

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
研究分担報告書

造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究

研究分担者 千葉 滋 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨：移植後早期に大量シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植は、重篤な GVHD を抑制できる一方、高い再発率が問題であった。これを克服するため、我々は骨髄破壊的前処置と移植後シクロフォスファミドを組み合わせた HLA 半合致移植を計画した。我々の 5 例の経験では、生着は速やかで、重篤な GVHD を認めなかった。現時点では再発に関する評価は困難であるが、同法を用いた HLA 半合致移植は安全に施行できるものと考えられた。

A. 研究目的

HLA 半合致移植（以下、ハプロ移植）は、HLA 合致血縁ドナーや非血縁ドナーがいない造血器疾患患者における有望な選択肢のひとつである。ハプロ移植に伴う生着不全や重篤な GVHD、強い免疫抑制による感染症に対するアプローチとして、移植後早期にシクロフォスファミドを用いる移植法（以下、移植後 CY）の有効性が示されている。しかし移植後 CY では、高い再発率が依然問題である。これを克服する試みとして、骨髄破壊的前処置と組み合わせた移植後 CY の有効性が最近報告された。

そこで、我が国で使用可能な薬剤を用いた骨髄破壊的前処置と移植後 CY の安全性と効果を検討するパイロット試験を、単施設研究として開始した。

B. 方法

（本研究における倫理面への配慮）

計画内容は筑波大学附属病院の研究倫理審査委員会承認を受けた。レシピエントおよびドナーには研究の趣旨を理解してもらい、研究への参加は本人の自由意志によってのみ行われ、参加しない場合も何ら臨床的不利益を蒙らないことを保障する。提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。また効果・安全委員会を組織し、本研究の中止あるいは変更の必要性を諮る。

対象：血縁者および骨髄バンクに HLA 全合致ドナーが見つからず、ハプロ移植の適応につき診療グループ内で施行のコンセンサスが得られ、文書による同意が得られた造血器腫瘍および再生不良性貧血の患者。

ドナー：HLA 8 座中、アリル 4 座以上 6 座以下合致した血縁者。幹細胞ソースは末梢血幹細胞または骨髄いずれも可とする。

前処置：症例および疾患背景により、いずれかを選択。

<前処置 1> 全身放射線照射（12 Gy/6 Fr）、リン酸フルダラビン（150 mg/m²）

<前処置 2> 静注ブスルファン（12.8 mg/kg）、リン酸フルダラビン（150 mg/m²）、全身放射線照射（2 Gy）

免疫抑制：シクロフォスファミド（Day 3 および day 5、50 mg/kg × 2 日間）、サイクロスポリン（Day -1 から持続静注）、MMF（Day -1 から day 30 まで）2000 mg/日

C. 結果

難治性のリンパ球系腫瘍 5 例（節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 1 例、ATL 2 例、ホジキンリンパ腫 1 例。うち ATL 以外の 2 例は active disease）、および治療抵抗性 AML 1 例に対して、本レジメンを用いて移植を行った。年齢中央値 34 歳。移植片は骨髄 2 例、末梢血幹細胞 3 例。4 例は速やかに生着した（生着日中央値：16 日）が、抗 HLA 抗体陽性の AML 症例では生着が得られなかった。生着した 4 例のうち 1 例に GVHD（grade2）を認めたが、他症例には GVHD は出現しなかった。Day100 以内には重篤な感染症は生じなかったが、1 例で移植約 7 ヶ月後にウィルス性肺炎が疑われる肺炎が生じた。1 例は 34 日目に再発し、免疫抑制剤中止および DLI を行ったが効果なく、127 日目に原病により死亡した。他の 3 例は無再発生存している。また移植後のリンパ球の各サブセットの回復も、HLA 一致ドナーからの移植後 CY を用いない移植と同等であった。

D 考察

骨髄非破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植の報告（Luznik, BBMT 2008）において、GVHD、TRM とも良好であったが、1 年後の再発率は 51%に達した。これに対して、骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いた 50

例の報告 (Bacigalupo, BBMT 2013) では, GVHD (II-III) 12%, TRM 18%であり, 再発率も 26%と良好な成績であった。同報告では骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植は, (1)移植した造血幹細胞への悪影響を生じないこと (2)生着不全を予防できること (3)重篤なGVHDを予防できること (4)移植後の免疫再構築に優れることが示唆された。我々の症例において, 現時点では再発に関する評価は困難であるものの, 通常の HLA 合致移植と比較しても安全に施行できたものと考えられる。

E. 結論

移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植は, 国内でも種々な施設で試みられつつある。経験を共有し, プロトコールの最適化を図りつつ, 試験規模の拡大を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S, Ohashi Y, Takaue Y, Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol* 88(4):294-300, Apr, 2013 (doi: 10.1002/ajh.23392)
2. Fukuda K, Kurita N, Sakamoto T, Nishikii H, Okoshi Y, Sugano M, Chiba S. Post-transplant gastric antral vascular ectasia after intra-venous busulfan regimen. *Int J Hematol* 98(1):135-138, Jul, 2013 (doi: 10.1007/s12185-013-1342-8)
3. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *International Journal of Hematology* 98:319-322, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし