

低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器腫瘍に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植の有効性の検討

担当責任者 賀古 真一 自治医科大学附属さいたま医療センター 准教授

研究要旨

進行期造血器腫瘍において、同種造血幹細胞移植は治癒を目指せる唯一の治療方法となる。HLA 不適合のハプロアイデンティカル血縁者はほとんどの患者が有している点、HLA 不適合による強力な抗腫瘍効果を期待できる点から有効なドナーとなり得るが、その移植方法に確立したものはない。我々は同種造血幹細胞移植が唯一根治を望める治療と考えられるものの HLA 適合の血縁・非血縁ドナーのいない進行期造血器疾患の患者に対して、ハプロアイデンティカル HLA 不適合ドナーから移植日 4 日前と 3 日前にアレムツズマブ 0.25mg/kg/日を併用して同種末梢血幹細胞移植を行い、有効性を検討した。主要評価項目である、移植後 60 日の時点でドナー細胞が生着し、3 度以上の急性 GVHD を発症せず生存しているということの評価できる 11 人について検討すると、感染症による早期死亡 1 名と原病死 1 名を除き、9 人が評価項目を満たした。2 回目の移植となった患者で 3 人の非寛解期死亡が認められている点に注意が必要であるが、初回移植患者については安全に行うことができた。非寛解期移植患者の原病コントロールが不良であり、今後は免疫抑制を減弱することで抗腫瘍効果増強を図ることを検討する必要がある。

A．研究目的

進行期造血器疾患において、同種造血幹細胞移植が治癒を目指せる唯一の治療法となる。しかし血縁や骨髄バンクに適切なドナーを見いだせない患者もあり、その場合 HLA 不適合血縁ドナーが唯一のドナーとなる。我々はこれまで CD52 抗体であるアレムツズマブを前処置に併用してレシピエント並びにドナーのリンパ球を強力に抑制することでハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植を行ってきた。しかし高リスクの疾患では原病のコントロールが不十分となってしまうことが多く、アレムツズマブによるドナーリンパ球抑制が強すぎる可能性が示唆された。そこで移植片対腫瘍効果を高めるためにアレムツズマブを減量し、低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器疾患に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植を計画し、その有効性を検討することとした。

B．研究方法

同種造血幹細胞移植を必要とする全身状態の保たれた進行期造血器疾患の患者のうち、HLA 一

座不一致までの血縁ドナーもしくは骨髄バンクドナーがいない、もしくは骨髄バンクドナーのコーディネートが待てない場合で、ハプロアイデンティカル HLA 不適合ドナーがいる患者が対象となる。ドナーソースには末梢血幹細胞を用いる。

通常の移植前処置に加えて移植日 4 日前と 3 日前にアレムツズマブ 0.25mg/kg/日を併用し、さらにシクロスポリンと短期メソトレキセート療法を移植片対宿主病(GVHD)の予防として用いる。

主要評価項目は移植後 60 日の時点でドナー細胞が生着し、3 度以上の急性 GVHD の発症が無く、かつ生存している患者の割合である。副次的評価項目は 1 年再発率、1 年非再発死亡率、1 年生存率ならびにリンパ球分画などから評価する免疫回復についてである。

目標登録患者数は 14 人である。

（倫理面への配慮）

本研究はアレムツズマブを用いた前向き臨床研究であり、自治医科大学附属さいたま医療セン

ター倫理委員会の承認を得て行っている。被験者に本臨床試験を書面で説明し、署名入りの同意書を保管する。20歳未満の患者においては親権者を代諾者とし、被験者と代諾者どちらにも書面で説明し、同意書に両者の署名をいただき保管する。

ドナーに対する診療行為は本臨床試験への参加の有無によって変化を生じないため、通常の造血幹細胞ドナーに対する説明同意文書によって書面で同意を得る。

C . 研究結果

平成 27 年 2 月までで、目標登録患者数である 14 人の登録が終わり、13 人の患者の HLA 不一致移植が低用量アレムツズマブを用いて行われた。(14 人目の患者の移植は 3 月に行われる予定である。) 主要評価項目を評価できる移植後 60 日以上経過している 11 人については、男性 8 人、女性 3 人で年齢中央値は 29 歳 (範囲 19-61 歳) であり、4 名が 2 回目の移植であった。寛解期移植は 1 名のみで、ハプロアイデンティカル HLA 不適合移植は同胞間が 5 人、親子間が 6 人であった。

感染症による移植後早期死亡 1 名を除き、中央値 20 日で全員が好中球生着を認め、完全ドナー型であることが確認された。急性 GVHD は 1 度が 4 人のみであり、慢性 GVHD も限局型が 2 人であった。原病増悪により移植後 57 日に死亡した患者が 1 名いたため、主要評価項目である移植後 60 日の時点でのドナー細胞の生着、3 度以上の急性 GVHD 発症なく生存を満した患者は 9 人であった。これまでのところ非再発死亡 3 人、原病死 4 人であるが、長期生存者も認められている (移植後 889,726,545,35 日生存)。

ウイルス感染としてはサイトメガロウイルス (CMV) については 9 人で抗原血症が認められたものの、CMV 感染症を発症した患者は 1 名もいなかった。アシクロビル 200mg/日を予防投与していたにも関わらず、ヘルペスウイルス感染症の発症が 4 人で認められた。

D . 考察

HLA 不適合移植であったが、感染による早期死亡患者 1 名を除いて全例で生着し、ドナー型キメリズムを確認することができた。また重度の GVHD 発症も認められなかった。2 回目の移植となった 4 人中 3 人で早期死亡 1 名を含む、非再発死亡が認められた。通常移植でも合併症リスクの高い移植であるが、今後非寛解期移植を減らすための検討が必要である。また非寛解期

移植症例では 4 人が原病死をしており、疾患の長期コントロールは困難であることが多かった。。非寛解期患者に対しては移植前処置や GVHD 予防の工夫が今後必要であると考ええる。また低用量アシクロビル予防投与下でアシクロビル抵抗性のヘルペスウイルス感染症発症が多く認められた。ヘルペスウイルス感染症予防についても検討していく必要がある。

E . 結論

0.5mg/kg のアレムツズマブを用いたハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植は、特に初回移植では安全に施行することができる。しかし非寛解期移植の成績は不良であり、今後は免疫抑制を減弱することで抗腫瘍効果増強を図ることを検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Infect Dis.* 19:26-32,2014
2. Kimura SI, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Yamasaki R, Ashizawa M, Machishima T, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. D-index dose not predict the development of pulmonary infection in acute myeloid leukemia patients undergoing consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine. *Hematology.* 19:107-112,2014
3. Kanda Y, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako-Saito K, Kimura SI, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Tsunoda H, Omori Y, Nakazawa M, Tanaka O. Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation. *Annals of Hematology.* 93:287-292,2014
4. Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Terasako K, Sato M, Sakamoto K, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda

- J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Single-cell T-cell receptor- analysis of HLA-A*2402-restricted CMV- pp65-specific cytotoxic T-cells in allogeneic hematopoietic SCT. **International Journal of Infectious Diseases.** 49:87-94,2014
5. Tanaka Y, Yamazaki R, Terasako-Saito K, Nakasone H, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Kimura S, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Universal cytotoxic activity of a HTLV-1 Tax-specific T cell clone from an HLA-A*24:02⁺ patient with adult T-cell leukemia against a variety of HTLV-I-infected T-cells. **Immunol Lett.** 158:120-125,2014
 6. Nakasone H, Terasako-Saito K, Yamazaki R, Sato M, Tanaka Y, Sakamoto K, Kurita M, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura S, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Yamada S, Kanda Y. Impact of high-/middle-molecular-weight adiponectin on the synthesis and regulation of extracellular matrix in dermal fibroblasts. **Exp Hematol.** 42:261-273,2014
 7. Sato M, Nakasone H, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Yamazaki R, Tanaka Y, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious complications by the combination of plasma procalcitonin level and localized infection before allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 49:553-560,2014
 8. Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. A combination of fludarabine, half-dose cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin is an effective conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. **Int J Hematol.** 99:311-317,2014
 9. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. **J Infect.** 69:13-25,2014
 10. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori T, Ohashi K, Iwato K, Miyamura K, Hidaka M, Sakamaki H, Suzuki R, Morishima Y, Tanaka J; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Analysis of outcomes following autologous stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. **Haematologica.** 99:e228-230,2014
 11. Ishihara Y, Kanda J, Tanaka K, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kako S, Nishida J, Watanabe K, Kanda Y. Severe oral infection due to Lactobacillus rhamnosus during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. **Int J Hematol.** 2014 Dec;100(6):607-10
 12. Yamazaki R, Tanaka Y, Nakasone H, Sato M, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Allotype analysis to determine the origin of cytomegalovirus immunoglobulin-G after allogeneic stem cell transplantation. **Transpl Infect Dis.** 16:904-913,2014
 13. Terasako-Saito K, Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Sato M, Sakamoto K, Ishihara Y, Kawamura K, Akahoshi Y, Hayakawa J, Wada H, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, Yamasaki R, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Persistence of recipient-derived as well as donor-derived clones of cytomegalovirus pp65-specific cytotoxic T cells long after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transpl Infect Dis.** 16:930-940,2014
- ## 2. 学会発表
1. 賀古 真一, 神田 善伸, 加藤 淳, 山本 渉, 加藤 せい子, 鬼塚 真仁, 横田 朗, 多々良 礼音, 横山 洋紀, 萩原 真紀, 臼杵 憲祐, 後藤 守孝, 渡部 玲子, 川井 信孝, 齋藤 貴之, 金森 平和, 高橋 聡, 岡本 真一: 移植決断時の治療方針が骨髄異形成症候群の治療成績に与える影響に関する後方視的検討 第36回日本造血

- 細胞移植学会総会 一般口演 沖縄 2014 年 3 月
2. Shinichi Kako, Yu Akahoshi, Hirofumi Nakano, Tomotaka Ugai, Hidenori Wada, Ryoko Yamasaki, Yuko Ishihara, Koji Kawamura, Kana Sakamoto, Miki Sato, Masahiro Ashizawa, Kiriko Terasako-Saito, Shun-ichi Kimura, Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Rie Yamazaki, Junya Kanda, Junji Nishida, Yoshinobu Kanda: Meta-analysis to Evaluate the Different Effect of Intensive Regimens between T- and B-lineage ALL: The Use of Dexamethasone, L-asparaginase, and/or Methotrexate May Improve the Outcome of T-lineage ALL. The 5th JSH International Symposium poster, Hamamatsu, May, 2014
 3. 賀古 真一, 神田 善伸, 加藤 淳, 山本 渉, 加藤 せい子, 鬼塚 真仁, 横田 朗, 多々良 礼音, 横山 洋紀, 萩原 真紀, 臼杵 憲祐, 後藤 守孝, 渡部 玲子, 川井 信孝, 齋藤 貴之, 金森 平和, 高橋 聡, 岡本 真一: 移植決断時の治療方針は骨髄異形成症候群患者の移植成績に影響を与えない: KSGCT における後方視的検討 第 76 回日本血液学会総会 一般口演 大阪 2014 年 11 月
 4. 賀古真一、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、亀田和明、鵜飼知嵩、山崎諒子、和田英則、石原優子、河村浩二、坂本佳奈、佐藤美樹、蘆澤正弘、寺迫-斎藤桐子、木村俊一、菊地美里、仲宗根秀樹、山崎理絵、諫田淳也、神田善伸 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG: サイモグロブリン)を用いた、進行期造血器腫瘍に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植の安全性と有効性に関する後方視的検討 第 37 回 日本造血細胞移植学会総会 ポスター 神戸 2015 年 3 月

G .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
特記すべきことなし

