

Ⅱ. 原 著

Ⅱ. 当院における移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の経験

上條公守¹⁾、下村良充¹⁾、西久保雅司¹⁾、岡田直樹¹⁾、井本寛東¹⁾、山本隆介¹⁾、
平本展大¹⁾、吉岡 聡¹⁾、米谷 昇¹⁾、松下章子¹⁾、石川隆之¹⁾

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科

要 旨

移植後シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) による移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 予防法の登場により、HLA 半合致移植は現在世界で拡大を続けている。本研究では 49 名の血液悪性腫瘍の患者 (年齢中央値: 57 歳) に PTCy を用いた HLA 半合致移植を施行し、その治療成績、安全性を後方視的に検討した。2 年全生存率 74.8%、2 年無増悪生存期間 66.3 %、2 年無 GVHD/ 再発生存率 44.1%、1 年非再発死亡率 4.1%、Ⅱ - Ⅳ 度 1 年急性 GVHD 34.5%、2 年慢性 GVHD 40.5% であり、一定の治療効果を認めつつ、安全性に優れていた。PTCy を用いた HLA 半合致移植は本邦で安全に施行できる移植方法の一つであると考えられた。

キーワード: 同種造血幹細胞移植、HLA 半合致移植、移植後シクロホスファミド、GVHD 予防

(神戸市立病院紀要 60 : 9 - 15, 2021)

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation followed by post-transplant cyclophosphamide administration: A single-center retrospective study

Kimimori Kamijo, Yoshimitsu Shimomura, Masashi Nishikubo, Naoki Okada, Hiroharu Imoto, Ryusuke Yamamoto, Nobuhiro Hiramoto, Satoshi Yoshioka, Noboru Yonetani, Akiko Matsushita, Takayuki Ishikawa

Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Abstract

Human leukocyte antigen (HLA)-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation followed by post-transplant cyclophosphamide (PTCy) administration for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis is widely accepted worldwide. In this study, we retrospectively investigated the outcomes and safety of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation followed by PTCy administration in 49 patients with hematological malignancy (median age 57 years). The 2-year overall survival, 2-year progression-free survival, 2-year GVHD/relapse-free survival, 1-year non-relapse mortality, 1-year acute GVHD grades 2-4, and 2-year chronic GVHD rates were 74.8%, 66.3%, 44.1%, 4.1%, 34.5%, and 40.5%, respectively. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation followed by PTCy administration showed favorable outcomes and safety and can be recommended as a safe and effective transplantation option in Japan.

Key Words: HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, post-transplant cyclophosphamide, GVHD prophylaxis

(Kobe City Hosp Bull 60 : 9 - 15, 2021)

はじめに

同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, Allo-HSCT) は、急性白血病などの血液悪性腫瘍に対し治癒を望める治療方法である。安全性の高い Allo-HSCT を行うためには、human leukocyte antigen (HLA) を適合させた血縁もしくは非血縁ドナーが必要であるが、HLA 適合ドナーを得られないことも多い¹⁾。このような場合に、HLA 半合致移植や臍帯血移植が代替手段の候補となる。

HLA 半合致血縁ドナーは Allo-HSCT を必要とする患者の多くで見つけることができ、非血縁者間移植と比ベドナーコーディネイトによる時間的制約も受けづらい。しかしながら、従来 HLA 半合致移植は同種 HLA 分子に対するホスト及びドナーの強力な T 細胞の反応によって生着不全、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) などの合併症発症頻度が高い。その結果、非再発死亡率 (non-relapse mortality, NRM) が増加し移植成績は極めて不良であった²⁾。HLA 半合致移植成績向上のため移植片よりドナー T 細胞を排除する試みがなされたが、ドナー T 細胞の除去が不十分であった場合は GVHD が抑制できず逆に過剰であった場合は生着不全や、生着後の日和見感染症の増加をきたすというジレンマを抱えていた²⁾。

近年、Johns Hopkins グループで開発された移植後シクロフォスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) を用いた GVHD 予防法の登場により、ドナー及びホストからアロ反応性 T 細胞を除去することで HLA 半合致移植の生着率、GVHD 発症率、再発率、生存率が許容されるものとなった。この結果、PTCy を用いた HLA 半合致移植 (PTCy-based haploidentical transplantation, PTCy-Haplo) 実施数は全世界的に増加している^{3, 4)}。

本邦では、2013 年より複数の多施設前方視的臨床試験が行われた⁵⁻⁷⁾。また、2015 年に Nakamae らは単施設で Anti-thymocyte globulin (ATG) を追加した減量 PTCy-Haplo を報告した⁸⁾。このような背景から、日本造血細胞移植学会などの要望を受け、2020 年 1 月から PTCy を用いた GVHD 予防法が条件付きで認められた (https://www.jshct.com/modules/news/index.php?content_id=224)。当院では倫理審査委員会で承認を受けた臨床試験に参加することで、また臨床試験への登録終了後には管理部長会 (医薬品医療機器適正使用委員会) で承認をうけることで PTCy-Haplo を施行してきた。

今回当院で施行した PTCy-Haplo に対する治療成績を後方視的に解析し、その安全性・有効性を検討する。

I. 対象と方法

1. 対象

当院において 2015 年 1 月から 2020 年 12 月までの期間に急性白血病などの血液悪性腫瘍患者 49 人に施行された PTCy-Haplo を対象とした。

移植前処置は骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) もしくは強度減弱型前処置 (reduced-intensity conditioning, RIC) で行った。MAC としては Fludarabine (Flu) 90 mg/m² + Total Body Irradiation (TBI) 12 Gy もしくは Flu 150 mg/m² + 静注用 Busulfan (BU) 12.8 mg/kg のどちらかを選択し、RIC としては Flu 150 mg/m² + Melphalan (MEL) 140 mg/m²、Flu 150 mg/m² + MEL 80 mg/m² もしくは Flu 150 mg/m² + BU 6.4 mg/kg のいずれかを選択した。RIC の Flu + BU 群もしくは Flu + MEL 群では TBI 4 Gy を照射する方針としたが、TBI 2 Gy でも可とした。また、GVHD 予防の免疫抑制薬に関しては day 3、day 4 に Cyclophosphamide (Cy) 50 mg/kg/日 もしくは Cy 40 mg/kg/日を投与した。Tacrolimus (Tac) は day 5 から開始し GVHD 症状がない場合は day 90 ~ day 180 の間に漸減中止とした。Mycophenolate mofetil (MMF) は day 5 ~ day 30 まで継続とし GVHD 症状がない場合その後漸減中止とした。

2. 方法

主要評価項目は 2 年全生存率 (overall survival, OS) とした。副次評価項目は、2 年無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS)、2 年無 GVHD/再発生存率 (GVHD/relapse-free survival, GRFS)、100 日 NRM、1 年 NRM、2 年累積再発率 (cumulative incidence of relapse, CIR)、移植後 60 日での好中球生着率、移植後 1 年での血小板生着率、1 年急性 GVHD、2 年慢性 GVHD とした。また、PTCy-Haplo ではサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus, CMV) 感染が多いことが知られており⁹⁾、CMV 抗原血症、CMV 感染症も評価項目とした。

移植日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間を OS とし、イベント (再発、進行、死亡) が確認された日までの期間を PFS とした。Holtan らの報告に準じ GRFS イベントは急性 GVHD III - IV 度、全身性の免疫抑制療法を必要とする慢性 GVHD、再発、死亡と定義し¹⁰⁾、GRFS イベントが確認されるまでの期間を GRFS とした。NRM は、再発、増悪を伴わない死亡までの期間と定義した。好中球生着、血小板生着は Center for International Blood and Marrow Transplant Research の定義に従った。すなわち、好中球生着は好

中球数 $\geq 500/\mu\text{L}$ が連続して3日続いた最初の日、血小板生着は7日間の血小板の輸血なく、血小板数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ が連続して3日続いた最初の日と定義した。急性GVHD、慢性GVHDの診断、重症度はそれぞれの定義に従った^{11,12)}。なお、病型分類はWHO分類2016を用いた。また、再発リスクの層別化にRefined disease risk index (DRI)を用いた¹³⁾。

3. 統計解析

生存時間分析はKaplan-Meier法を用い、生存曲線の比較にはLog-rank検定を行った。CIRはNRMを競合リスクとしNRMはCIRを競合リスクとした。急性GVHD、慢性GVHDでは死亡と再発をそれぞれ競合リスクとした。好中球生着、血小板生着では死亡を競合リスクとした。CIR、NRM、急性GVHD、慢性GVHD、好中球生着率、血小板生着率の群間の比較にGray検定を行った。生存例は最終観察日をもって打ち切りとした。統計解析はEZR (version3.1.1)を用いて行った。本研究は神戸市立医療センター中央市民病院の倫理審査委員会の承認を受けて行われた(承認番号21144、承認日2021年8月27日)。

II. 結果

1. 患者背景

Table 1. に患者背景を示した。移植時の年齢の中央値は57(16-71)歳であり、65歳以上の高齢者は9例(18.4%)であった。48例(98%)が初回移植であり1例(2%)が2回目の移植であった。診断は骨髄系腫瘍が17例(34%)、リンパ系腫瘍が32例(65%)であった。Refined DRIは2例(4%)がLow、38例(78%)がIntermediate、9例(18%)がHigh/Very highであった。移植前処置は17例でMACが、32例でRICが施行された。その内訳はFlu 90 mg/m² + TBI 12 Gyが8例、Flu 150 mg/m² + BU 12.8 mg/kgが9例、Flu 150 mg/m² + MEL 140 mg/m²が5例、Flu 150 mg/m² + MEL 80 mg/m²が11例、Flu 150 mg/m² + BU 6.4 mg/kgが16例であった。GVHD予防の免疫抑制薬は18例でday 3、day 4にCy 50 mg/kgを、31例でday 3、day 4にCy 40 mg/kgを投与した。CMV抗体は46例(94%)で陽性であった。ドナーの年齢の中央値は33(17-52)歳であり、患者とドナーの関係性は28例(57%)が子供、18例(37%)が兄弟、2例(4%)が親、1例(2%)が甥であった。採取したCD34陽性細胞数の中央値は $5.94 \times 10^6/\text{kg}$ ($1.16-10.51 \times 10^6/\text{kg}$)であった。

2. 生存解析

解析は2021年6月30日の時点で施行し観察期間の中央値は20.1ヶ月(1.5~58.4ヶ月)であった。全患者の2年OSは74.8%(95% Confidence Interval (CI): 58.7-85.4%)、2年PFSは66.3%(95% CI: 50.9-77.9%)、2年GRFSは44.1%(95% CI: 29.8-57.5%)、2年累積再発率は29.6%(95% CI: 17.2-43.0%)、移植後100日でのNRMは0%(95% CI: 適用不可)、1年NRMは4.1%(95% CI: 0.7-12.6%)であった。死因は、現病の再発もしくはそれに伴うもの(9例)、下部消化管出血(1例)、慢性GVHD(1例)であった。

3. GVHD

II-IV度の1年急性GVHDは34.5%(95% CI: 21.1-48.2%) III-IV度の1年急性GVHDは8.2%(95% CI: 2.8-19.6%)であった。2年慢性GVHDは40.5%(95% CI: 26.1-54.5%)であった。中等度もしくは重度の2年慢性GVHDは21.2%(95% CI: 10.8-33.9%)であった。

4. 生着

好中球生着は49例全例(100%)で確認され中央値は15日(13-27日)であった。血小板生着は48例(98%)で確認され、中央値は24日(11-322日)であった。

5. CMV感染

CMV抗原血症は34例(70%)で認めた。また、3例(6%)でCMV感染症を認めた。その内訳は、CMV胃腸炎2例(4%)、CMV肺炎1例(2%)であった。なお、23例(47%)でレテルモビルによる予防が行われた。

III. 考察

HLA半合致移植は一般的に施行されている代替ドナー技術の一つであり、重症のGVHD、NRMの低下が示唆されるPTCyの登場によりHLA半合致移植は世界中で拡大を続けている⁴⁾。当院で行われたPTCy 49例の検討でも2年OSは74.8%、II-IV度の1年急性GVHDは34.5%、III-IV度の1年急性GVHDは8.2%、1年NRMは4.1%と有効性、安全性ともに良好な結果であった。

Johns Hopkinsから2002年に初めてPTCy-Haploの第1/2相臨床試験が報告され¹⁴⁾、その後、2008年にJohns HopkinsとSeattleのグループからCy 100mg/kgをday3もしくは現在の原法であるday3、day4に分割投与した第2相臨床試験の報告がなされた¹⁵⁾。Luznikらのこの研究では、好中球生着は87%、II~IV度の急性

GVHDは34%、Ⅲ～Ⅳ度の急性GVHDは6%、1年NRMは15%とPTCy-Haploの有効性と安全性が示された¹⁵⁾。HLA半合致移植後のPTCyは、急速に増殖するアロ反応性T細胞を除去する一方、緩徐に分裂するメモリーT細胞や制御性T細胞は維持される。その結果GVHDと拒絶反応の減少、免疫寛容の誘導、また免疫再構築の促進を起こすと考えられている¹⁶⁾。また、造血幹細胞はCyの代謝酵素であるaldehyde dehydrogenaseを高レベルで発現しており、Cyに対し抵抗性であることが知られている¹⁷⁾。

本邦でもNakamaeらは難治性の白血病を中心にFlu 120 mg/m² + Bu 12.8 mg/kgもしくはFlu 120 mg/m² + MEL 100 mg/m²を基軸とした前処置に加え、GVHD予防をTac、MMF、ATG (day - 8, day - 7: 2.0 mg/kg)、Cy (day3もしくはday3, day4: 25 mg/kg)で行い、1年OS 55%、1年NRM 11%と良好な成績を報告した⁸⁾。当施設も参加したJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)が行ったJSCT Haplo14 MAC、JSCT Haplo14 RIC試験の結果が2018年にSugitaらにより報告された。Refined DRIが半数以上High/Very Highの患者群に対しTBIもしくはBUを基軸としたMAC、RICで前処置が施行され、Tac、MMF、PTCy (day3, day4: 50 mg/kg)によるGVHD予防を行い、2年OS、2年NRMはそれぞれMAC群で68%、10%、RIC群で44%、20%であった⁶⁾。また、PTCyの減量(day3, day4: 40 mg/kg)がなされた結果が、2020年にSugitaらによって報告され、2年OS、2年NRMはそれぞれHaplo16 RIC群で51%、18%、Haplo17 RIC群で58%、16%であった。本研究は、1年NRMは4.1%と低く、2年OSは74.8%と良好であったが、本研究で疾患リスクの高い患者が他の研究に比べ少なかったためと考えられる。なお、JSCT Haplo17 RICではRefined DRIがLow/Intermediateだった場合の2年OSは74%と報告されている⁷⁾。

本研究ではMELを基軸とした前処置が16例(33%)含まれている点は他の研究と異なっている。PTCy-HaploにおけるMELの安全性は十分に検討されているとはいえない。Eastburgらは38例の後方視的研究でFlu + MELを用いた前処置で100日NRMが24%、1年NRMが50%と、NRMが高率であったと報告している¹⁸⁾。2021年にSolhらはFlu 150 mg/m² + MEL 140 mg/m²での第2相臨床試験を行い、2年OS 56%と他の前処置と同等であったが、2年NRM 36%と高率であったと報告している¹⁹⁾。本研究ではMELの使用例が約3割含まれているにも関わらずNRMは低かった。対象疾患の種類や疾患リスクが関

係したと思われるが、今後もMELの使用に関してさらなる検討が必要である。

PTCy-HaploではCMV感染が多いことが知られており、Goldsmithらによる報告では約6割にCMV抗原血症を認めた⁹⁾。CMV感染症はJSCT Haplo16 RIC、JSCT Haplo17 RICではそれぞれ12%、20%に認めたと報告されている⁷⁾。

本研究では、CMV抗原血症を34例(70%)、CMV感染症を3例(6%)に認めただもののCMV感染症の罹患率は既報よりも少なかった。サイトメガロウイルス感染症の発症抑制に対してレテルモビルが有効であり²⁰⁾、2018年に本邦でも承認され、当院でも積極的に使用していたことがその理由として考えられる。今後、PTCy-Haploにおけるレテルモビル使用によるCMV感染症の発症予防が期待される。

本研究は、65歳以上の高齢者が約20%含まれていたにも関わらずNRMは低く、有効性に関して期待できる結果であった。

本研究を通じ、PTCy-Haploは本邦における単施設でも再現性をもって許容される成績であることが判明した。今後ますます少子高齢化が進行しうる本邦において、ドナーの確保、移植適応の拡大、という点からPTCy-Haploによる急性白血病を含めた血液悪性腫瘍の治療成績向上が期待される。

参考文献

- 1) Gragert L, Eapen M, Williams E, et al: HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *N. Engl. J. Med.* 371 (4): 339-348, 2014
- 2) Fuchs EJ: Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012: 230-236, 2012
- 3) Gooptu M, Romee R, St. Martin A, et al: HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood.* 138 (3): 273-282, 2021
- 4) McCurdy SR, Luznik L: How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood.* 134 (21): 1802-1810, 2019
- 5) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al: HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem

- Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21 (9) : 1646-1652, 2015
- 6) Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al : Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 54 (3) : 432-441, 2019
 - 7) Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, et al : Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 56 (3) : 596-604, 2021
 - 8) Nakamae H, Koh H, Katayama T, et al : HLA haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using reduced dose of posttransplantation cyclophosphamide for poor-prognosis or refractory leukemia and myelodysplastic syndrome. *Exp. Hematol.* 43 (11) : 921-929.e1, 2015
 - 9) Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, et al : Cytomegalovirus viremia, disease, and impact on relapse in T-cell replete peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Haematologica.* 101 (11) : e465-e468, 2016
 - 10) Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al : Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 125(8) : 1333-1338, 2015
 - 11) Glucksberg H, R Storb, A Fefer, et al : Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 18 : 295-304, 1974
 - 12) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 11 (12) : 945-956, 2005
 - 13) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al : Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 123 (23) : 3664-3671, 2014
 - 14) O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al : Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 8 (7) : 377-386, 2002
 - 15) Luznik L, O' Donnell PV, Symons HJ, et al : HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Post-transplantation Cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14 (6) : 641-650, 2008
 - 16) El Fakih R, Hashmi SK, Ciurea SO, et al : Post-transplant cyclophosphamide use in matched HLA donors: a review of literature and future application. *Bone Marrow Transplant.* 55 (1) : 40-47, 2020
 - 17) Robinson TM, O' Donnell PV, Fuchs EJ, et al : Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin. Hematol.* 53(2) : 90-97, 2016
 - 18) Eastburg L, Russler-Germain DA, Abboud R, et al : Increased Early Mortality after Fludarabine and Melphalan Conditioning with Peripheral Blood Grafts in Haploidentical SCT with Post-Transplant Cyclophosphamide. *Blood* 134 (Supplement_1) : 4496, 2019
 - 19) Solh MM, Hinojosa G, Laporte J, et al : A Phase II Trial of Melphalan Based Reduced-Intensity Conditioning for Transplantation of T-Replete HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cells with Posttransplant Cyclophosphamide in Patients with Hematologic Malignancies. *Adv. Hematol.* 2021 : 1-6, 2021
 - 20) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al : Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 377 (25) : 2433-2444, 2017
- (受付 2021年9月15日、採択 2021年12月27日)

Table 1. Demographics, disease, and transplant characteristics

Number of patients	N=49	%
Age at transplant(years)		
Median	57	
Range	16-71	
Sex		
Male	30	61
Female	19	39
The number of transplants		
first	48	98
second	1	2
Primary disease		
Myeloid		
AML	8	16
MDS	8	16
CML	1	2
Lymphoid		
ALL	11	22
ATL	2	4
NHL	15	31
Hodgkin	1	2
CLL	1	2
EBV-T/NK-LPD	2	4
HCT-CI		
0	21	43
1-2	13	27
≥ 3	15	30
Refined disease risk index		
Low	2	4
Intermediate	38	78
High	8	16
Very high	1	2
Donor Sex		
Male	27	55
Female	22	45
Donor Age		
Median	33	
Range	17-52	
CD34 ⁺ dose (10 ⁶ cells/kg)		
Median	5.94	
Range	1.16-10.51	
CMV matching		
D-/R-	3	6
D-/R+	0	0
D+/R-	10	20
D+/R+	36	73

AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; CML, chronic myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; ATL, adult T cell leukemia-lymphoma; NHL, Non-Hodgkin lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; EBV-T/NK-LPD, Epstein-Barr virus-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; CMV, cytomegalovirus; D, donor; R, recipient.

Figure 1. Survival Outcomes and relapse and non-relapse mortality outcomes

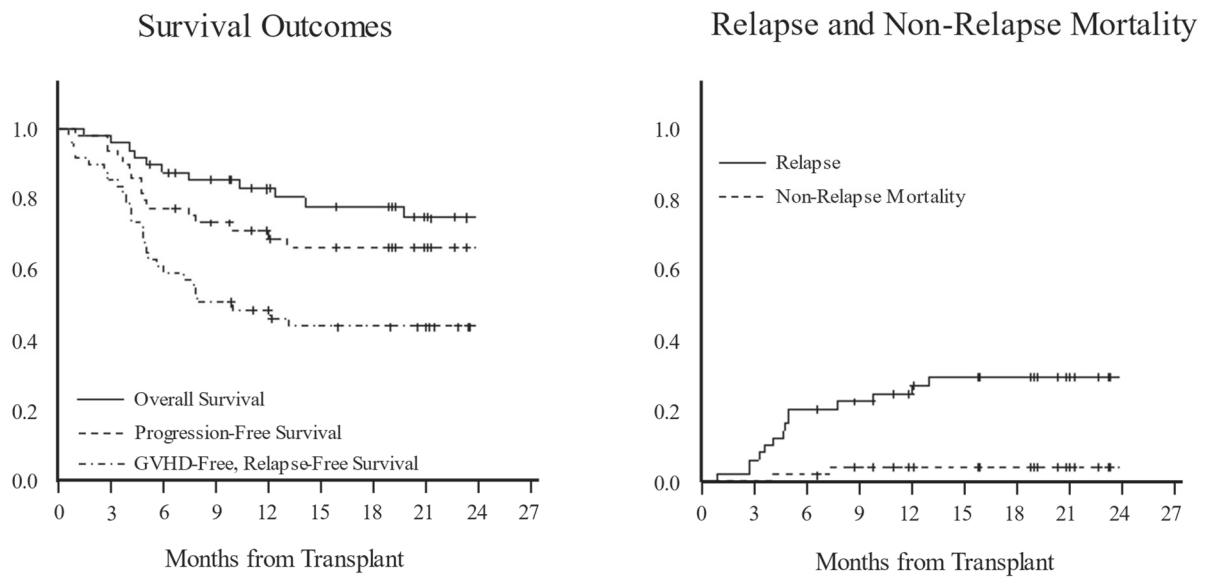


Figure 2. GVHD outcomes

