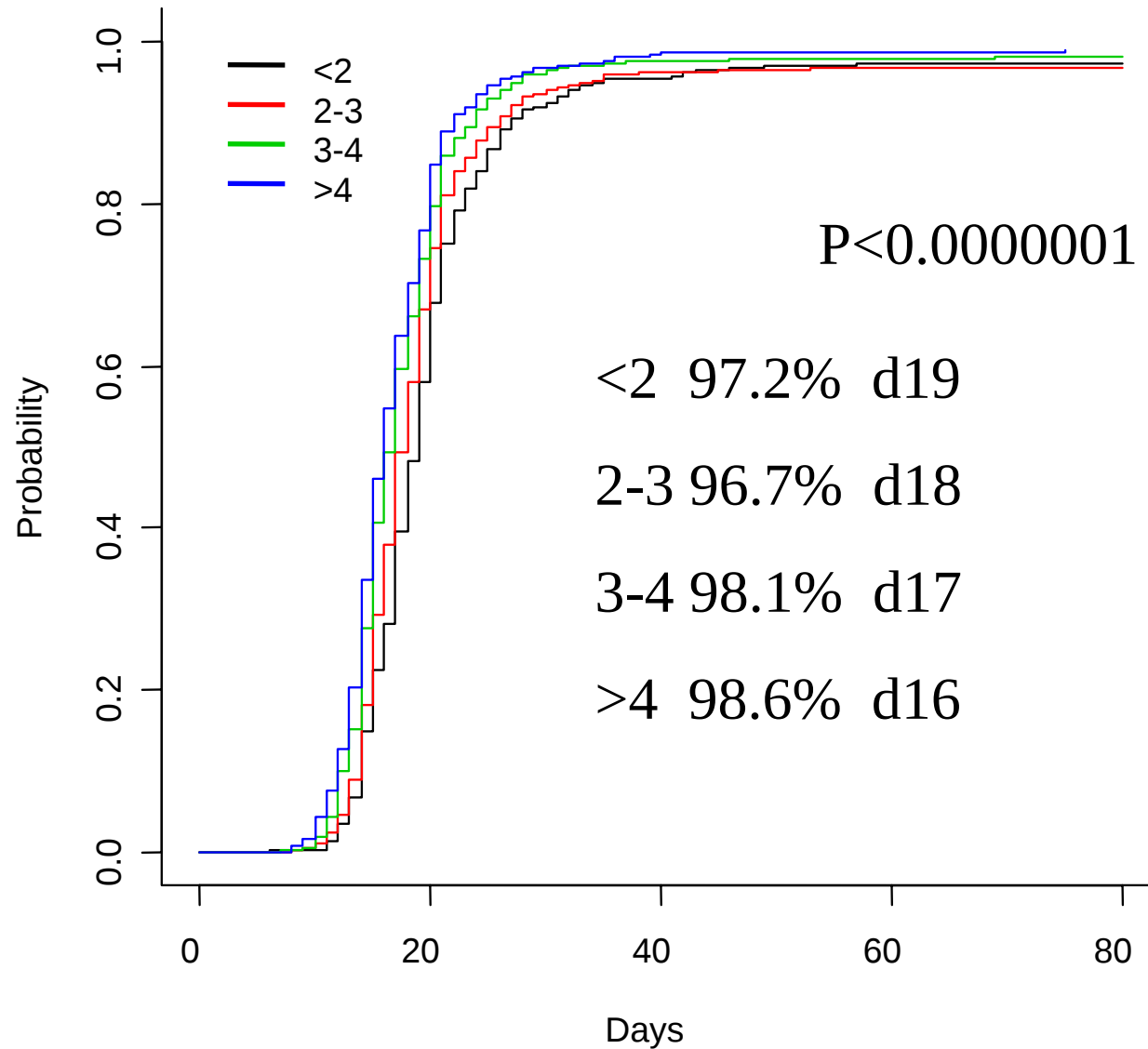
Patient characteristics (n=8139)

	NCC/kg <2	2-3	3-4	>4	Total
Adult	1,134	2,775	2,237	617	6,763
Child	119	305	440	512	1,376
Total	1,253	3,080	2,677	1,129	8,139



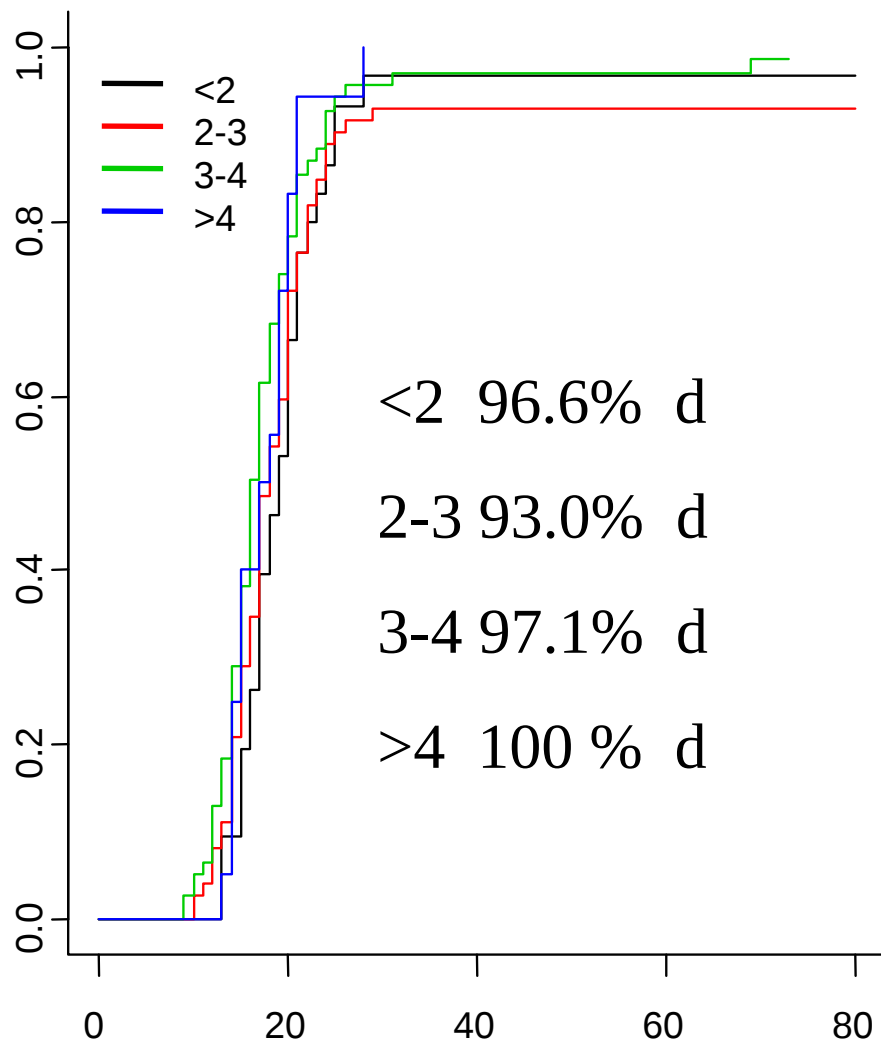
その他の詳細は別表(Excelファイル)参照

Neu500 Adult Cumulative incidence (n=5020)

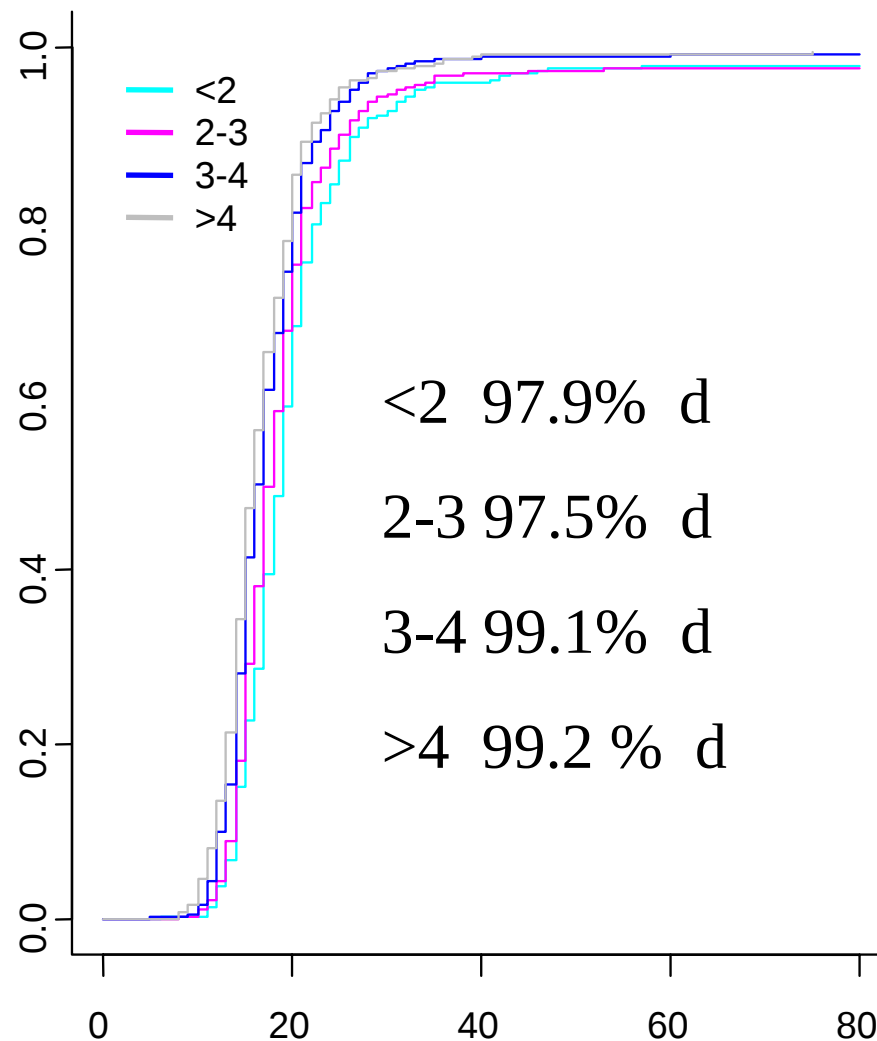


Neu500 Adult Cumulative incidence (n=4981)

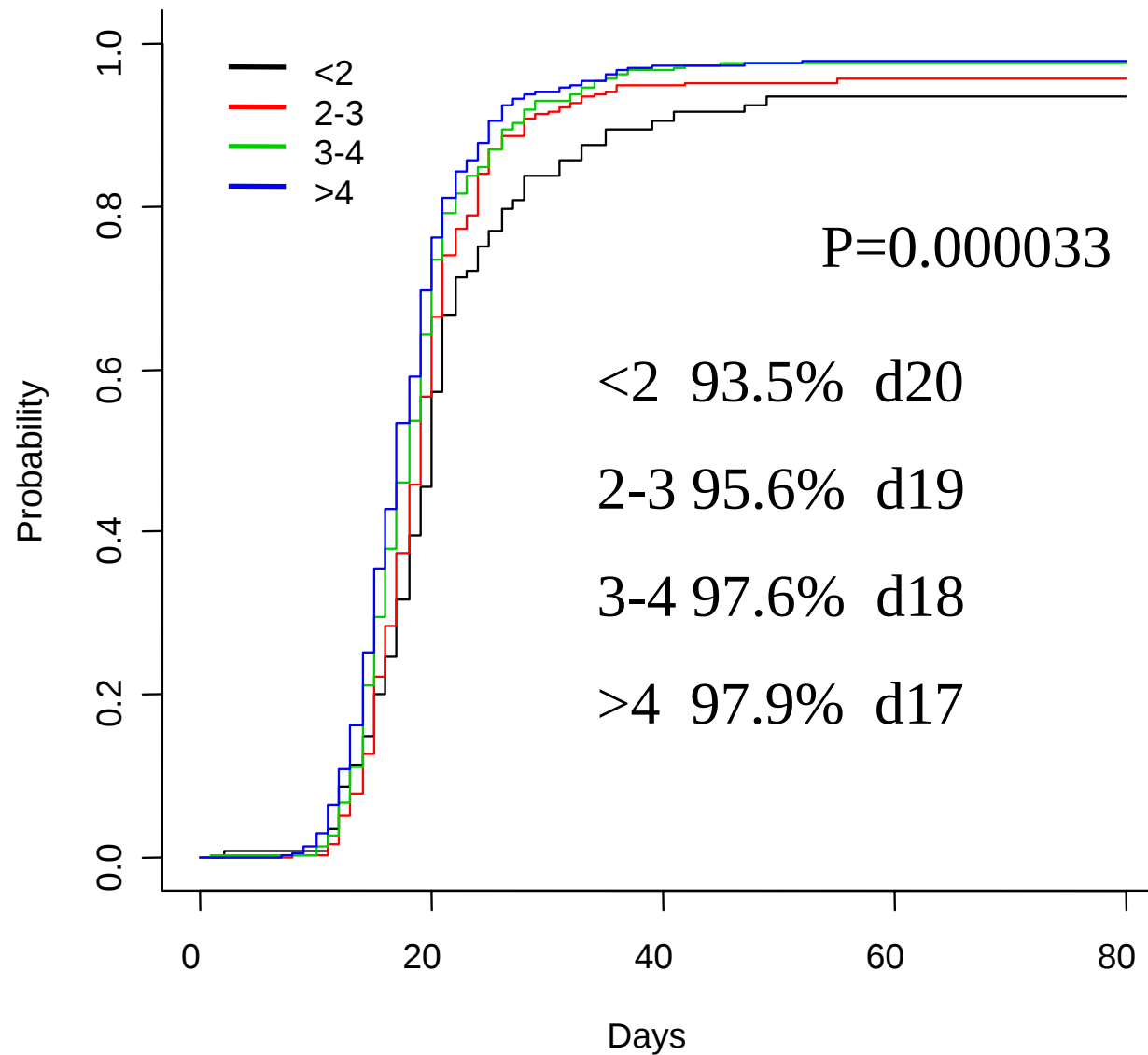
Benign (n=206)



Malignancy (n=4775)



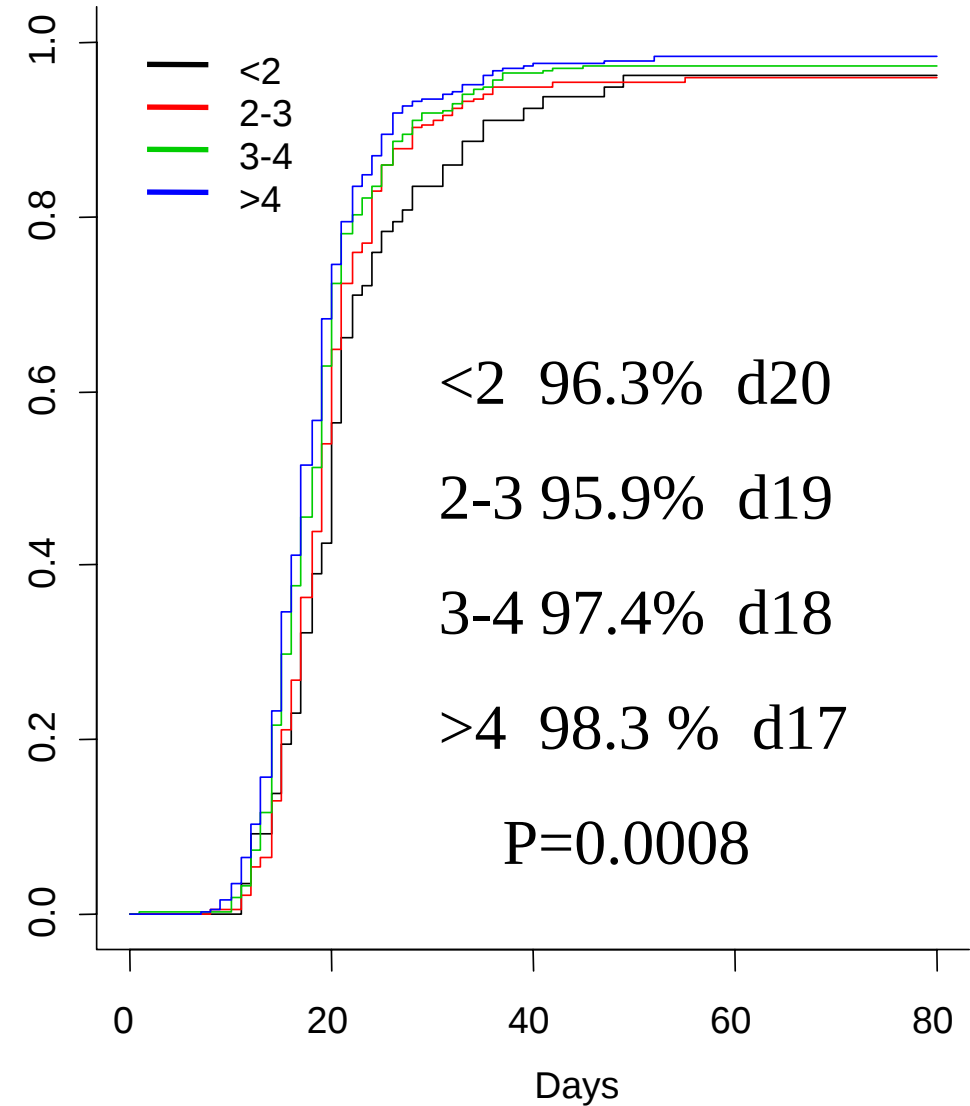
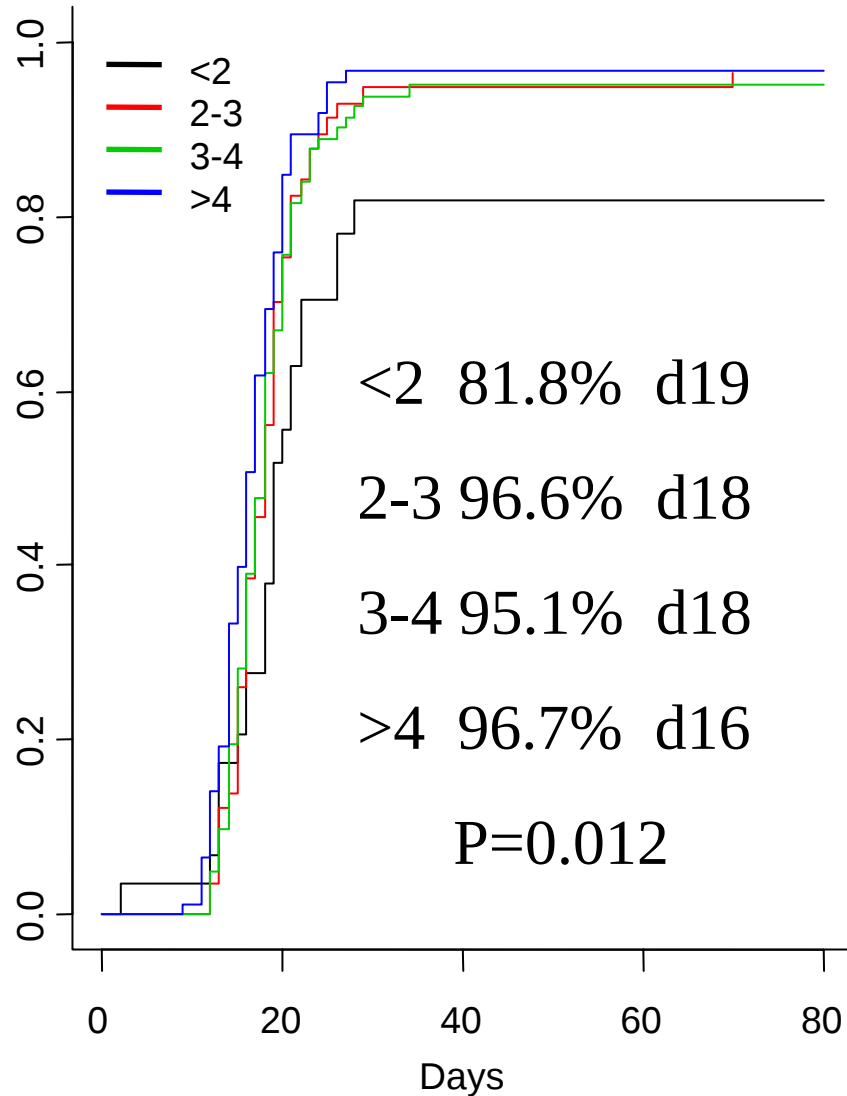
Neu500 Child Cumulative incidence (n=1320)



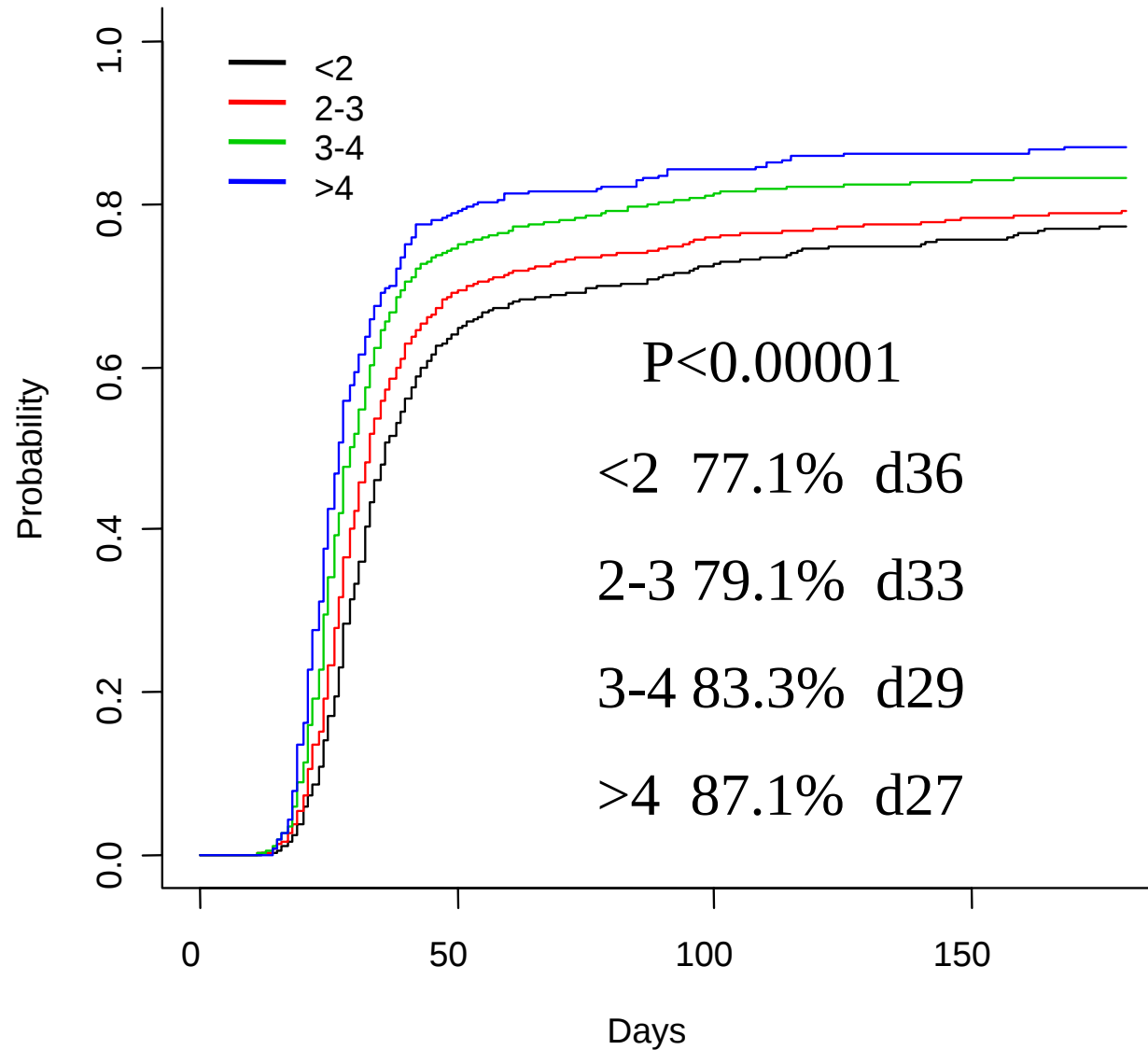
Neu500 Child Cumulative incidence (n=1320)

Benign (n=245)

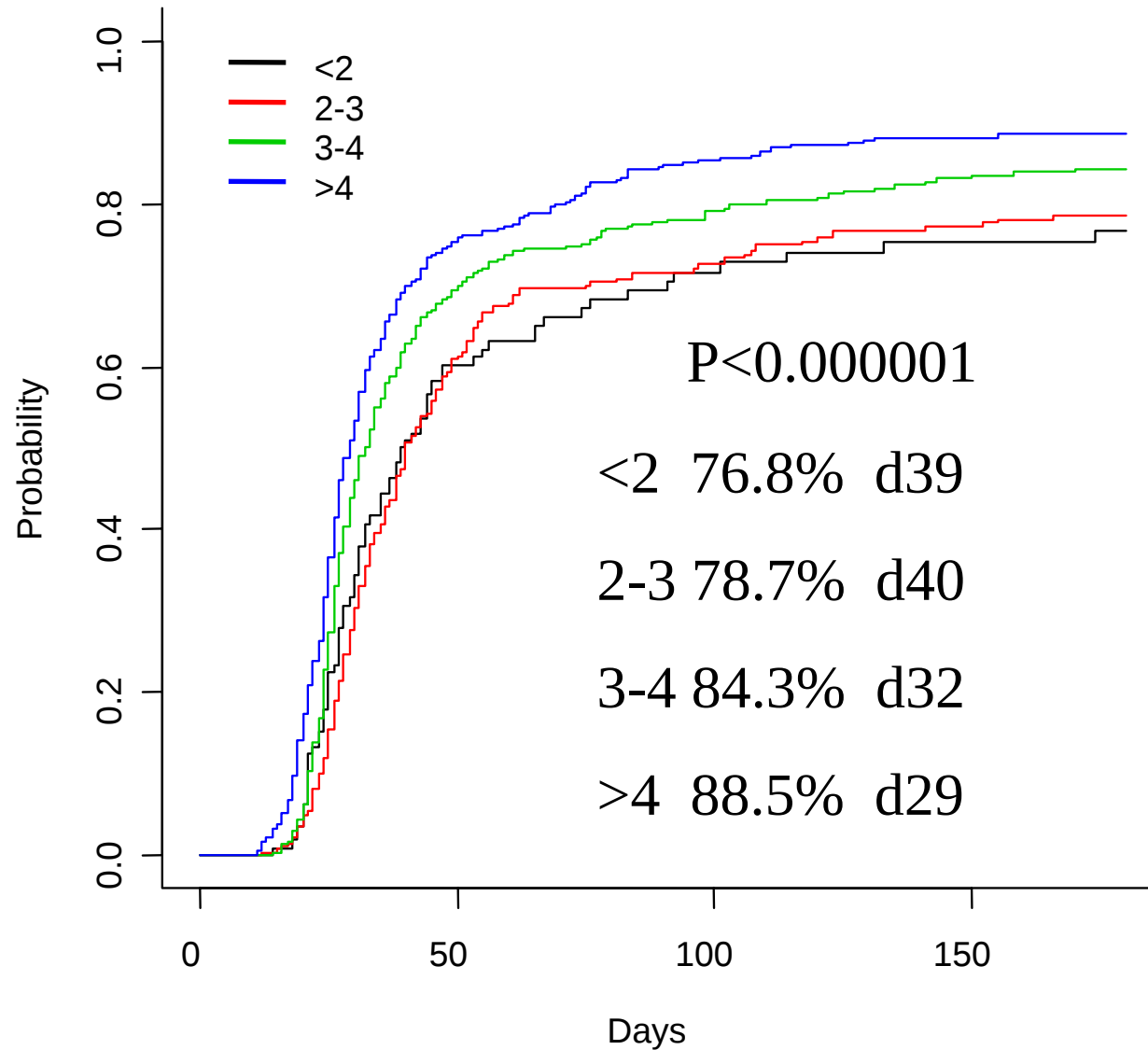
Malignancy (n=1075)



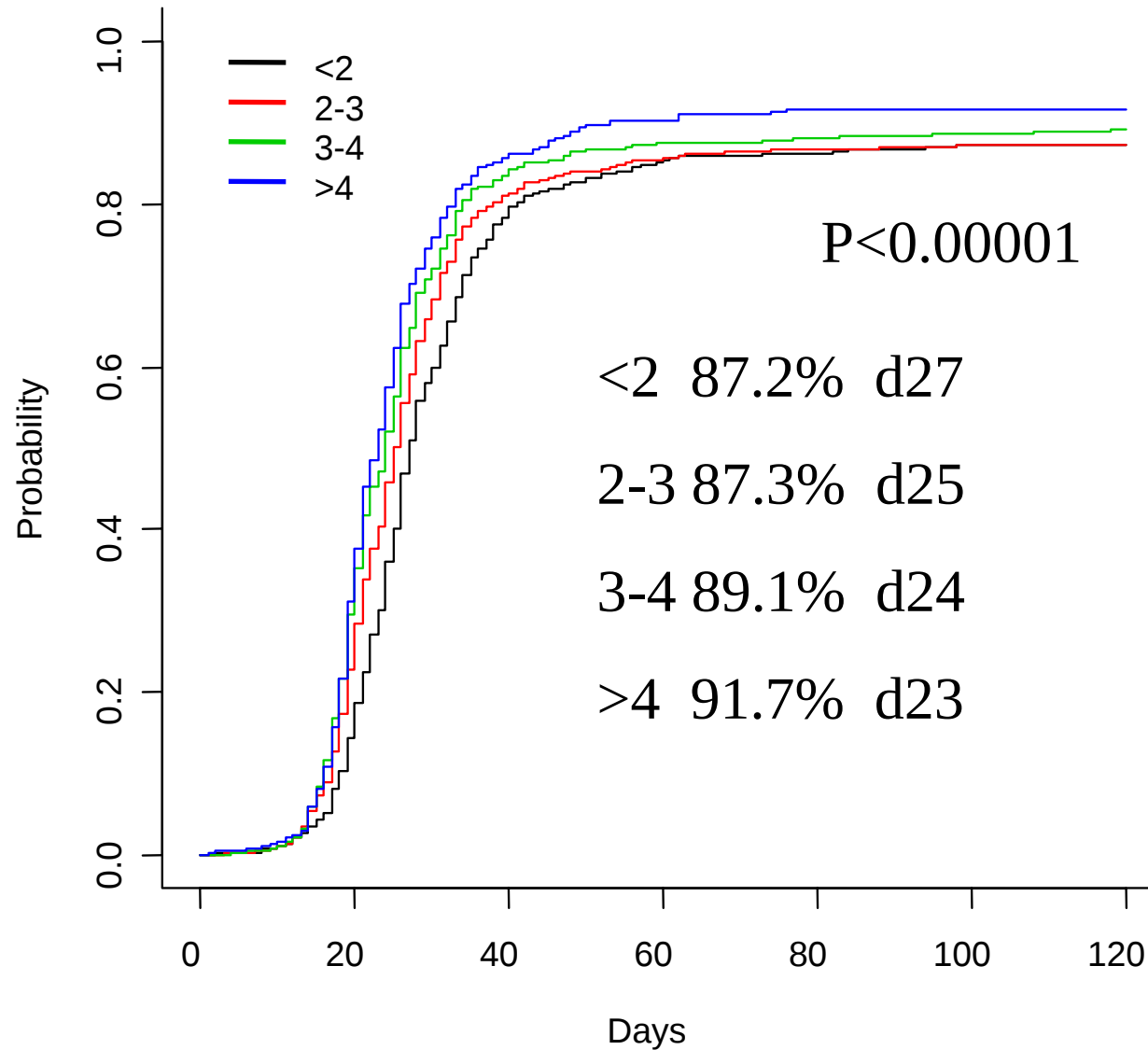
Plt5 Adult Cumulative incidence (n=5039)



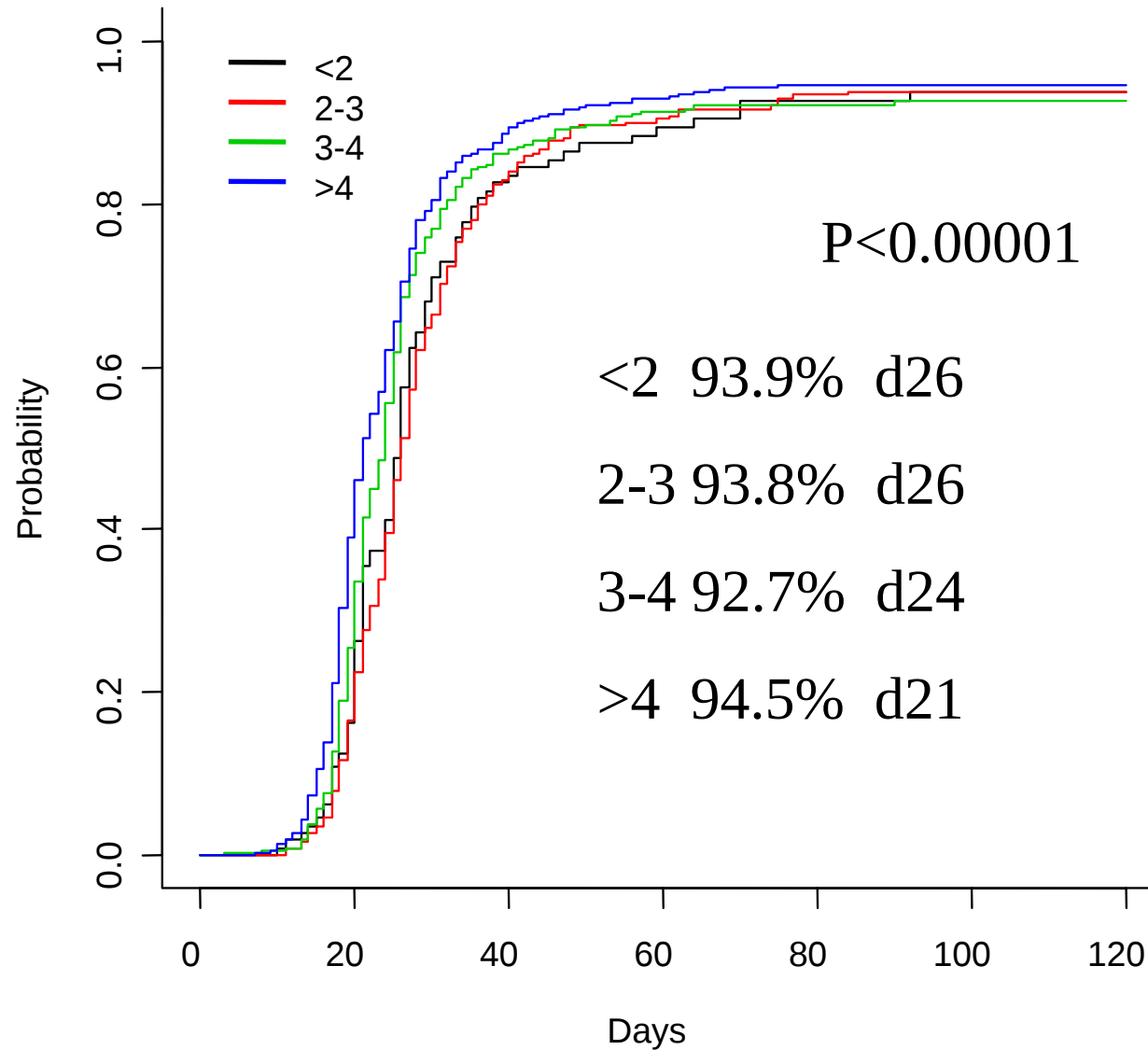
Plt5 Child Cumulative incidence (n=1323)



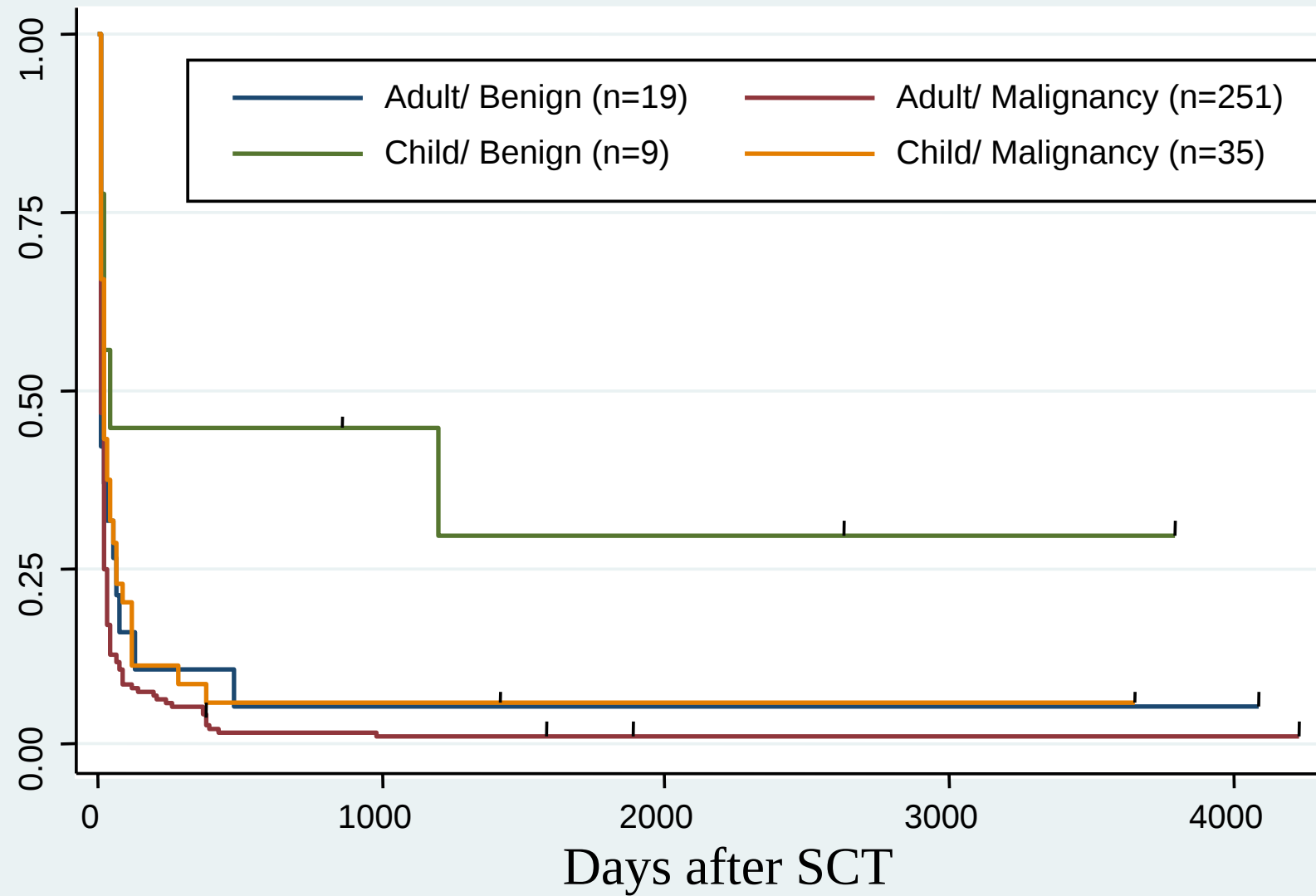
Ret1 Adult Cumulative incidence (n=5039)



Ret1 Child Cumulative incidence (n=1323)

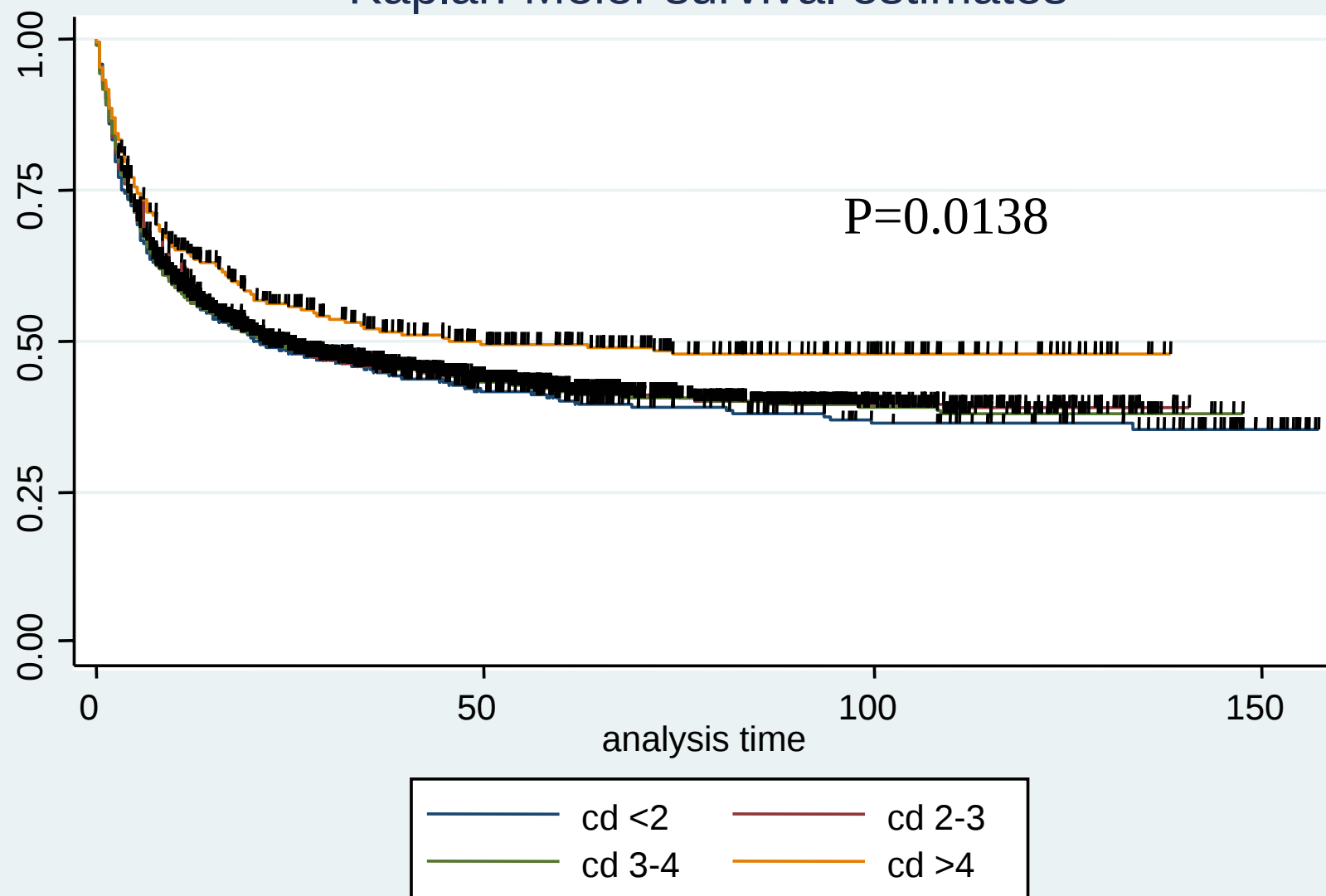


好中球回復不全患者のOS (n=314)

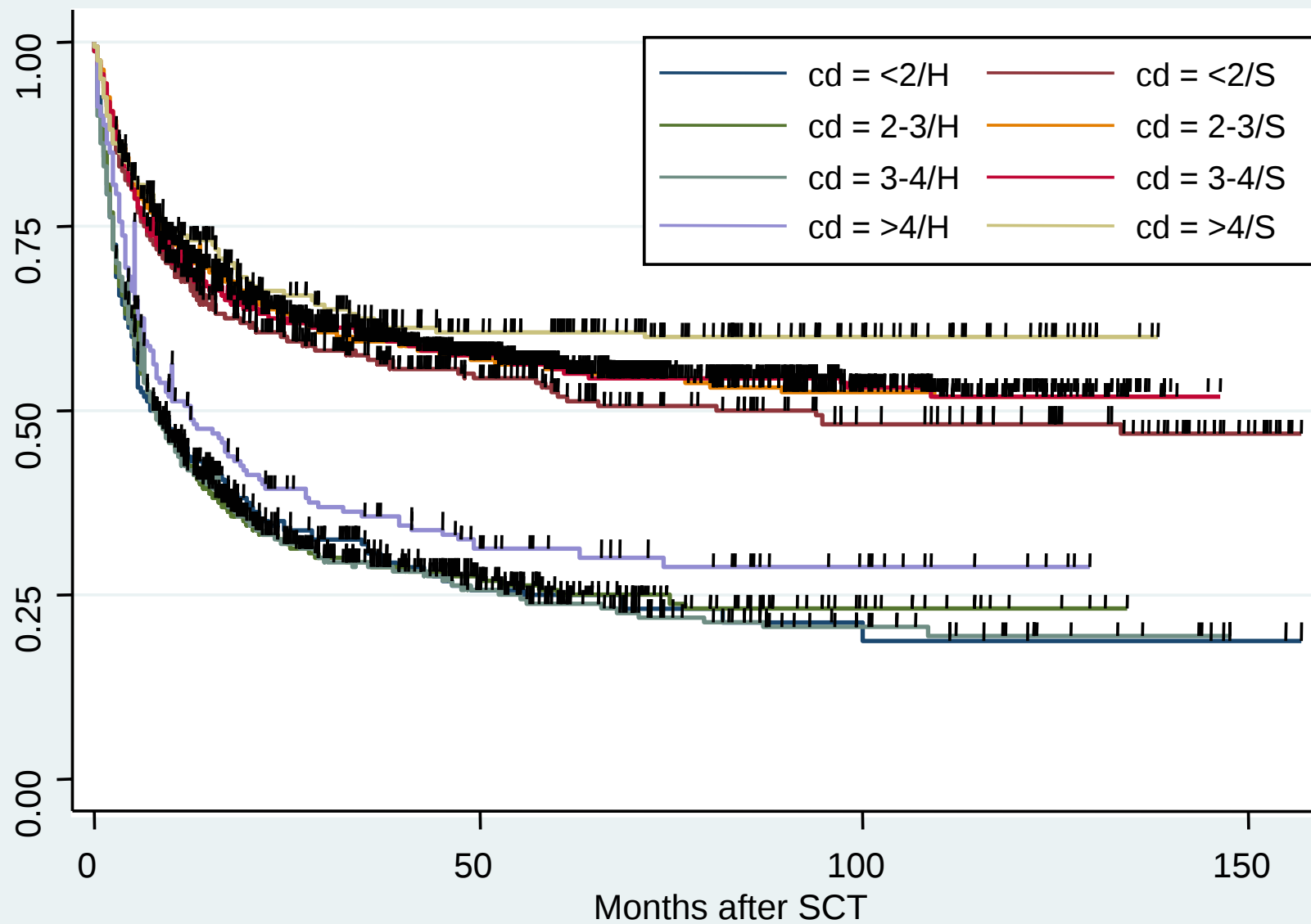


Adult Overall survival (N=5096)

Kaplan-Meier survival estimates

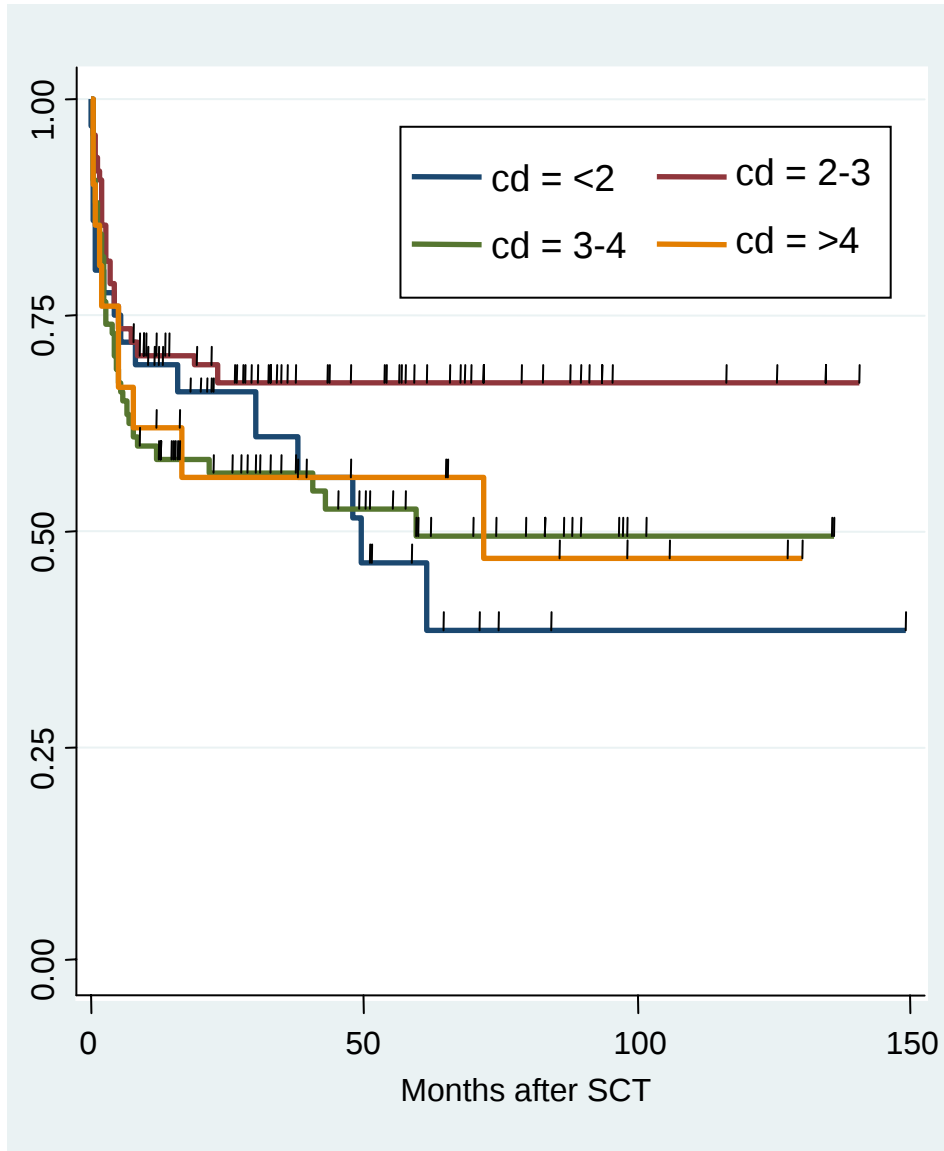


Adult Overall survival (N=4868)

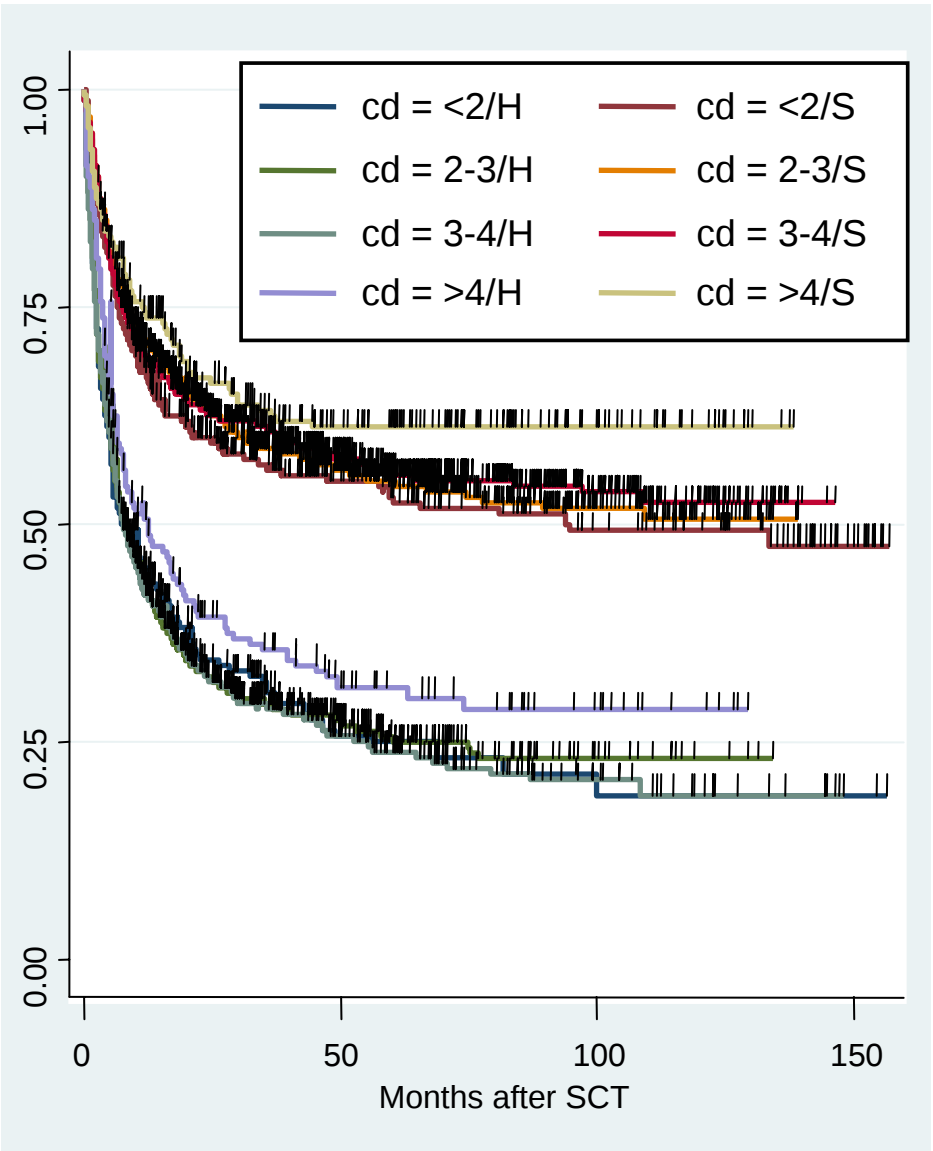


Adult Overall survival

Benign disease (n=209)

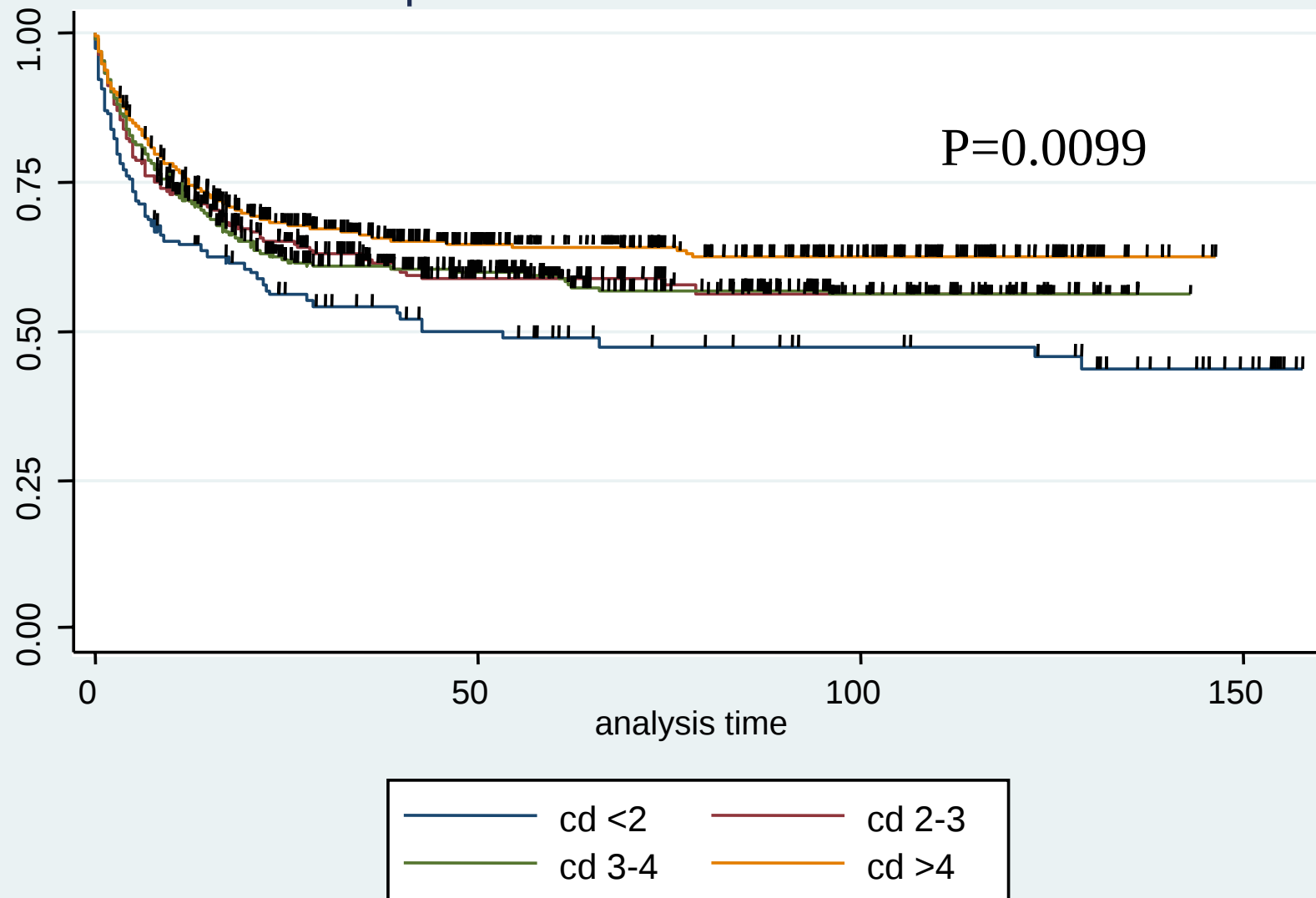


Malignant disease (n=4859)

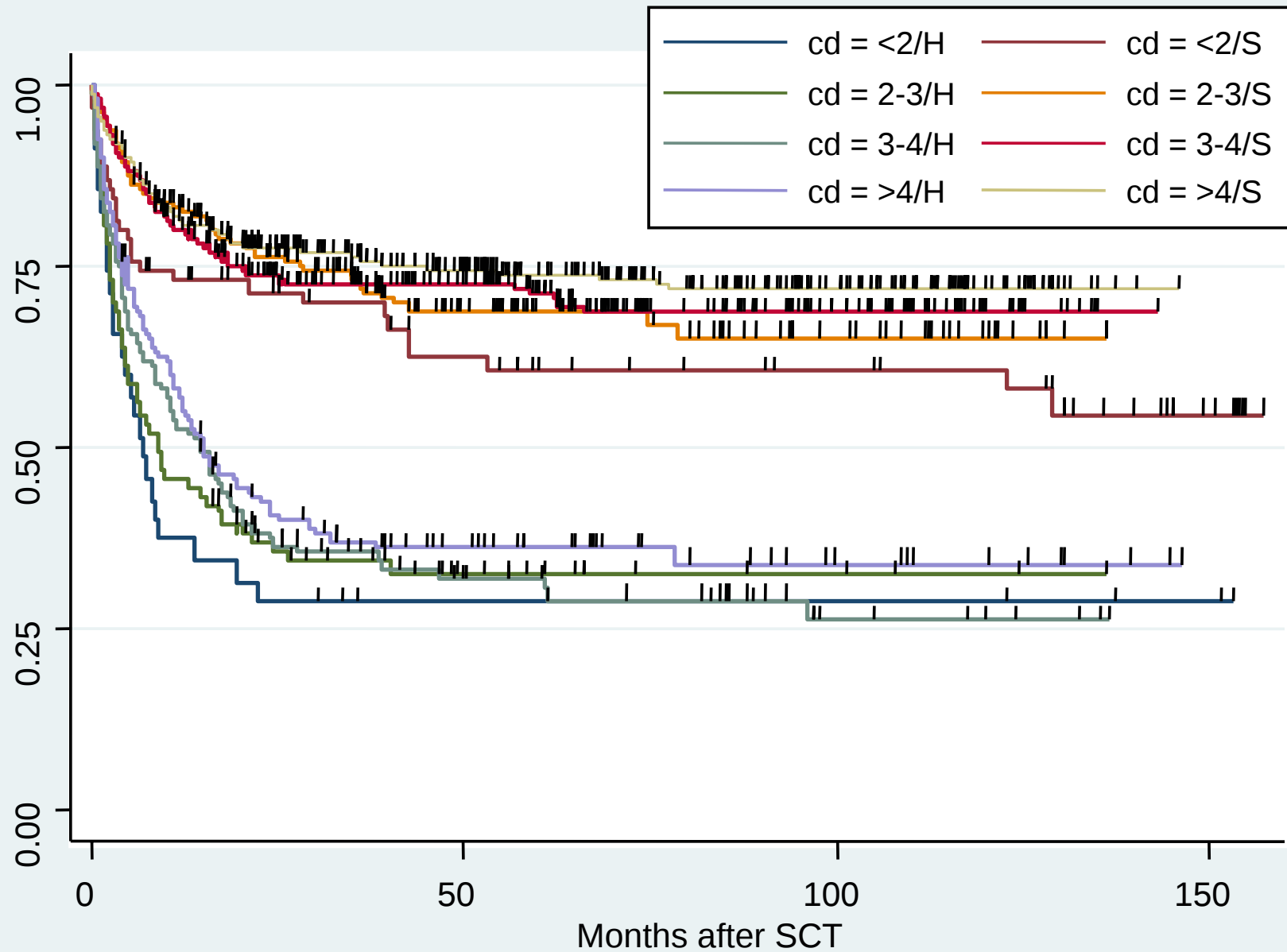


Children Overall survival (N=1332)

Kaplan-Meier survival estimates

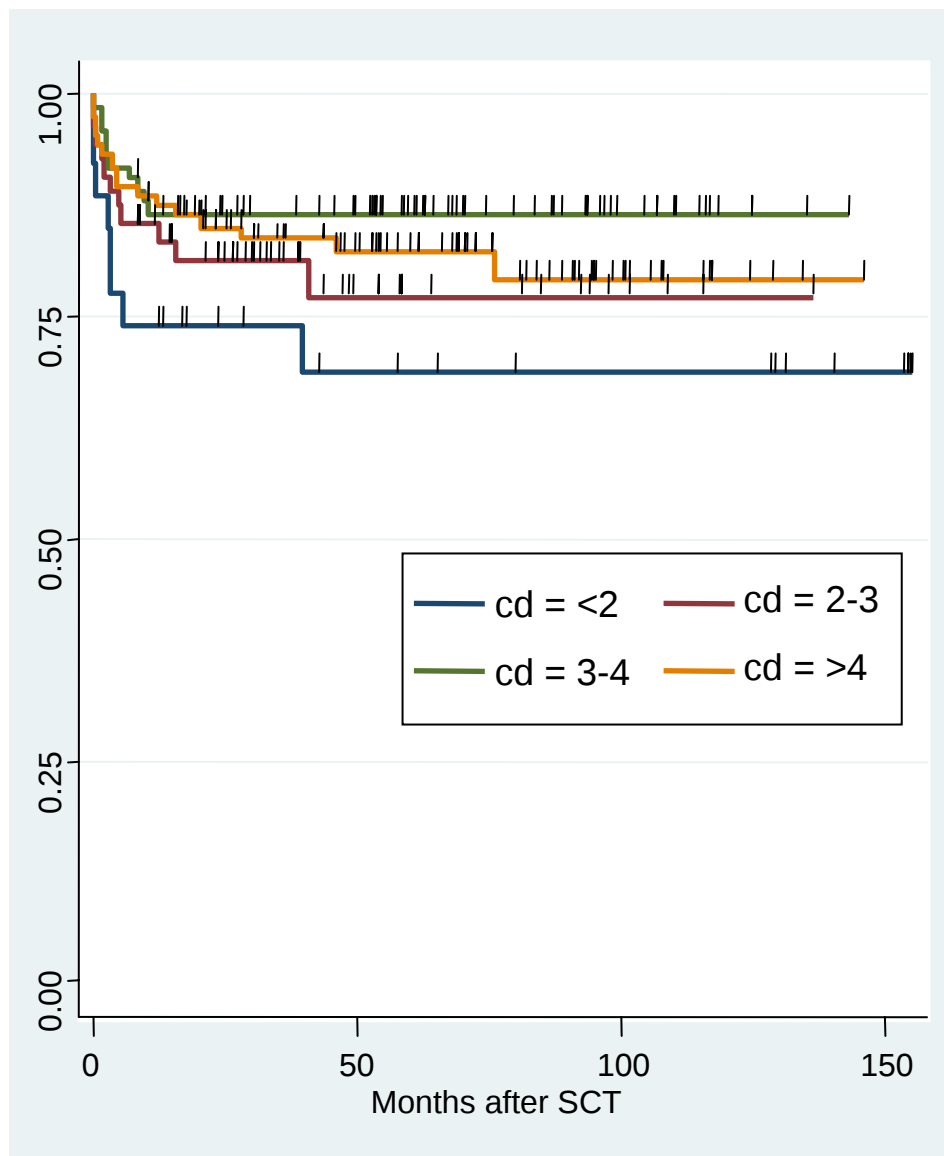


Children Overall survival (N=1245)

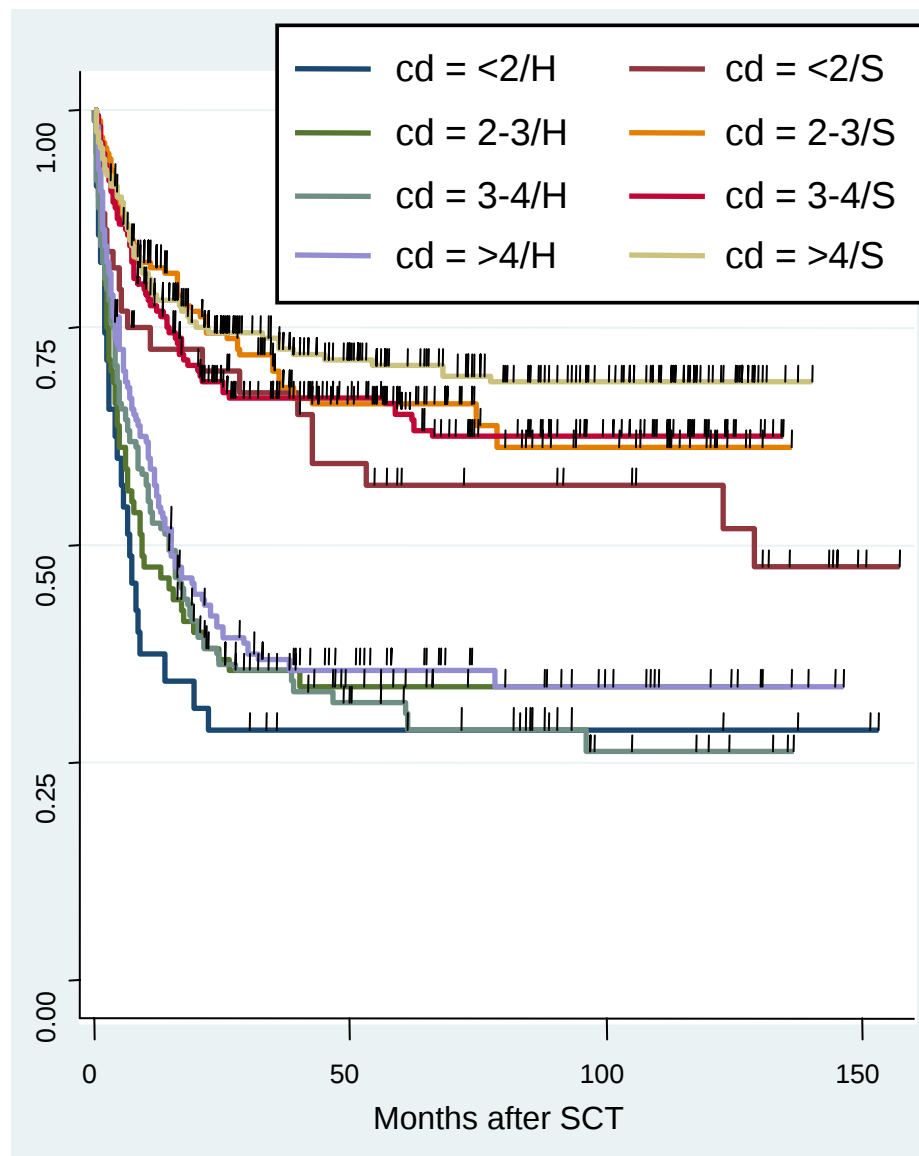


Children Overall survival

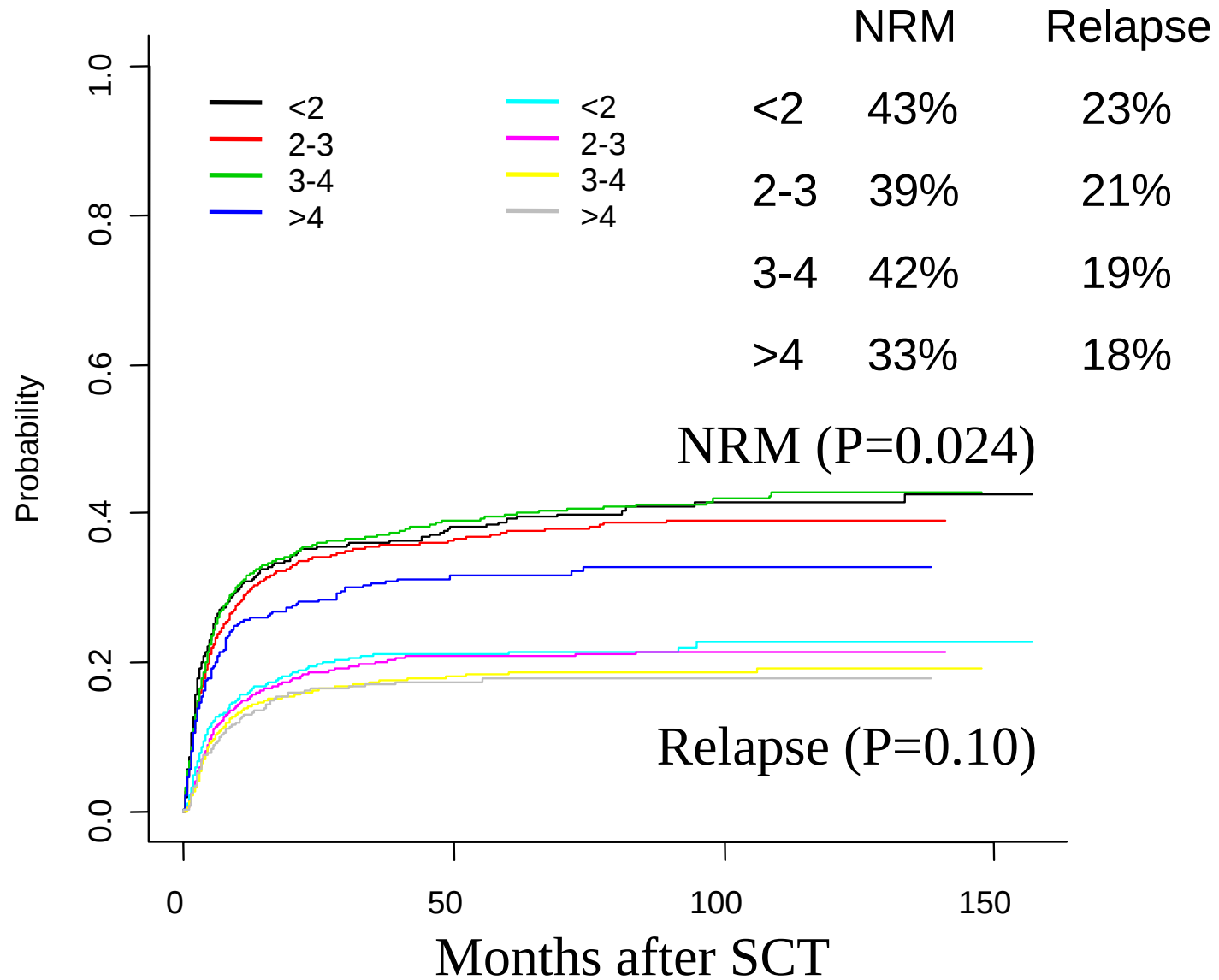
Benign disease (n=247)



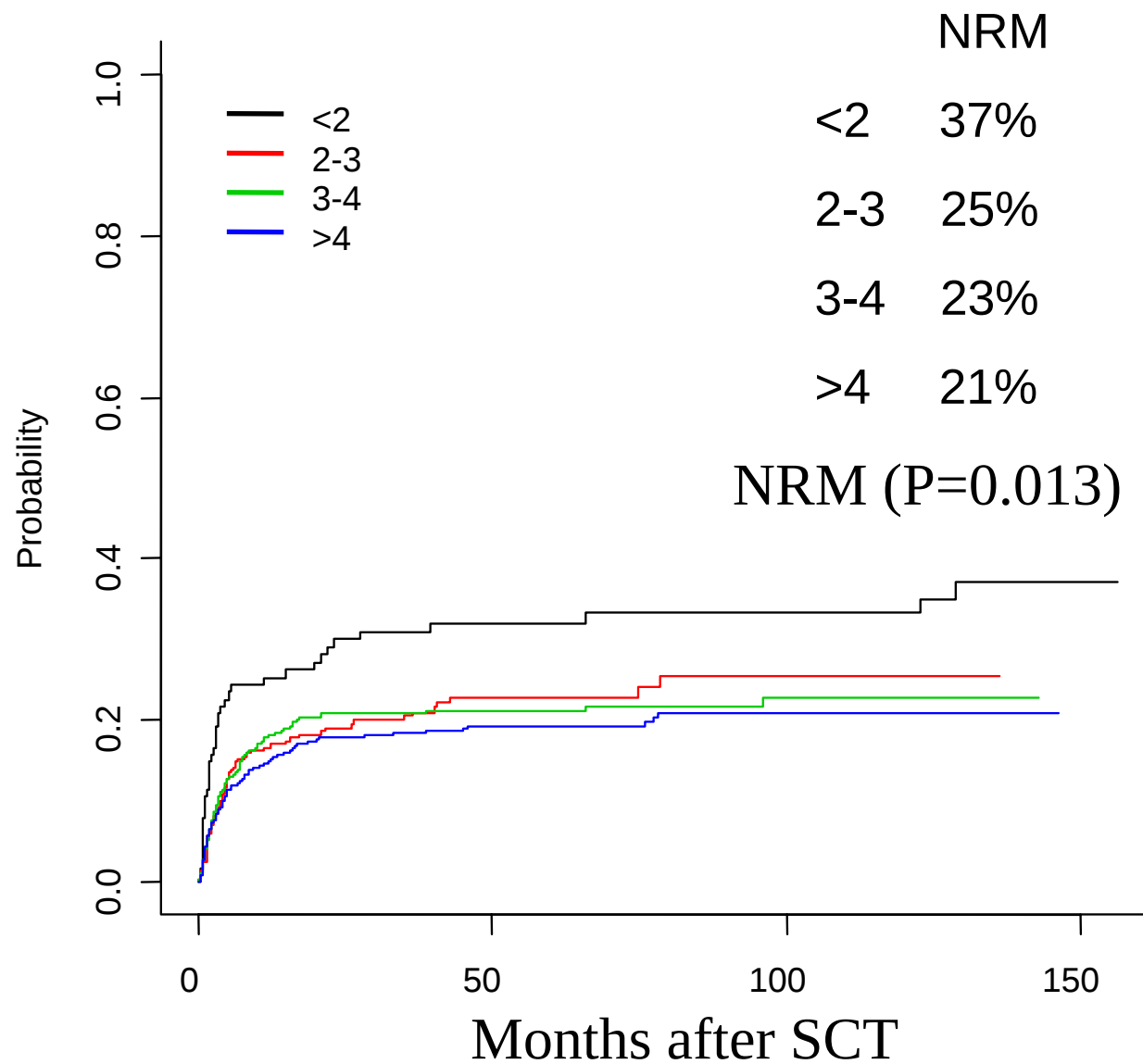
Malignant disease (n=1067)



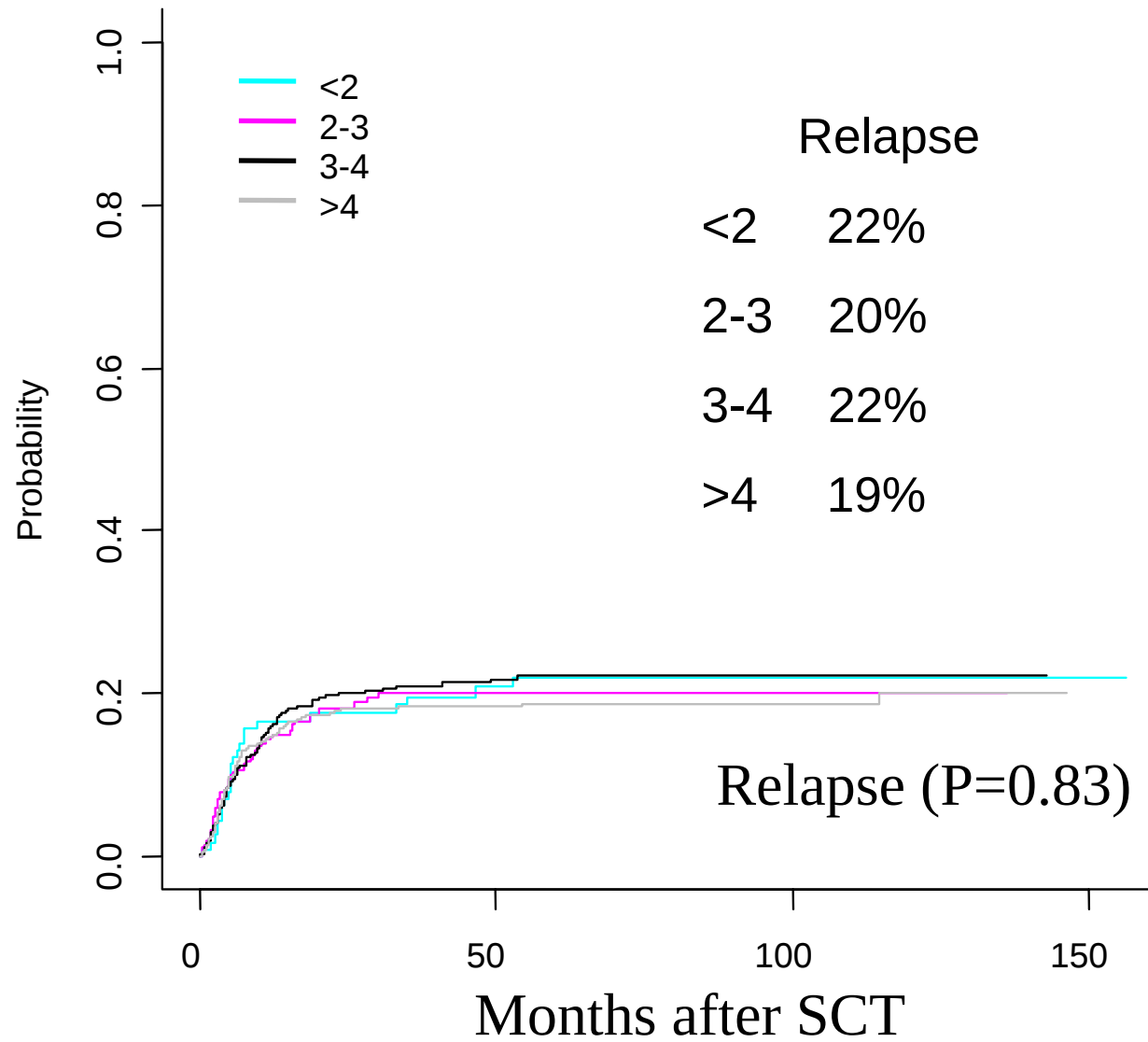
NRM & Relapse Adult Cumulative incidence (n=4836)



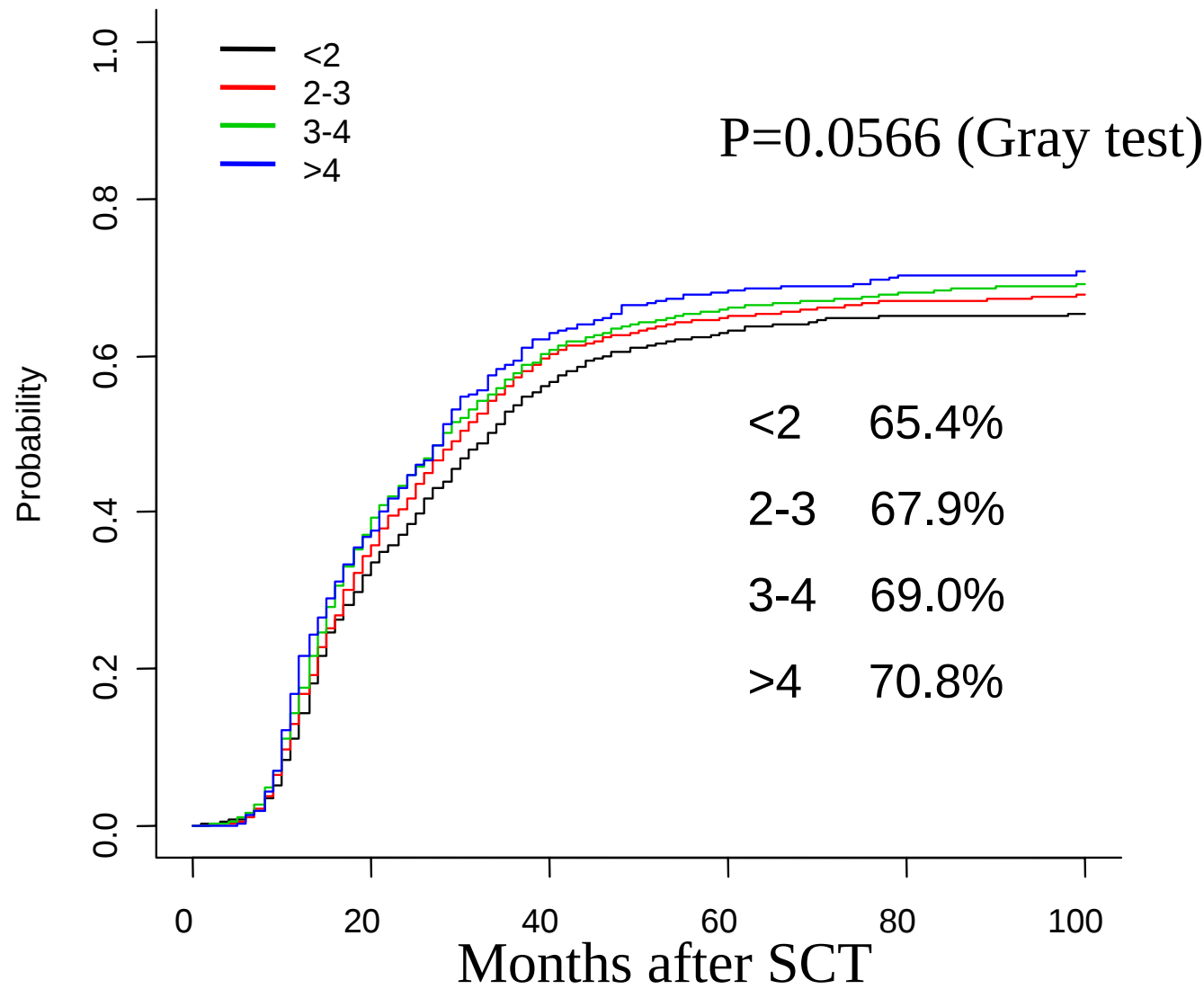
NRM Child Cumulative incidence (n=1273)



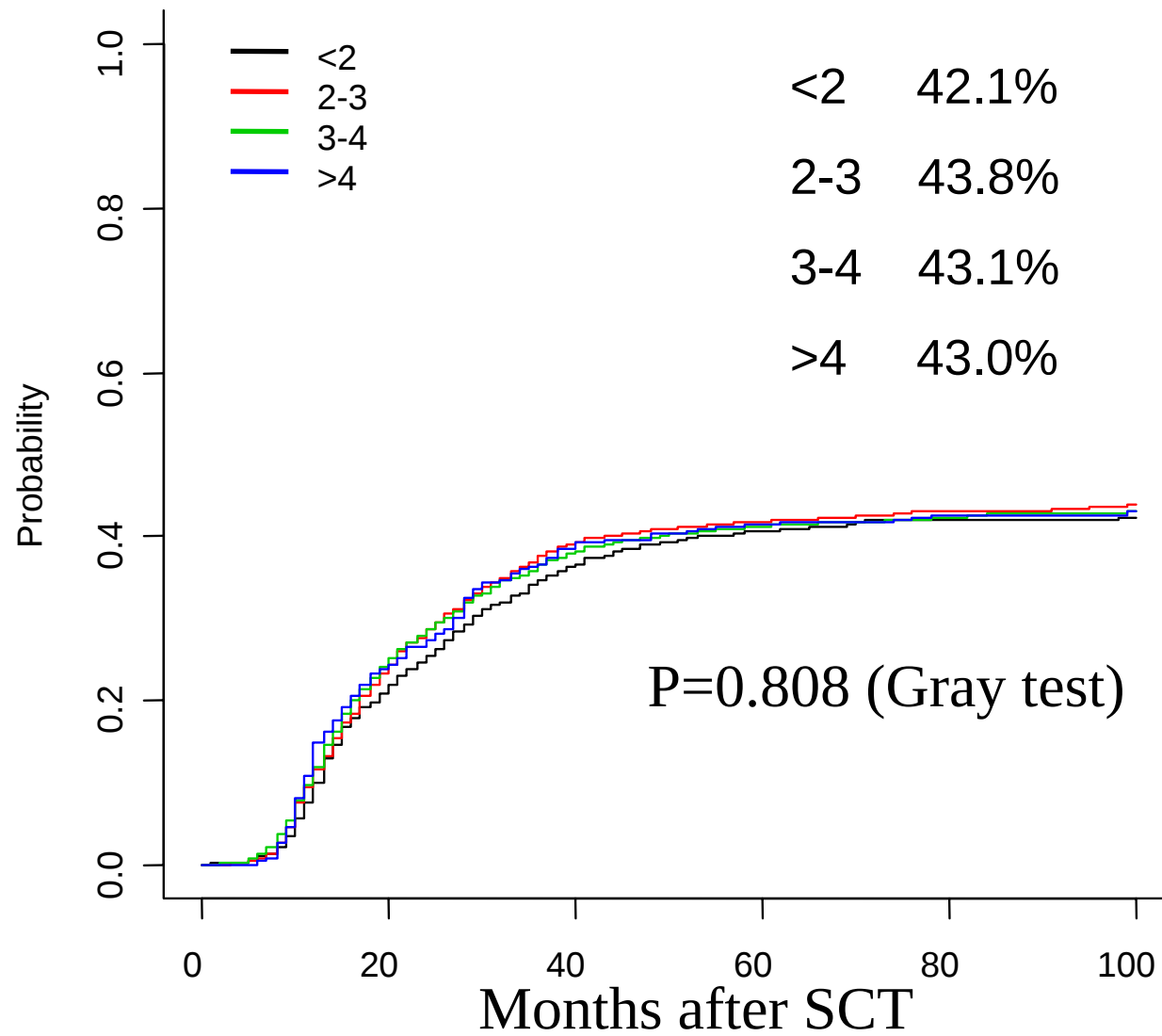
Relapse Child Cumulative incidence (n=1273)



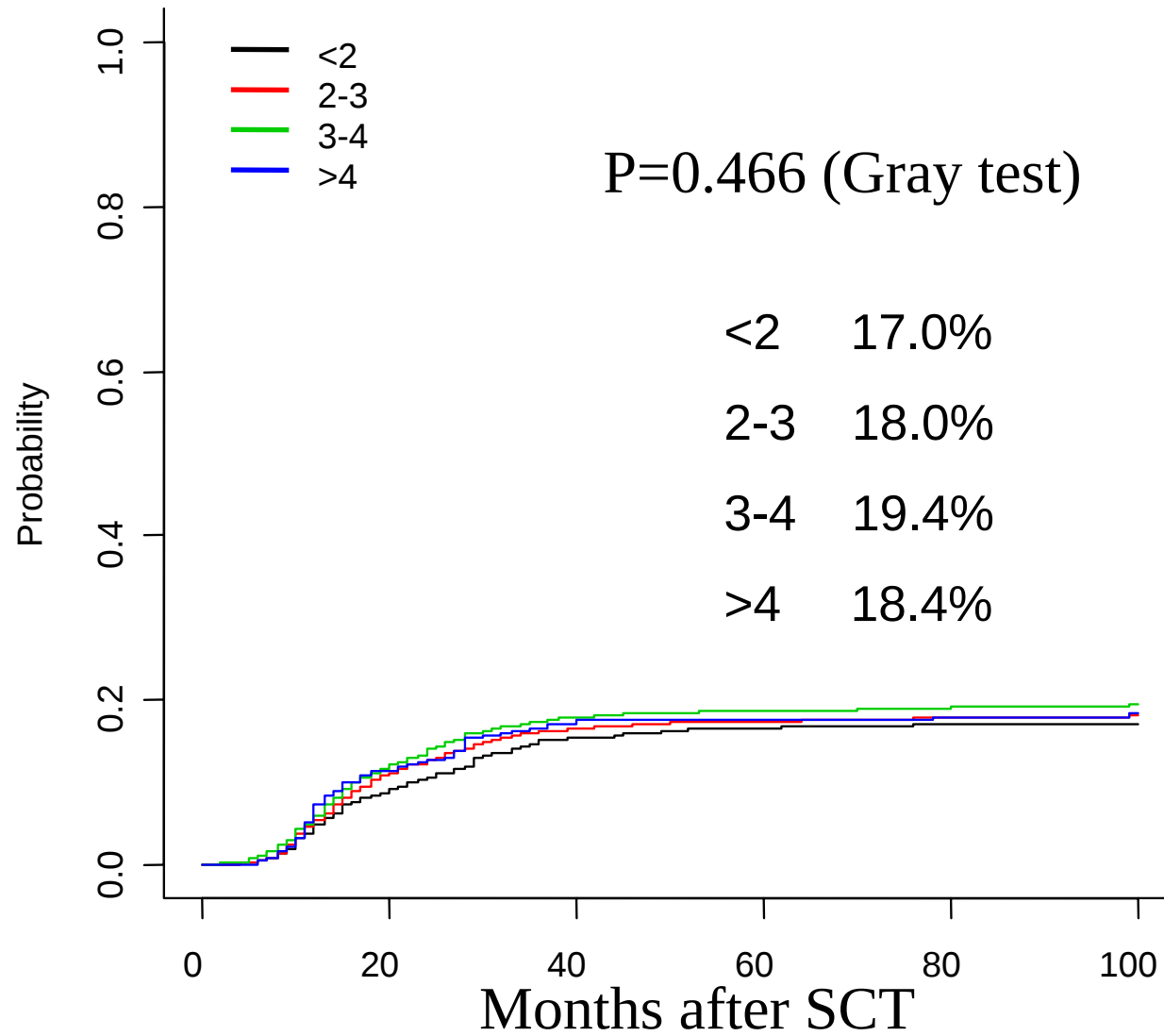
aGVHD I Adult Cumulative incidence (n=4741)



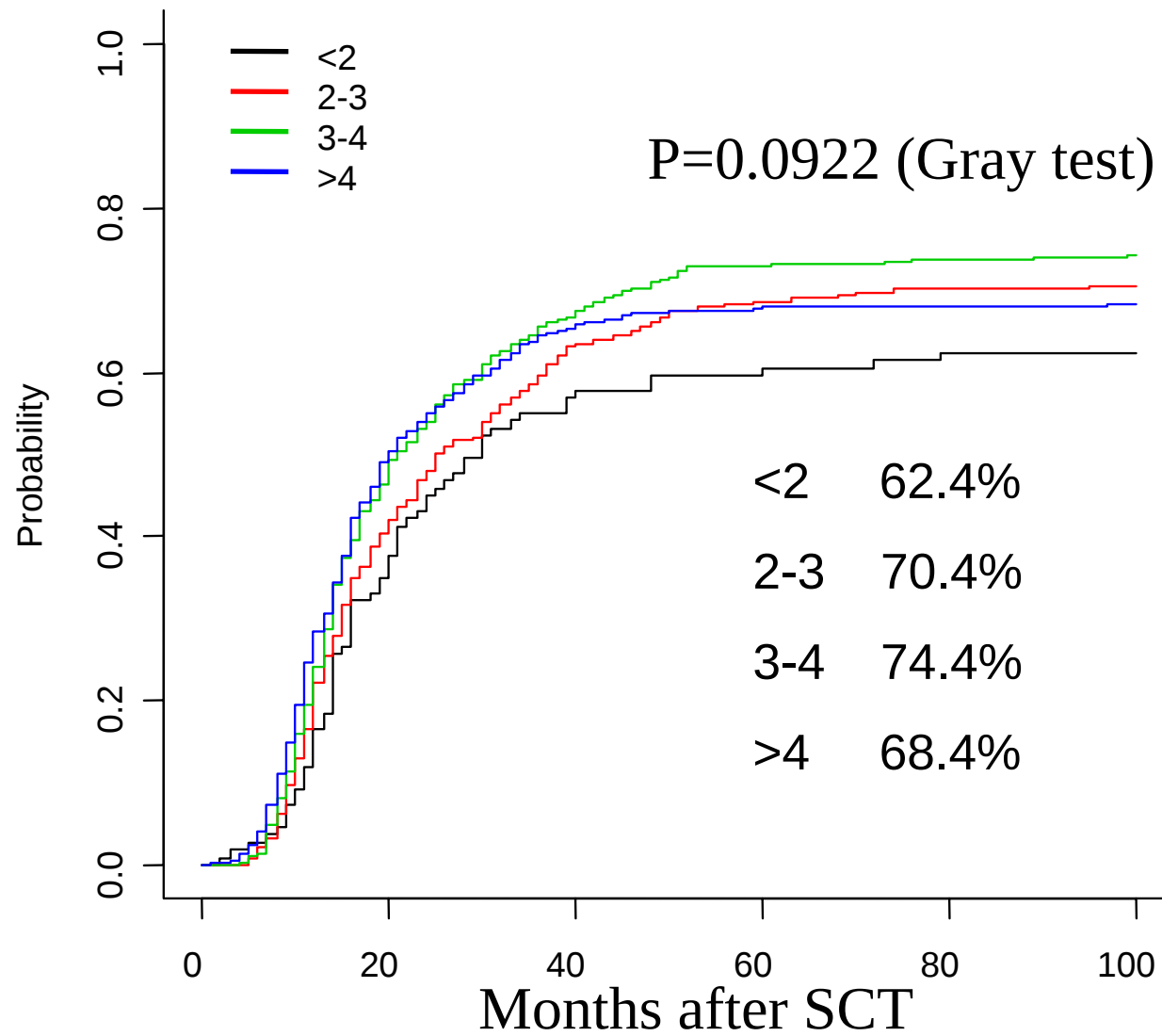
aGVHD II Adult Cumulative incidence (n=4741)



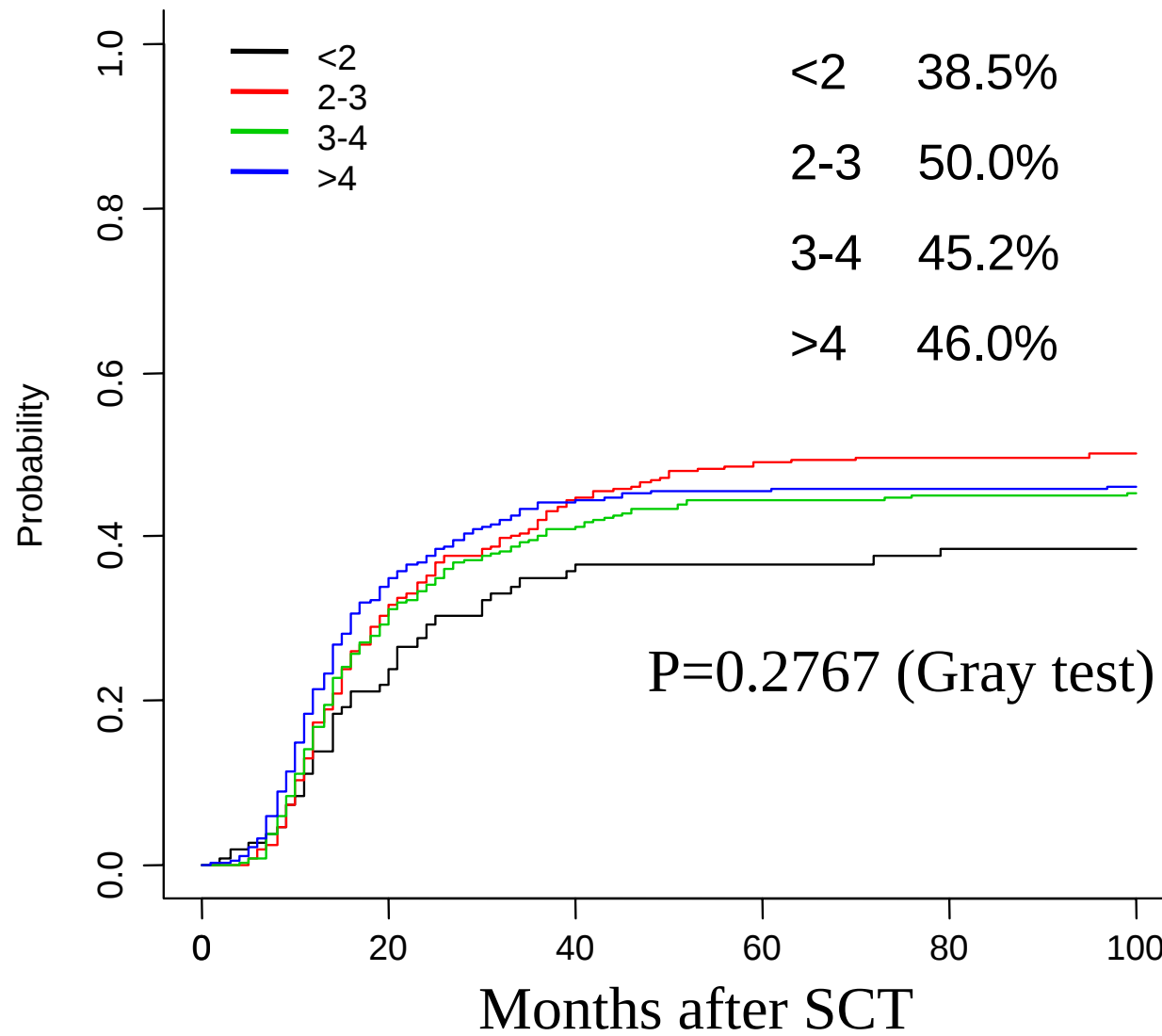
aGVHD III Adult Cumulative incidence (n=4741)



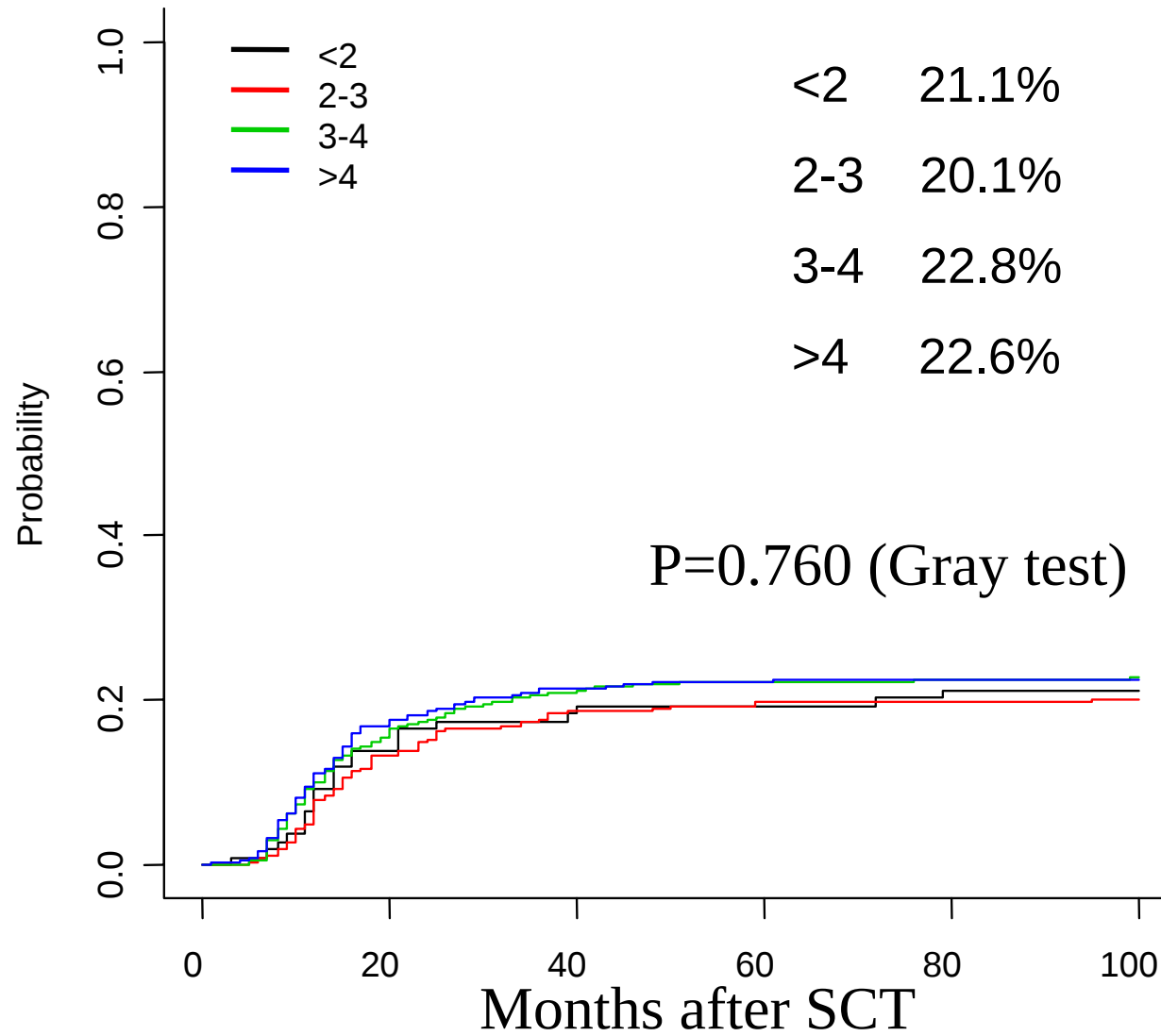
aGVHD I Child Cumulative incidence (n=1261)



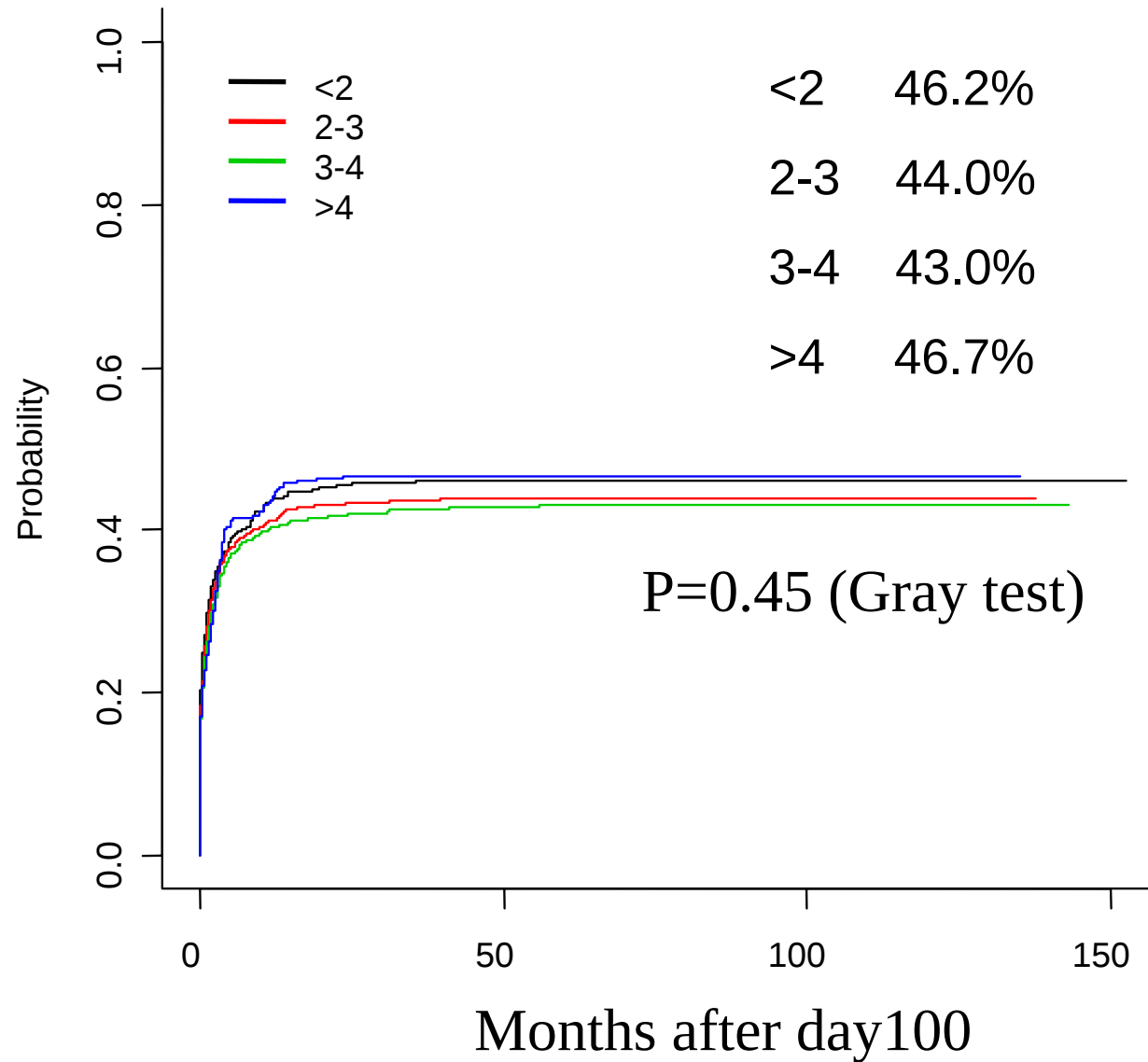
aGVHD II Child Cumulative incidence (n=1261)



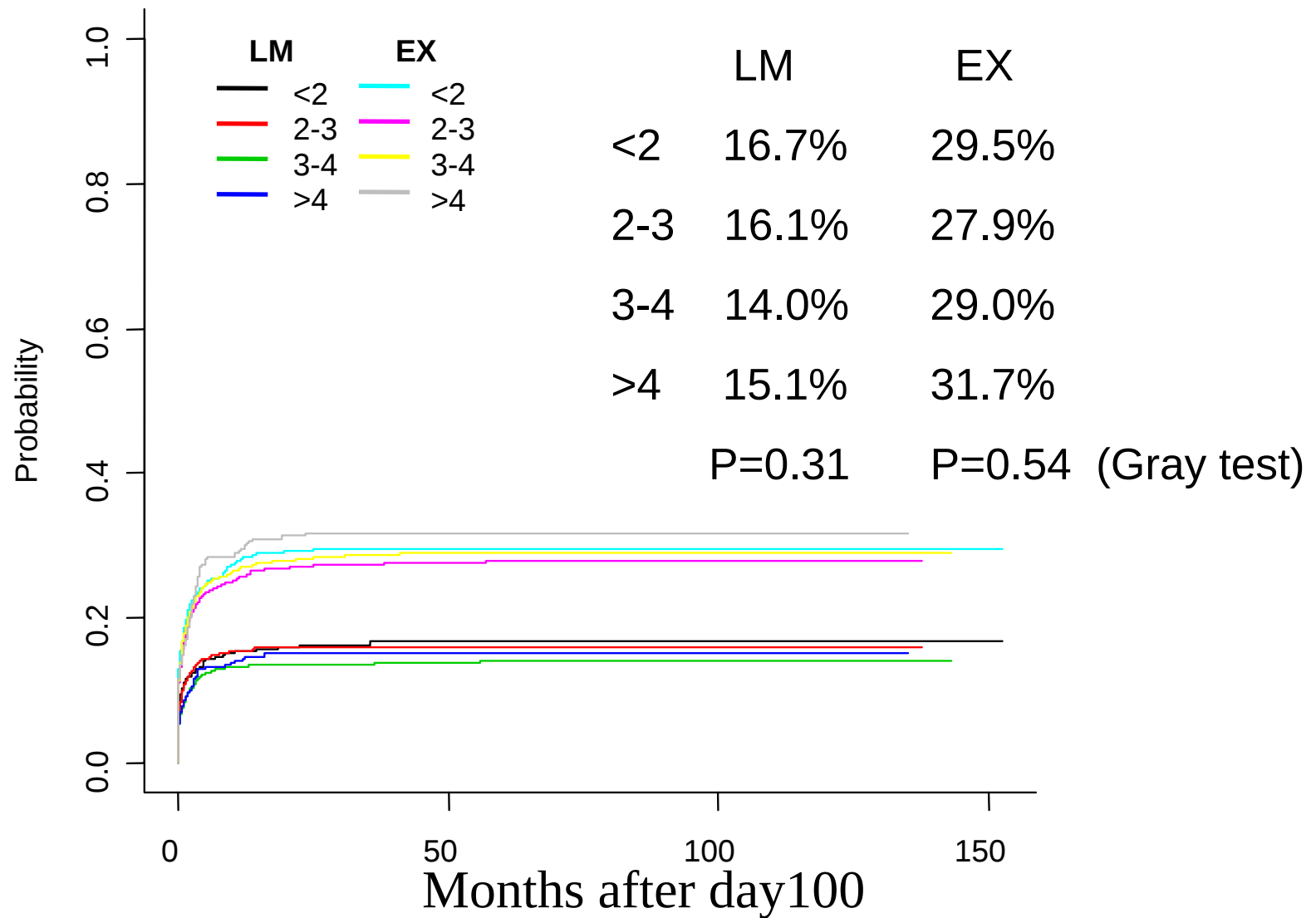
aGVHD III Child Cumulative incidence (n=1261)



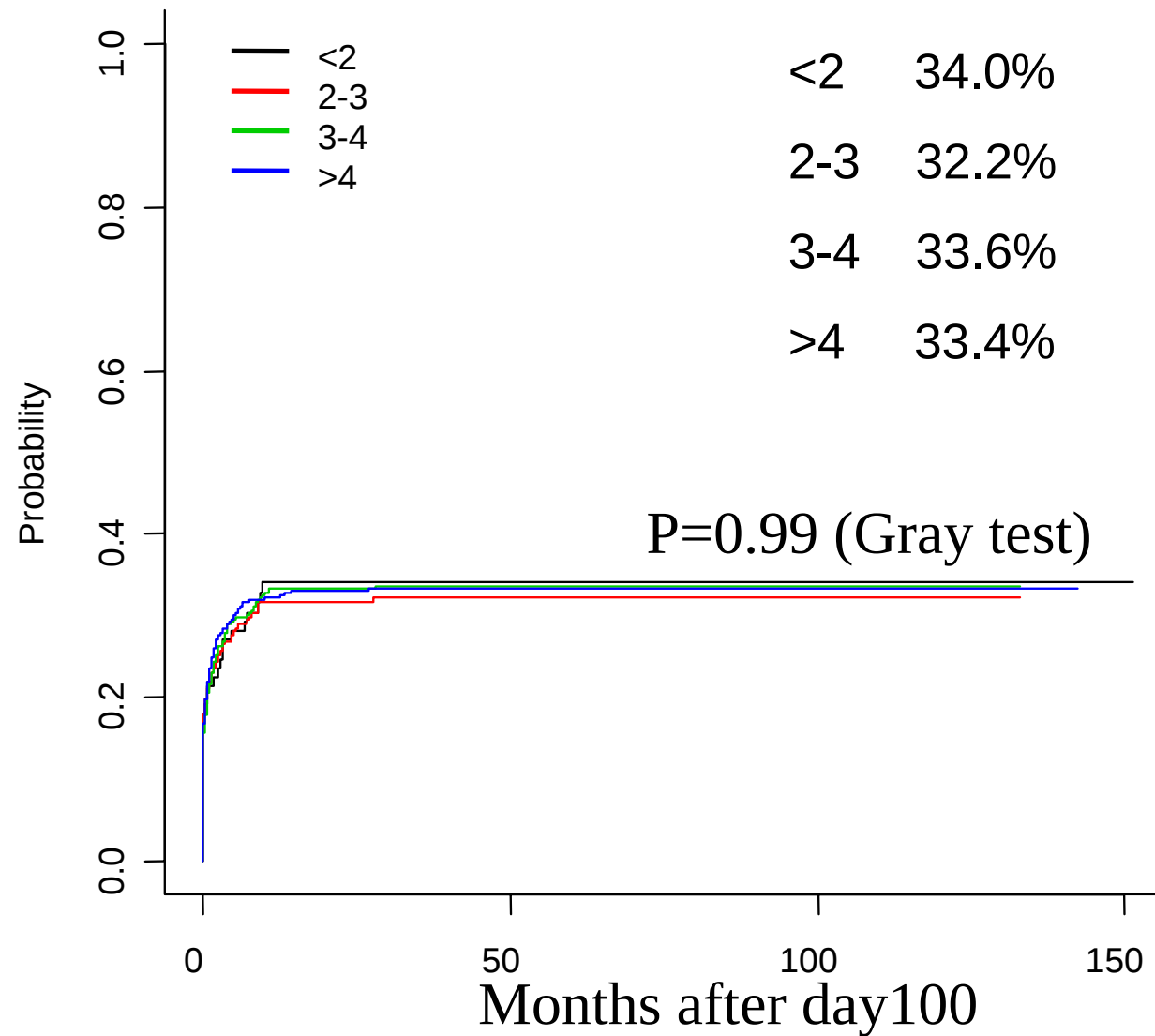
cGVHD(LM+EX) Adult Cumulative incidence (n=3725)



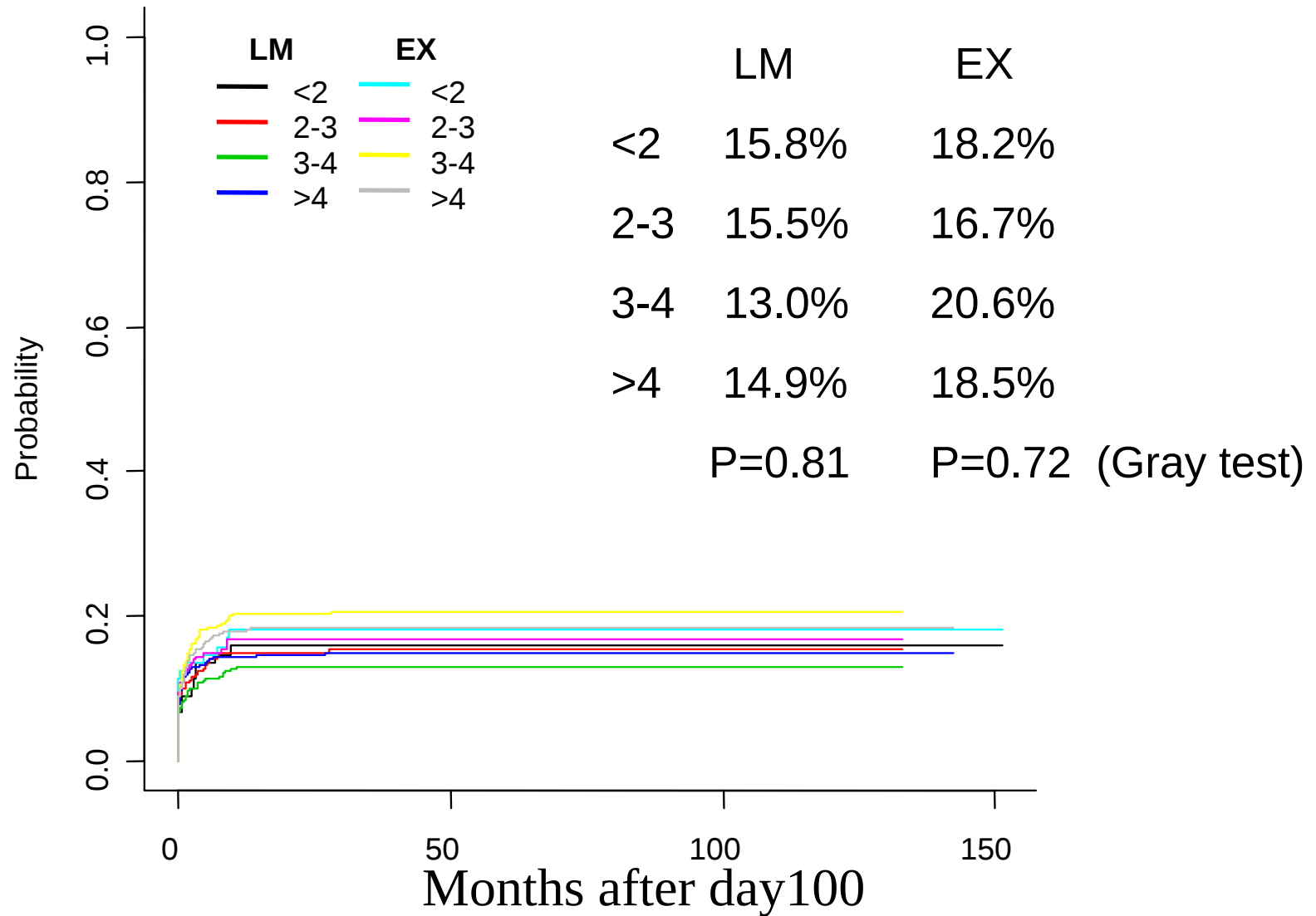
cGVHD(LM/EX) Adult Cumulative incidence (n=3725)



cGVHD(LM+EX) Child Cumulative incidence (n=1075)

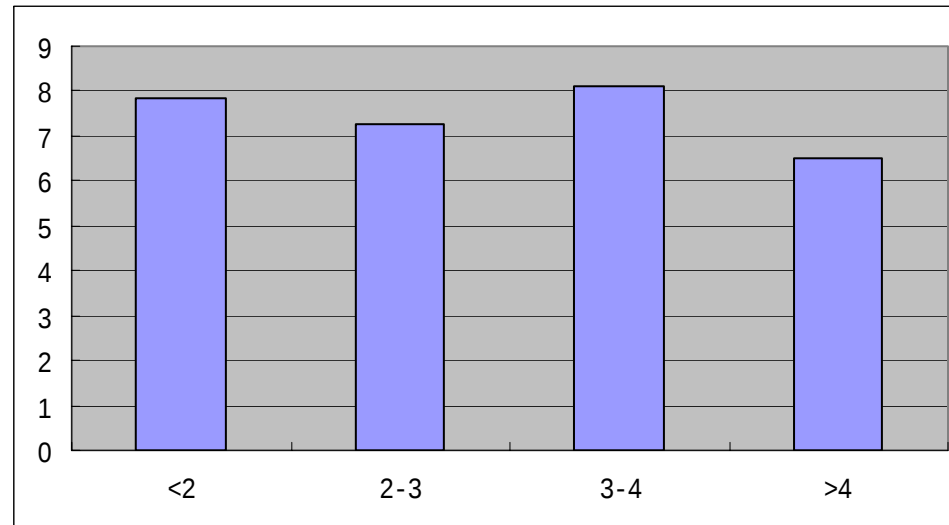


cGVHD(LM/EX) Child Cumulative incidence (n=1075)

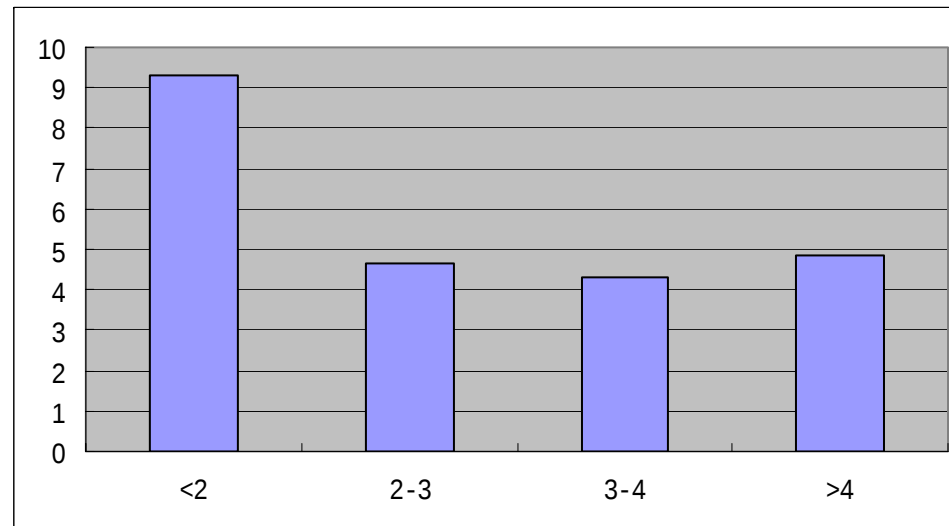


30日以内のEarly death

Adult
(P=0.626)



Children
(P=0.194)



多変量解析のまとめ 1

移植細胞数が多いほど、
好中球回復は早まる
血小板回復は早まる
Retは早まる
総生存率は高まる
NRMは低下する
再発は変わらない (Coxで解析すると低下する)
Grade I以上の急性GVHDは増加する (HR 1.061)が、Grade II-IV, III-IV
には影響しない
慢性GVHDには影響しない
肺炎は減少する傾向だが、全身感染、間質性肺炎、出血性膀胱炎、
30日以内の早期死亡は変わらない。

従って、体重当たりの移植細胞数が増えるとNRMが低下することで生存率の改善が期待できる。GVHDは軽度のaGVHDが増加するのみであり、 $4 \times 10^8/\text{kg}$ 以上でも重症GVHDはほとんど増えず、慢性GVHDには影響しないことが成人と小児において確認された。

* また、Competing hazardとCox解析の間で再発は少し結果異なる。

多変量解析のまとめ 2

好中球回復を早める他の因子は

高年齢(成人)、TBIレジメン、FK使用

遅らせる因子は

細胞処理(Minor → Major → TCDの順で)、高リスク疾患、
HLA不一致(特にGVHD方向)、ドナーが女性

-2 好中球回復を高める(生着不全を防ぐ)因子を

Logistic modelで解析を行うと、

高める因子は

体重当たりの移植細胞数、TBIレジメン

低下させる因子は

高年齢(成人)、細胞処理、高リスク疾患、HLA不一致
(特にrejection方向)

多変量解析のまとめ 3

血小板回復を早める他の因子は
悪性疾患、患者が女性、TBIレジメン

遅らせる因子は
細胞処理、高リスク疾患、HLA不一致(特にRejection方向)
ドナーが女性、FK使用

Ret回復を早める他の因子は
なし

遅らせる因子は
高年齢、細胞処理、高リスク疾患、HLA不一致(特に拒絶
方向)

多変量解析のまとめ 4

総生存率を高める他の因子は

患者が女性、ドナーが女性、FK使用

低下させる因子は

高年齢、細胞処理、悪性疾患、高リスク疾患、HLA不一致
(特にRejection方向)

NRMを低下させる他の因子は

患者が女性、FK使用

高める因子は

高年齢、細胞処理、高リスク疾患、HLA不一致(特に
Rejection方向)

再発を減少する他の因子は

HLA不一致(特にGVHD方向)

増加させる因子は

悪性疾患、高リスク疾患、前治療でVP使用、FK使用

* Coxだと減少させる因子は高年齢のみ

多変量解析のまとめ 5

Grade I以上のGVHDを増加する他の因子は
悪性疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)、TBI使用
低下させる因子は

高年齢、RIST、FK使用

Grade II-IVのGVHDを増加する他の因子は
悪性疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)
低下させる因子は成人

Grade III-IV以上のGVHDを増加する他の因子は
細胞処理、悪性疾患、高リスク疾患、HLA不一致
(特にGVHD方向)

低下させる因子は成人、患者が女性、FK使用

慢性GVHD(LM+EX)を増加する他の因子は

高年齢、女性Dn → 男性Pt、TBIレジメン、Grade I以上の
aGVHD、Grade II以上のaGVHD

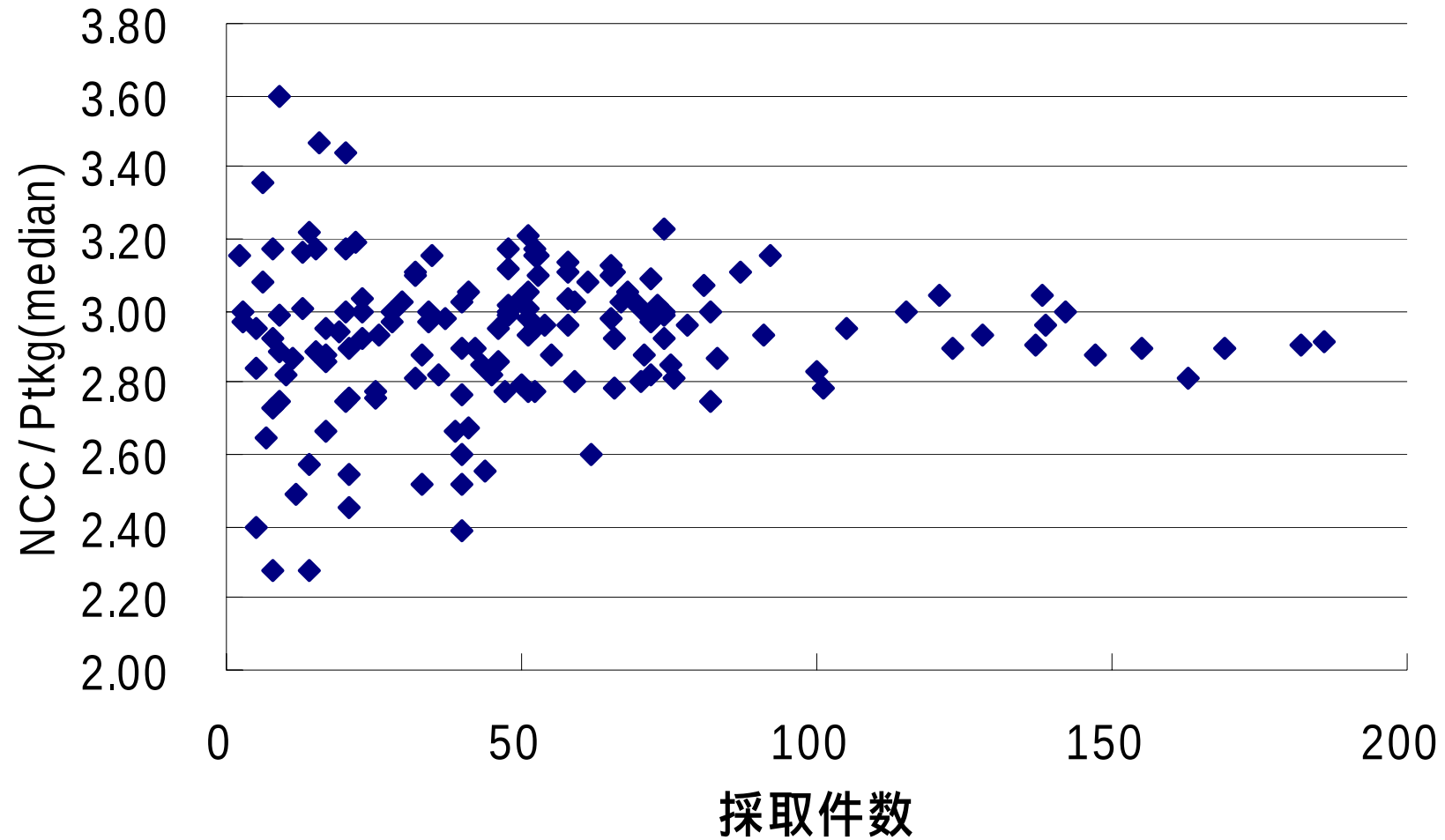
低下させる因子はなし

多変量解析のまとめ 6

11. 肺炎を増加する他の因子は
高年齢、高リスク疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)
低下させる因子はなし
12. 全身感染を増加する他の因子は
高年齢、高リスク疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)
低下させる因子はなし
13. 間質性肺炎を増加する他の因子は
悪性疾患、高リスク疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)、
女性Dn → 男性Pt、TBIレジメン
低下させる因子はFK使用
14. 出血性膀胱炎を増加する他の因子は
成人、T細胞除去、HLA不一致(特にGVHD方向)
低下させる因子はRIST、FK使用
15. 30日以内の早期死亡を増加する他の因子は
成人、T細胞除去、高リスク疾患、HLA不一致(特にGVHD方向)
低下させる因子はなし

細胞数
ドナーへの影響、採取施設など

施設と採取細胞数



術後健診時のヘモグロビン低下

術前と比べて	登録時ド ナー体 重	ドナーと患者 の体重比	自己血輸血 量	骨髄採取 量	体重当り採 取量
2g/dl以上 の低下	60	1.02	600	915	15.3
低下なし	62	1.16	400	739	12.4

まとめ

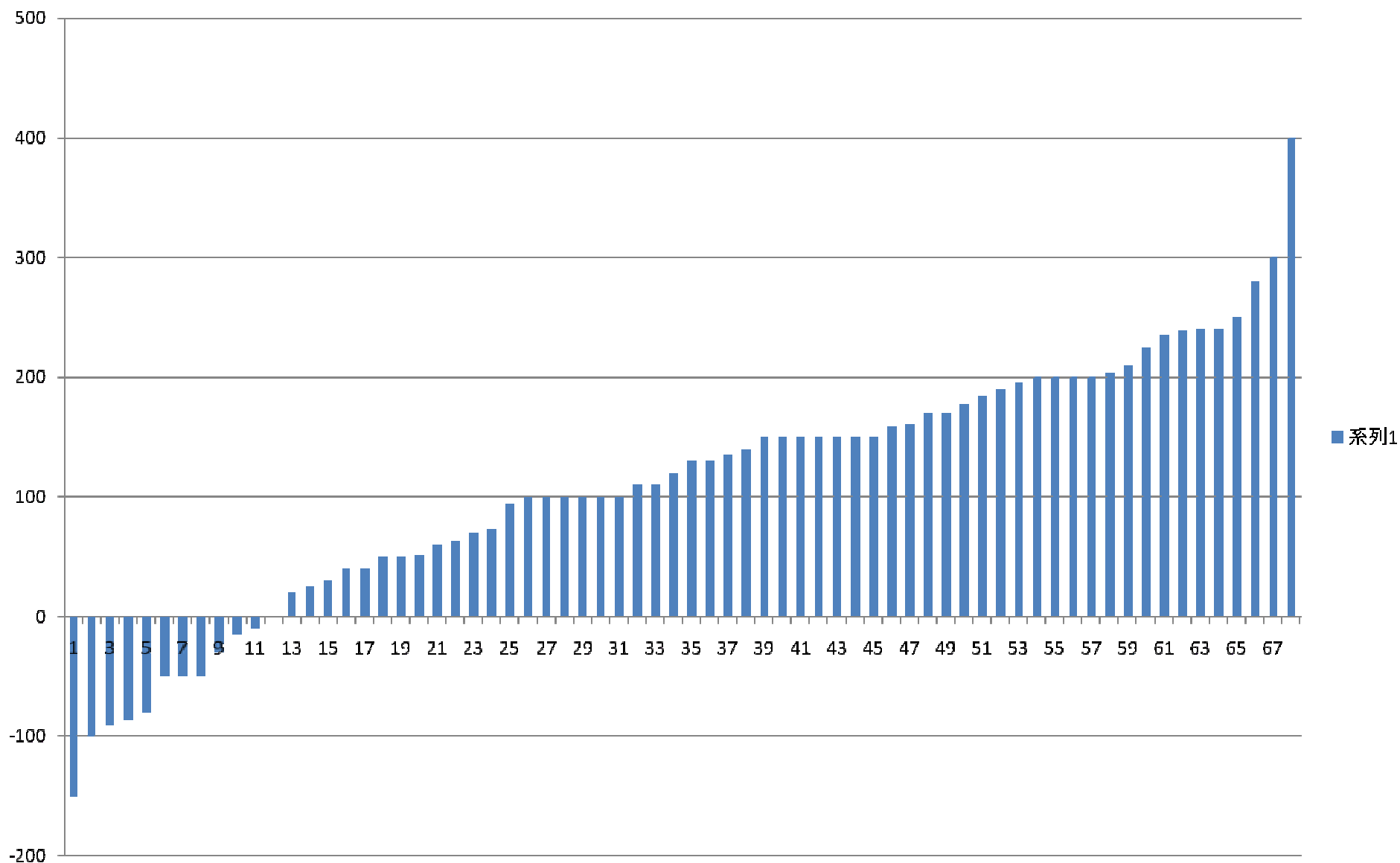
- 施設による採取量の差は認められなかった。
- 採取量の多寡は術後検診時のヘモグロビン低下に関係ある。
- 採取上限量よりの多寡は、術後検診時のヘモグロビン低下に差はなく、現在の基準は適当であると考えられた。

小児低細胞数

- 採取細胞数が 2×10^8 /Pt.kg未満の患者数は68人であった。
- 採取細胞数の分布は0.3-2.0 ($\times 10^8$ /Pt.kg)であった。
- 採取細胞数が 1×10^8 /Pt.kg未満の患者数は6人であった。
- 患者体重の中央値は37.5kgと高体重の傾向があった。

採取上限量(自己血 + 400) - 採取量

採取細胞数 $< 2 \times 10^8$ /Pt.kg



まとめ(小児、低細胞数の要因)

- 体重が多い患者が多かった。
- 自己血+400mlの採取上限より、少ない量しか採取してない場合が大多数を占めた。