

HLA不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、 造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究

担当責任者 田中 淳司 東京女子医科大学血液内科 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、血縁・非血縁バンクドナーの存在しない非血縁臍帯血移植における生着不全は再生不良性貧血において重要な問題である。Post Cyを用いる血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植は生着不全例に対して比較的早く準備ができ、効果が期待できる移植法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。本研究では当科における再生不良性貧血患者の臨床的特徴を解析し、移植成績を向上させるために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

再生不良性貧血患者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、臍帯血移植後の生着不全に対してPost Cyを用いる血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植を施行し生着を得られた症例について報告する。

C．研究結果

当科では、再生不良性貧血患者9人に、計10回の同種造血細胞移植が行われていた。年齢中央値33歳(20~65歳)、患者の年齢構成は20歳代3人、30歳代4人、60歳代2人であった。性別は男性3人、女性6人。発症から移植までの期間は中央値60.2カ月(6.9~587カ月)であり罹病期間の長い高齢者が多かった。移植前のフェリチン値は2,190ng/mL(19~62,258ng/mL)、総赤血球輸血が50単位を超える症例は

6例(最大約600単位)、HLA抗体陽性例は2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2人、1例で非血縁臍帯血移植と生着不全のためHLA半合致の血縁ドナーより移植が行われた。

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) 4例、fludarabine (Flu) + Mel + total body irradiation (TBI) が1例で用いられていた。非血縁臍帯血移植後の生着不全が1例あったが、その他の8例は中央値移植後20日(16~24日)で好中球の生着が確認された。

18歳時に他院で再生不良性貧血と診断され、2000年頃より輸血依存となった65歳女性は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い移植後Day21で生着し、現在1年半を超え外来通院している。

最近経験した生着不全の症例は20歳の中国人女性。重症再生不良性貧血にATG+CyA療法を行うも無効。国内および中国のバンクにも至適ドナーが不在で、抗HLA抗体陽性、CyA脳症を有していた。このため、2014年11月Flu 30mg/m² x 5日間 + Mel 80mg/m² x 1日間 + TBI 4Gyを前処置として、非血縁間臍帯血移植を施行した。免疫抑制剤はFK506(脳症のため

PSL 1mg/kg に途中変更) + Short MTX を用いた。この際のドナーは血清学的には HLA-A, B, C 各一座不適合の 5/8 合致, DNA 型は DR のみ合致の 2/8 合致ドナーで、細胞数は患者体重あたり $2.51 \times 10^7/\text{kg}$, CD34 $0.51 \times 10^5/\text{kg}$ の臍帯血を移植した。しかし、生着不全となり初回移植後 Day 57 を 2 回目の Day0 として、HLA 半合致 (HLA 血清型 4/8 合致) の母親から Flu $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間 + CPA $15\text{mg}/\text{kg} \times 2$ 日間 + TBI 2Gy の前処置に、post CY $50\text{g}/\text{kg} \times 2$ 日間 + MMF $15\text{mg}/\text{kg} \times 3/\text{日}$ + PSL 1 mg/kg の免疫抑制で末梢血幹細胞移植を行った。母親の HLA 型に対する抗 HLA 抗体を有してはいたが、1 回目の移植前より 2 回目の移植時には力価が低下して低 ~ 中力価になっていた。移植後 Day20 に好中球 $500/\mu\text{L}$ 以上に回復し生着が得られた。

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 5 年であるが、発症から 2 年以内の移植は 3 例にとどまり、最長は発症から約 49 年の症例があった。罹病期間の長い高齢者であっても Flu+CY+ATG+TBI 2Gy を前処置として同種骨髄移植を施行し生着が得られている。しかし輸血量の多さから抗 HLA 抗体を有する例も多く、血縁、非血縁バンクドナーの存在しない非血縁臍帯血移植における生着不全は再生不良性貧血において重要な問題である。

Clay らは再生不良性貧血 8 例(うち 4 例は同種移植後の生着不全)に対して Post Cy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行し 8 例中 6 例に生着が認められたと報告している。最近、我々も臍帯血移植後の生着不全に対して Post Cy を用いる血縁者間 HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行し生着を得られた症例を経験した。

E . 結論

Post Cy を用いる血縁者間 HLA 半合致末梢血幹細胞移植は生着不全例に対して比較的早く準備ができ、効果が期待できる移植法である可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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.* 49(2):254-257, 2014.
2. Hayase E, Fujimoto K, Mitsushashi T, Hatanaka Y, Yoshida M, Takemura R, Iwasaki J, Shiratori S, Sugita J, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Matsuno Y, Teshima T. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumors after bone marrow transplantation. *Transplantation.* 2014 Jan 15;97(1):e1-5. doi: 10.1097/01.TP.0000437912.60638.23.
3. Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Bone Marrow Graft-versus-Host Disease: Evaluation of Its Clinical Impact on Disrupted Hematopoiesis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20(4):495-500, 2014.
4. Mizuta S, Matsuo K, Imai K, Nishiwaki S, kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Miyamura K, Takahashi S, Onizuka M, Suzuki R, Atsuta Y, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J. Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123(15):2325-2332, 2014.
5. Sano H, 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. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol.* 165(6):786-792, 2014.
6. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori M, Ohashi K, Iwato K, Miyamura K, Hidaka M, Sakamaki H, Suzuki R, Morishima Y, Tanaka J. Analysis of outcomes following

autologous transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during the first complete remission.

Haematologica. 99(11):e228-30. doi: 10.3324/haematol.2014.108712.

7. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y,¹ Kanamori H. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis by the Adult AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 20(11):1785-1790, 2014. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.010.

8. Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Fukuda T, Kakihana K, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Mori T, Kondo T, Iwato K, Morishima Y, Tanaka J, Atsuta Y, Miyazaki Y. Conditioning Regimen in Allogeneic Transplantation for Elderly Patients with Advanced Myelodysplastic Syndromes. Br J Haematol. 2014 Sep 17. doi: 10.1111/bjh.13124.

9. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. Transpl Infect Dis. 2014 16(5):797-801. doi: 10.1111/tid.12283. 2014 Aug 25.

10. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Takahiro Fukuda², Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y. Decision Analysis for Donor 1 Selection in Stem Cell Transplantation -2 HLA-8/8 Allele-Matched Unrelated Donor vs. HLA-1 AG Mismatched Related Donor. Blood Cancer J. 4:e263. doi: 10.1038/bcj.2014.85.

2. 学会発表

1. 田中淳司
造血細胞移植の移植免疫学-NK細胞の役割-
第76回 日本血液学会総会 2014、10、
31-11、2:大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他