

学位論文の要旨

Clinical impact of cigarette smoking on the outcomes of
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter
retrospective study

(喫煙が同種造血幹細胞移植に与える影響
:多施設共同後方視的研究)

March, 2024

(2024 年 3 月)

Takuma Ohashi

大橋 卓馬

Department of Stem Cell and Immune Regulation
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 幹細胞免疫制御内科学

(Doctoral Supervisor : Hideaki Nakajima, Professor)

(指導教員 : 中島 秀明 教授)

Clinical impact of cigarette smoking on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter retrospective study

(喫煙が同種造血幹細胞移植に与える影響:多施設共同後方視的研究)

<https://www.nature.com/articles/s41409-022-01678-7>

1. 序論

同種造血幹細胞移植は様々な種類の血液疾患患者の治療に広く用いられているが、移植関連死亡率は依然高いままである。肺合併症は移植後に発生する主な移植関連有害事象の一つであり、致命的な経過となることも少なくないが移植転帰に対する喫煙の影響に関するデータは限られている。既報では喫煙が移植後肺合併症と相関することを報告しているものもあるが、これらは特定の疾患群に限られており肺および他の移植後合併症に与える喫煙の臨床的な影響については十分に検討されていない(Marks DI et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; Ehlers SL al. *Bone Marrow Transplant* 2011)。本研究では喫煙歴と呼吸機能および移植後の転帰との相関を評価するために多施設共同後向き研究を実施した。

2. 実験材料と方法

2000年から2015年に横浜市立大学附属市民総合医療センター、神奈川県立がんセンター、横浜市立大学附属病院で同種造血幹細胞移植を受けた20歳以上の患者について喫煙歴や肺機能検査、肺合併症などのデータを収集した。急性骨髄性白血病や急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ腫、不応性再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の様々な疾患群で行われた移植成績について、全生存期間と無病生存期間、非再発死亡率を主要評価項目に、肺の有害事象やGraft-versus-host disease(GVHD)発症率を二次評価項目として評価した。非喫煙者もしくはBrinkman Indexが0-500の軽度喫煙群と500以上の重度喫煙群の2群に分け、呼吸機能検査の結果を含む2群の移植結果を比較した。患者背景についてはFisherの直接確率検定で、連続変数についてはMann-Whitney U検定を用いて喫煙群間で比較した。全生存期間および無病生存期間についてはKaplan-Meier法を使用し、単変量ではログランク検定、多変量解析ではCox比例ハザードモデルを使用し解析した。非再発死亡

率, および GVHD 発症率については Fine-Gray モデルを用いて評価した. 既報で有意とされている変数に, 単変量解析の結果から backward-stepwise 法で得られた変数を加えて多変量解析を行なった. 0.05 以下の p 値を統計的に有意とみなした. 本試験は各施設の治験審査委員会で承認された後に実施され, すべての統計解析は R ver3.5.2 のユーザーインターフェースである EZR ver1.54 を用いて行った. (Kanda Y. Bone Marrow Transplant. 2013) 本研究はヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って実施された. また横浜市立大学附属市民総合医療センターの人を対象とする医学・生物学的研究に関する倫理委員会の承認を得た(B190400048). 各施設の倫理委員会からプロトコルの承認とインフォームドコンセントの書面を取得した.

3. 結果

合計 608 人の患者が本研究にエントリーされ, 同種造血幹細胞移植後の観察期間の中央値は 1971 日だった. 重度喫煙群と軽度喫煙群では平均年齢と性別, 疾患リスクと前処置において群間で差を認めた. 呼吸機能検査では%VC と DLCO (%) は移植前後で有意差は認めなかったが, 重度喫煙群では移植前後の両方で軽度喫煙群より低い FEV 1 (%) を示した ($p < 0.01$). 移植前後の%VC, DLCO (%) および FEV 1 (%) の継時的な変化においては 2 群間で有意差は認めなかった. 多変量解析では, 喫煙量は全生存期間(ハザード比[HR]:1.16, 95%信頼区間 [CI] :0.9-1.6, $p=0.33$)または無病生存期間(HR:1.12, 95% CI:0.8-1.5, $p=0.45$), 非再発死亡(HR:1.04, 95% CI:0.6-1.9, $p=0.9$)と関連しなかった. 喫煙量は急性 GVHD の発生率と関連しなかったが(HR:0.99, 95% CI:0.6-1.5, $p=0.95$), 重度喫煙群では慢性 GVHD の発生率が増加した(HR:1.73, 95% CI:1.2-2.6, $p < 0.01$). サブグループ解析では大量喫煙は慢性肺 GVHD の発生率を増加させなかった ($p=0.19$). 慢性 GVHD の重症度や慢性 GVHD に対しての各種の免疫抑制療法を必要とする患者の割合は 2 群の間で有意差はなかった.

4. 考察

本研究では大量喫煙が慢性 GVHD を増加させることを示した. サブグループ解析では, 肺を含め臓器毎の慢性 GVHD の発症率に明らかな差は認めず, 有意差のつかない臓器毎の僅かな慢性 GVHD の増加が全体的な増加につながったと推測された. 軽度喫煙群と重度喫煙群群の間で慢性 GVHD の重症度と治療法は同等であった. 大量喫煙が肺の慢性 GVHD と肺感染症の発生率に影響しなかったことは喫煙による影響は肺の局所的でなく全身性の事象であることが示唆された. また慢性 GVHD において非適合ドナーのリスクが高く, 臍帯血移植のリスクが低い結果からは, 重度喫煙者のドナーとして HLA 一致同胞が得られない場合, 臍帯血移植が選択肢として好ましいと考えられた. 制限事項としては, 複数回の肺合併症の評価が困難であったことや移植後の喫煙状況の評価をしておらず結果に影響した可

能性があること、重度の肺機能障害または他の併存症を有する患者においてそもそも移植治療を選択しないというバイアスが生じている可能性がある。

引用文献

Ehlers S.L., Gastineau D.A., Patten C.A., Decker P.A., Rausch S.M., Cerhan J.R., Hogan W.J., Ebbert J.O., Porrata L.F. (2011). The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 46, 285–90.

Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48, 452–8.

Marks DI., Ballen K., Logan B.R., Wang Z., Sobocinski K.A., Bacigalupo A., Linda J. Burns L.J., Gupta V., Ho V., McCarthy P.L., Ringdén O., Schouten H.C., Seftel M., Rizzo D.J. (2009). The effect of smoking on allogeneic transplant outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant,* 15, 1277–87.

論文目録

I 主 論 文

Clinical impact of cigarette smoking on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter retrospective study

Takuma Ohashi T., Aoki J., Ando T., Ishiyama Y., Ishii Y., Miyashita K., Nakajima Y, Tachibana Y., Hagihara M., Matsumoto K., Tanaka M., Kanamori H., Fujisawa S., and Hideaki Nakajima H.

雑誌名 : Bone marrow transplantation Vol.57 ,Page1124-1132,2022

II 副 論 文

なし

III 参 考 論 文

なし