

HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

研究分担者 田中 淳司 東京女子医科大学血液内科学講座 主任教授

研究要旨

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植では、重症度、年齢、罹病期間、輸血量、HLA抗体の有無などが予後に影響するとされているが、最近では罹病期間の長い高齢者に対する移植が増加する傾向にある。こうした高齢の再生不良性貧血に対して、FluやATGなどを含む減量レジメンは有望である可能性が示唆された。

A．研究目的

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植では、重症度、年齢、罹病期間、輸血量、HLA抗体の有無などが予後に影響するとされている。本研究では、近年増加している罹病期間の長い高齢者に対する移植成績を向上させるためには、どのような移植前処置が有効であるのかを検討する事を目的とした。

B．研究方法

当科では、再生不良性貧血患者7人に、同種造血細胞移植が行われていた。年齢中央値38歳(21～65歳)、患者の年齢構成は20歳代2人、30歳代3人、60歳代2人であった。性別は男性2人、女性5人。発症から移植までの期間は中央値98.5カ月(6.9～587カ月)であった。

これらの患者さんの移植前のフェリチン値、HLA抗体の有無、ドナー、移植前処置と移植成績について解析するとともに、文献的に考察を加えて報告する。

C．研究結果

移植前のフェリチン値は1270ng/mL(19～8700 ng/mL)、総赤血球輸血が50単位を超える症例は4例(最大約600単位)、HLA抗体陽性例は1例であった。ドナーはHLA一致同胞からの

移植が6人、非血縁者骨髄移植が1人で行われていた。

前処置はcyclophosphamide (CY) 200mg/kg + total lymphoid irradiation (TLI) 5Gyが4例、CY + anti-thymocyte globulin (ATG) 1例、fludarabine (Flu) + CY + ATG ± total body irradiation (TBI) 2例で用いられていた。好中球生着は全例で認められ、中央値で移植後20日(16～24日)であった。

最近経験した症例は65歳女性で18歳時に他院で再生不良性貧血と診断され通院、2000年頃より輸血依存となったが、2013年6月HLA-C 2座 + DR 1座が不適合の血清型 5 / 8 一致非血縁ドナーよりFlu+CY+ATG+TBI 2Gyを前処置として同種骨髄移植を行った。FK506+Short MTXによる免疫抑制剤を用い、移植後Day21で生着し、現在Day100を超えGVHDなく外来通院している。

このように再生不良性貧血の長期罹患症例で高齢者であってもFluやATGを含む減量レジメンが有効である可能性が示唆された。

D．考察

当科における再生不良性貧血に対する移植の特徴として、罹病期間の長いことが挙げられる。中央値で約8年であるが、発症から2年以内の移植は2例にとどまり、最長は発症から約49

年の症例があった。軽症あるいは中等症で発症し、輸血依存の重症型に進行した症例が含まれるためと考えられる。再生不良性貧血においては、一般的に発症から6か月～1年以内の移植が推奨されており長期罹患例は成績が悪いとされる。

また、再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植においては年齢も大きな要因といわれる。2012年kimらの韓国で行われた重症再生不良性貧血に対する後方視的調査では、40歳以下の168人と41歳以上の57人の患者で比較した場合、5年生存率は76.6%vs 55.9%( $p=0.007$ )で、若年者が優れていた。40歳を超える57人のうち41人が50歳以下で、51歳以上は16人と少なく、5年のOverall survivalはそれぞれ67.9%と0%とされ、高齢者の再生不良性貧血の同種移植の難しさがうかがえる。2013年の日本造血細胞移植学会データをみると1991年～2011年にかけて、1784症例の再生不良性貧血に対して造血細胞移植が行われており、40～49歳が147例(8.2%)、50～59歳が103例(5.8%)、60～69歳が26例(1.5%)、70歳以上に対して5例(0.3%)の移植が行われている。その成績は高齢者を含めて40歳以上としてまとめられているが、5年生存率が血縁者間骨髄で67.9%、非血縁者間骨髄移植で53.3%と報告されている。50歳以上の症例が含まれている割には比較的良好な成績と思われるが、やはり依然として高齢者では予後不良であるのが実情である。

#### E . 結論

今後、高齢化の進行により50歳、60歳以上でかつ罹病期間の長い症例の増加が予想される。こうした高齢の再生不良性貧血に対して、Flu+CY+ATG+TBIなどの減量レジメンは有望である可能性が示唆されたが、移植のタイミングや至適な前処置などについてさらに検討する必要があると考えられた。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia in first complete remission. **Bone Marrow Transplant** 48(1):56-62, 2013.
2. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. **Leukemia** 27(2):286-294, 2013.
3. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Morishima Y, Tanaka J, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome. **Bone Marrow Transplant** 48(4):529-536, 2013.

4. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morisima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncology* 24:1594-1602, 2013.
5. Wakao H, Yoshikiyo K, Koshimizu U, Furukawa T, Enomoto K, Matsunaga T, Tanaka T, Yasutomi Y, Yamada T, Minakami H, Tanaka J, Oda A, Sasaki T, Wakao R, Lantz O, Udagawa T, Sekiya Y, Higuchi K, Harada N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Fujita H. Expansion of Functional Human Mucosal-Associated Invariant T Cells via Reprogramming to Pluripotency and Redifferentiation. *Cell Stem Cell*. 12(5):546-558, 2013.
6. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 48:1198-1204, 2013.
7. Torimoto Y, Sato K, Ikuta K, Hayashi T, Hirayama Y, Inamura J, Kobayashi H, Kobayashi R, Koda K, Kurosawa M, Mori A, Ota S, Sakai H, Shigematsu A, Shindo M, Shinzaki H, Takahashi F, Takimoto R, Tanaka J, Yamamoto S, Kohgo Y, Fukuhara T. A retrospective clinical analysis of Japanese patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: Hokkaido Hematology Study Group. *Int J Hematol*. 2013 Aug;98(2):171-178.
8. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR-ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer Journal* 3, e164;2013. doi:10.1038/bcj. 2013. 62
9. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity versus myeloablative conditioning allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation for patients aged over 45 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant.* 48:1389-1394, 2013.
10. Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H, Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 48:1513-1518, 2013.
  11. Mori N, Ohwashii M, Yoshinaga K, Mitsuhashi K, Tanaka N, Teramura M, Okada M, Shiseki M, Tanaka J, Motoji T. L265P Mutation of the *MYD88* Gene Is Frequent in Waldenström's Macroglobulinemia and Its Absence in Myeloma. *PLOS ONE* 8:e80088, 2013.
  12. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, Ota S, Torimoto Y, Kakinoki Y, Yamamoto S, Kurosawa M, Hatakeyama N, Haseyama Y, Sakai H, Sato K, Fukuhara T. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Sep 16. doi: 10.1038/bmt.2013.145. [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
1. Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. 18<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association (EHA) 2013.6.13-16, StockholmsMassan, Sweden.

