

# EBMT2012 NEWS FLASH

European group for **B**lood and **M**arrow **T**ransplantation

April 1-4, 2012 in Geneva, Switzerland

## 第38回 欧州骨髓移植学会



本報告書には国内未承認の薬剤情報が含まれております。また、本文中に記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。記載されている薬剤のご使用にあたっては製品添付文書をご参照ください。

# ステロイド抵抗性GVHDに対する2nd line治療： いつ開始し、どの薬剤を用いるか？

Second line treatment; When to start and what to use?



Gérard Socié

Hematology/Transplantation AP-HP Hospital Saint Louis University, Paris, France

造血細胞移植後の急性GVHDにはステロイド抵抗性を示すものがあり、そのために少なからぬ患者が命を落としている。しかし、ステロイドに代わる2nd line治療を行うタイミングや、用いるべき薬剤についてのコンセンサスは得られていない。Socié氏は、その答えを求め、最新の研究動向をレビューした。

## ■ ステロイド開始から1ヵ月後にNRなら2nd line治療を考える

Socié氏はまず、2nd line治療の要否を決定するタイミングとしては「1st line治療開始から28日目頃がベストだ」と述べた。その根拠として同氏があげたMacMillanらの報告<sup>1)</sup>によると、28日目まで治療効果が無効(NR)であった患者の移植関連死(TRM)の累積発生率は52%と、治療反応性(≥PR)が認められた患者(18~36%)より不良であった( $p<0.001$ )。これに対し、14日目の治療反応性とTRMの相関は低く、その時点で「予後不良」と判断することは尚早と考えられた。

次にSocié氏は「28日目にNRであった患者すべてに2nd line治療を選択するのか」という問いに対するエビデンスを紹介した。同氏らは、看過できない高リスク患者を見分ける臨床的マーカーの検索を進めた結果、肝障害を伴うGVHDでは非再発死亡率(NRM)が80%と、皮疹や消化管症状のみのGVHD(56%)と比べて有意に高いことを見出した(図1)<sup>2)</sup>。また、NRMを反映するカルプロテクチンやREG3 $\alpha$ などのバイオマーカーも見出されており、これらと臨床的マーカーを組み合わせることによって、より詳細なリスク評価が可能になるものと期待されている。

しかし、実際に「いつ2nd line治療を始めたらいいか？」という問いに対する答えは今のところ明らかではない。その答えを得るためには

「同じ定義の下でステロイド抵抗性GVHDと診断された患者を対象とした比較試験が必要だ」とSocié氏は述べた。

## ■ 2nd lineの標準治療薬は未確立

これまでのところ、具体的な2nd line治療には、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)といった古典的な免疫抑制剤から、最新の分子標的薬まで10数種類の薬剤が試みられている。しかし、これらについても互いの効果と安全性を同一の定義・条件の下で比較した研究は少なく、特定の薬剤の優位性あるいは非劣性は証明されていない。

たとえば、Socié氏らによる抗TNF薬エタネルセプトとIL-2受容体拮抗薬inolimomab、MMFの検討では、治療反応性(≥PR)についてはMMFが55%、inolimomabが35%、エタネルセプトが28%と、いくぶん差はみられたものの、長期的な全生存率に有意差は認められなかった(図2)<sup>3)</sup>。したがって現状においては、起こりうる毒性、他剤との相互作用、利便性、費用、医師のこれまでの経験などを勘案し、最も適切と思われる薬剤を選択することが最善の策であろう。

なお、より適切な薬剤選択のためには、ステロイド抵抗性GVHDを生じる機序の解明が不可欠である。そうしたなか、Socié氏は「ステロイド抵抗性を呈する患者の遺伝子のSNP解析を進めており、グルココルチコイド受容体遺伝子および転写因子の遺伝子多型を有力な候補として同定した」と述べ「研究成果は早ければ来年にも発表できる見込みである」とまとめた。

1) MacMillan ML, et al. Blood 2010; 115: 5412-5417

2) Robin M, et al. Transplantation 2009; 88: 1131-1136

3) Xhaard A, et al. Biol Blood Transplant 2012; 18: 406-413

図1. GVHDの病型別非再発死亡率

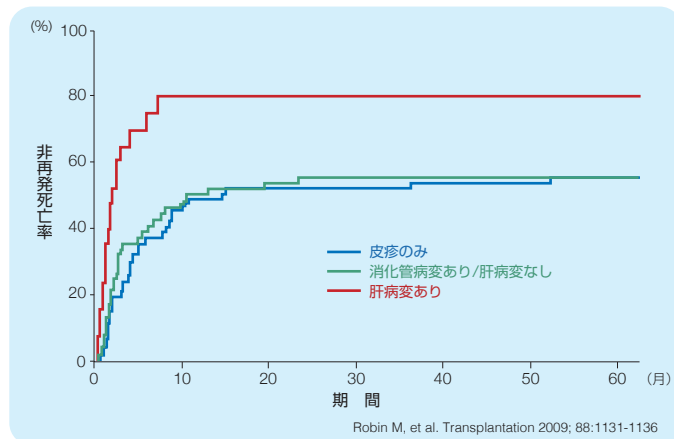
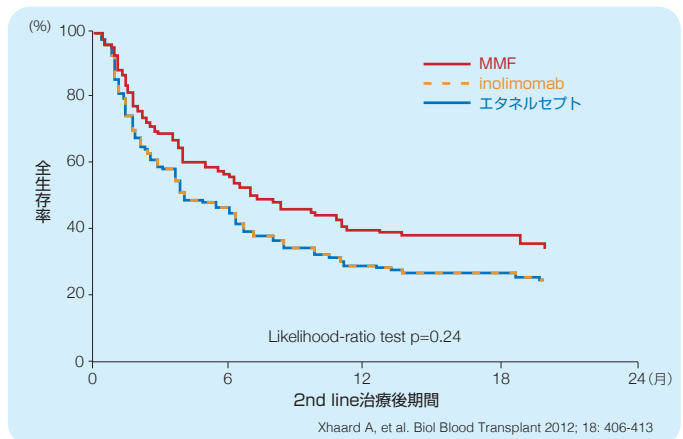


図2. 2nd line治療後生存期間



本報告書には国内未承認の薬剤情報が含まれております。また、本文中に記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。記載されている薬剤のご使用にあたっては製品添付文書をご参照ください。

# 急性GVHD予防における新知見: Steps forward and back

Progress in GVHD: Steps forward and back



**Daniel Weisdorf**

University of Minnesota, Minneapolis, MN, US

HLA不適合ドナーからの造血細胞移植では、急性GVHDの抑制により転帰が改善する。これまでにプレドニゾン、sirolimus、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)などを用いた介入試験が実施されたが、さらに急性GVHD予防効果を高める工夫が必要とされていた。本講演ではUniversity of MinnesotaのWeisdorf氏が、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤、およびボルテゾミブの有用性を検討した最新の臨床試験のデータを紹介した。

## ■ HDAC阻害剤:急性GVHD発症リスクを低下

HDACはヒストンアセチル基転移酵素とともに、染色体のクロマチン構造を修飾して遺伝子発現を調節する。動物モデルではHDAC阻害剤は急性GVHDを抑制し、生存期間を延長することが示され、その機序としてLPS (lipopolysaccharide) 誘発性樹状細胞活性化の抑制が考えられた。

Reddyらは、タクロリムス/MMFにHDAC阻害剤ボリノスタットを併用したときの急性GVHD抑制効果をhistorical control群と比較する第II相試験を実施した。対象は18歳以上で、骨髄非破壊的前処置(RIC)後にHLA適合7/8あるいは8/8の血縁者間移植を受けた患者である。ボリノスタット群では、historical control群に比べて、*ex vivo*のLPS誘発性TNF $\alpha$ の有意な低下( $p=0.0410$ )、およびGVHDのバイオマーカーのうちTNF $\alpha$ -receptor1の低下傾向( $p=0.06$ )、TGF $\beta$ の有意な低下( $p=0.02$ )を認めた。移植後100日時点の急性GVHD発症率(grade 2~4)はボリノスタット群22%、historical control群42%とリスクは約半分に低下し(図1)、移植後

1年時点の非再発死亡(NRM)および全生存期間(OS)はボリノスタット群で良好な傾向がみられた(NRM: 10% vs. 19%, OS: 77% vs. 69%)。

## ■ ボルテゾミブ:急性GVHD発症リスクを軽減して転帰を改善

高齢者や同種HLA不適合ドナーからの移植では、一般にRICが採用されるが、急性GVHDの発症リスクが高い。抗胸腺細胞グロブリン(ATG)によるRICでは、慢性GVHDは抑制されるが、急性GVHDの発症リスクが上昇することが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、Korethらは、ATGに代わるT細胞除去療法としてボルテゾミブの有用性を検討した。

RIC後にHLA適合/不適合者間移植を実施した患者を対象に、タクロリムス/G-CSFにボルテゾミブを併用したところ、移植後1年時点の急性GVHD発症率(grade 2~4)は22%であり、grade 3~4では9%であった。また、移植後1年のNRMは9%であり、移植後2年時点のOSは61%であった(図2)。これらの成績はHoらの報告(2年OS: HLA-C適合51%、不適合30%)<sup>2)</sup>と比べ良好であった。さらに、OSはHLA-C不適合の有無による影響を受けず、sirolimus投与を受けたHLA適合非血縁者間移植の成績(2年OS: 55%)と同程度であった。

以上の検討からWeisdorf氏は「RIC後にHLA不適合者間移植を受けた患者では、ボルテゾミブによる急性GVHD発症予防は有望な治療の選択肢になる」と考察した。

1) Soiffer RJ, et al. Blood 2011; 117: 6963-6970

2) Ho VT, et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 845-850

図1. 移植後100日目時点の急性GVHD発症率(grade 2~4)

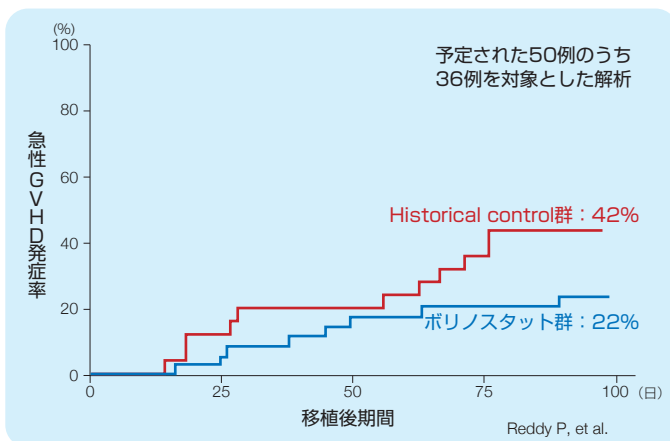
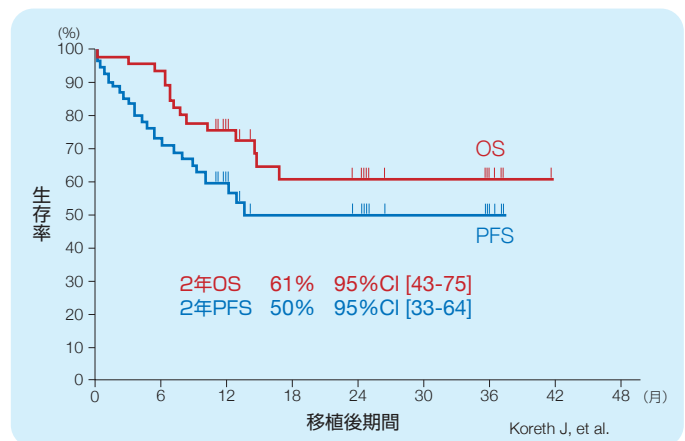


図2. ボルテゾミブ予防を用いた予後



本報告書には国内未承認の薬剤情報が含まれております。また、本文中に記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。記載されている薬剤のご使用にあたっては製品添付文書をご参照ください。

## 造血細胞移植における血管内皮細胞の役割

The role of the endothelium in HSCT



Eric Carreras

Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain

造血細胞移植後早期に発症するGVHDや、後期に発症する血管合併症には、血管内皮障害の関与が指摘されている。Hospital Clinic BarcelonaのCarreras氏は、ドナータイプや前処置レジメンの違いが造血細胞移植後の血管内皮障害に及ぼす影響について論じた。

## ■ 造血細胞移植後の合併症の多くは血管内皮障害に起因する

造血細胞移植後の血管内皮障害は、GVHDや血管合併症のみならず、原因不明とされる静脈閉塞性疾患 (VOD)、毛細血管漏出症候群 (CLS)、生着症候群 (ES)、びまん性肺泡出血 (DAH)、血栓性微小血管障害 (TMA) などにも関与すると考えられる。これらは合併して発症し、多臓器不全症候群 (MODS) の病態を形成する (図1)。これは、血管内皮が前処置レジメンやドナー細胞、免疫抑制剤の投与などによって刺激を受け、凝固系、透過性、炎症、血管収縮性などが亢進した結果であると考えられる。

## ■ ドナーや前処置レジメンの違いによって血管内皮障害のパターンは異なる

Palomoらの検討では、造血細胞移植のドナーや前処置の種類を問わず、移植後von Willebrand因子 (vWF) が上昇したが、同種造血細胞移植 (allo-SCT) 例のうち骨髄破壊的前処置例で最も高値であった (図2)<sup>1)</sup>。また、造血細胞移植後には可溶性VCAM-1やTNFRIも増加したが、自家造血細胞移植 (auto-SCT) 例では14日後をピークに低下したのに対して、allo-SCT例では21日後まで増加し続けた。さらに、vWF増加の程度はVODやESの発症例で大きかった。

また、auto-SCTでは血管内皮の炎症傾向、増殖性が亢進し、allo-SCTでは炎症傾向、血栓傾向、増殖性、アポトーシス傾向が亢進するが、なかでも血栓兆候の亢進が著しいことが明らかになった。auto-SCTではCLS、ESが、allo-SCTではVODやTMAの発症率が高いが、その背景にはこうした血管内皮の変化の違いが影響していると考えられる。また、血管内皮障害は前処置後や生着時に最も大きくなることも示された。

## ■ 血管内皮障害を抑制することでGVHDが抑制できる可能性がある

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) やヒト乳腺上皮細胞 (HMEC) を用いた *in vitro* の研究において、抗凝固薬であるdefibrotidolは、接着分子受容体の発現、細胞外マトリクスへの血小板接着およびvWFや組織因子の発現を抑制した。そのため本剤は造血細胞移植後のVODの予防と治療に有効であると考えられる。なお、Cobaciougluらは最近、defibrotide投与例ではGVHD発症率が低下することを報告している<sup>2)</sup>。

こうした知見から、Carreras氏は「血管内皮障害はGVHDの結果として生じるだけでなく、GVHD発症の引き金となる可能性が示された」と述べ、「活性化された血管内皮細胞は抗原を発現・提示し、内皮細胞が再びドナーのリンパ球に曝露されると、提示された抗原を認識してGVHDが生じるという機序が考えられる」と総括した。

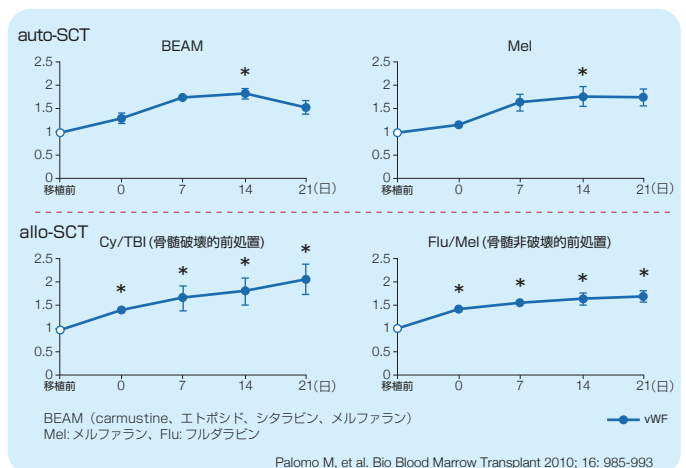
1) Palomo M, et al. Bio Blood Marrow Transplant 2010; 16: 985-993

2) Cobaciouglu S, et al. Lancet 2012; 379: 1301-1309

図1. 造血細胞移植後に生じる原因不明の合併症



図2. 造血細胞移植後のvWFの変化



Palomo M, et al. Bio Blood Marrow Transplant 2010; 16: 985-993

本報告書には国内未承認の薬剤情報が含まれております。また、本文中に記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。記載されている薬剤のご使用にあたっては製品添付文書をご参照ください。

# 高齢同胞 vs. 若年非血縁者: どちらがドナーとして適しているのか

Older sibling versus young unrelated donor



Dietger Niederwieser Nicolaus Kröger

造血細胞移植を受ける患者にとって、ドナーの選択は特に重要である。HLA適合同胞ドナーからの移植が望ましいが、ドナーの年齢や健康状態によってはドナーとして相応しくないと判定されることもある。HLA適合同胞がない場合、次の選択肢として、ドナーバンクで骨髄や末梢血幹細胞(PBSC)の非血縁ドナーを探すことになるが、ここでもドナーの年齢や背景は問題となる。最適と考えられるドナーの選択条件は多く、臨床転帰の向上においても、ドナーの健康を保護するためにも検討すべき項目は多い。

こうした背景の下、第38回欧州骨髄移植学会(EBMT)年次総会のディベートセッションでは、ドナーとして高齢同胞と若年非血縁者のどちらが適しているかの論争が繰り広げられた。

## 「高齢同胞がドナーとして適している」という立場から

University Hospital, Leipzig, Germany  
Dietger Niederwieser

### HLA適合同胞移植ではGVHD発症率が低く、OSは良好である

Niederwieser氏は、高齢同胞では若年非血縁者よりもドナーとして適していることをエビデンスに基づき解説した。まず、同氏は非血縁者間移植について以下の4点の課題をあげた: ①非血縁ドナーでもドナーバンクや患者の状況によっては早急に移植できるわけではない、②PBSCはドナーバンクから常に提供できるわけではない、③再発例についてPBSCを得るのは難しい、④同胞に比べて費用が高額となる。

次に、Niederwieser氏はHLA適合同胞ドナー(MRD)とHLA適合非血縁ドナー(MUD)からの移植の転帰について言及し、2012年のBlood誌で発表された2つのエビデンスを紹介した。Saberらは、成人急性骨髄性白血病(AML)患者におけるドナーについてMRDとMUDとを比較し、急性および慢性GVHDの発症率はMUD群に比べてMRD群で有意に低いこと、全生存率(OS)はMRD群とMUD群で同程度であることを示した<sup>1)</sup>。Jagasiaらの研究も同様に、MRD群では5年OSが高く、急性GVHDの発症率は低いことが示されている<sup>2)</sup>。

### 高齢同胞ドナーのPBSCでは、むしろ「質」が高い

ドナーの年齢について、Al-Ali らはMRD移植を受けた167例(年齢中央値48歳)を対象としたレトロスペクティブ研究を実施している<sup>3)</sup>。この研究では、ドナーの年齢がPBSC動員や採取量、生着率、GVHD発症率に及ぼす影響について検討され、年齢による影響はないことが示された。一方、50歳未満のドナー由来のPBSCには、50歳以上のPBSCに比べて、CD34<sup>+</sup>細胞が有意に多く含まれていたが(p<0.0005: 図1)、60歳以上のドナー由来のPBSCには、60歳未満のPBSCに比べ、NK細胞が有意に多く含まれていた(p=0.003: 図2)。PBSCにおいてNK細胞の含有率が高いと、killing donor antigen-presenting cellsによって免疫寛容が高められる。なお、PBSC動員およびアフエーシス中の有害事象の発現率は、年齢による影響を受けなかった。

以上の検討からNiederwieser氏は「高齢MRD移植の生着は速く良好である。MRDではMUDに比べて急性および慢性GVHD発症率が低い。また、生存を予測するEBMTリスクスコアが良好で、前処置レジメンの種類を問わずドナー年齢はGVHD発症率や生存に有意な影響を及ぼさない」と述べ、「高齢同胞がドナーとして適している」と結論づけた。

図1. ドナーの年齢とCD34<sup>+</sup>細胞数

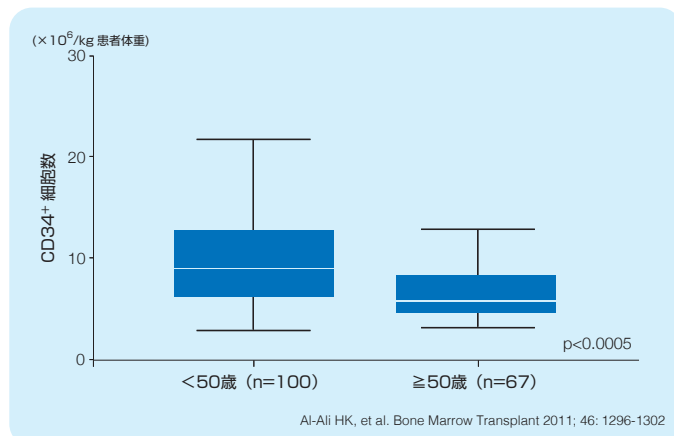
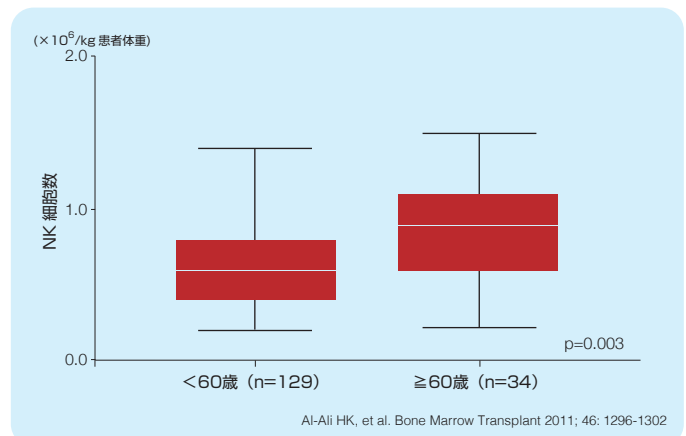


図2. ドナーの年齢とNK細胞数





## 「若年HLA適合非血縁者がドナーとして適している」という立場から

MDS-subcommittee of Chronic Leukemia Working Party of the EBMT  
Nicolaus Kröger

### 高齢患者への移植では同胞ドナーの高齢化も避けられない

同胞ドナーおよび非血縁ドナーによる同種造血細胞移植(allo-SCT)は、いまや高齢で進行した血液腫瘍患者に対する合理的な治療選択肢である。AMLあるいは骨髄異形成症候群(MDS)の高齢患者における年齢と移植後転帰についての検討では、患者の年齢はGVHD発症率、非再発死亡率、無病生存率(DFS)、OSに有意な影響を及ぼさなかった<sup>4)</sup>。また、我々欧州の移植グループであるEBMTにおいてallo-SCTを受けた高齢MDS患者(>50歳)の比率は、2001年の47%から増加し、2010年では64%に達している。しかし、患者の年齢中央値が高まれば、同胞ドナーも高齢となるのは事実である。

### ドナーの年齢は患者のOSに影響する

レトロスペクティブ研究では、ドナーの年齢はMUD移植の転帰を左右する独立したリスクファクターであることが示されている<sup>5)</sup>。また、National Marrow Donor Program(NMDP)のデータによると、MUD移植において、ドナーの年齢はDFSおよびOSの有意な因子であった。5年OSはドナー年齢の上昇とともに低下し、18~30歳の場

合には33%であったが、45歳を超えた場合には25%と低値となった(p=0.002)。

Kröger氏は、MDSおよび二次性AML(sAML)患者を対象としたMDS/sAML EBMTレジストリから、年齢が50歳を超え、MRDあるいはMUD移植を受けた進行MDS患者を抽出し、レトロスペクティブに解析した。ドナーの年齢は19~78歳であった。その結果、MUD移植ではOSはドナーの年齢による影響を受け、ドナーが30歳未満の場合には40歳以上の場合に比べて、OSは有意に高かった(p=0.005: 図3)。一方、MRD移植ではドナーの年齢はOSに有意な影響を及ぼさなかった。交絡因子で補正後のOSを求めたところ、OSは30歳未満のMUD移植で最も高く、30歳以上のMUDおよびMRD移植で低くなった(図4)。

以上の検討に基づきKröger氏は「高齢(>50歳)の進行MDSおよびsAML患者に対してallo-SCTを施行する場合は、高齢HLA適合同胞ドナーよりも、30歳未満の非血縁ドナーのほうが適している」と結論づけた。

- 1) Saber W, et al. Blood 2012 Feb 10 [Epub ahead of print]
- 2) Jagasia M, et al. Blood 2012; 119: 296-307
- 3) Al-Ali HK, et al. Bone Marrow Transplant 2011; 46: 1296-1302
- 4) McClune BL, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1878-1887
- 5) Kollman C, et al. Blood 2001; 98: 2043-2051

図3. MUD移植後のOS: 高齢MDS患者(≥50歳)

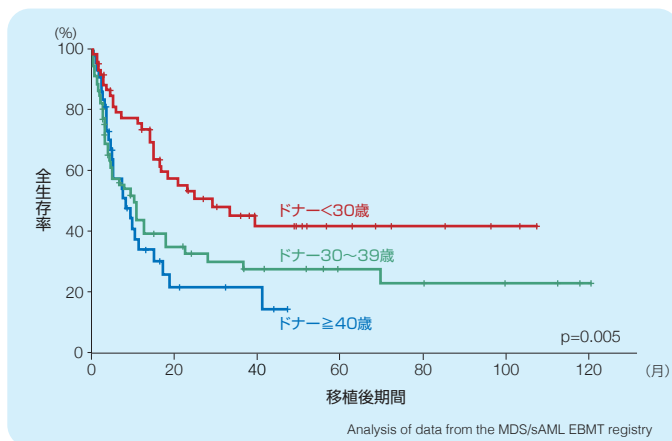
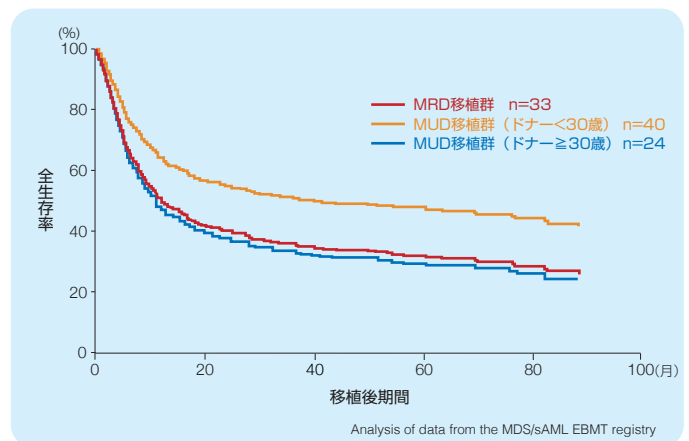


図4. 補正後のOS: MUDあるいはMRD移植を受けたMDS患者



## 適切なドナーがない場合： HLA適合同胞ドナーがない場合の 非血縁者間移植におけるドナー選択

When you do not have a good donor



Mary Eapen

Medical College of Wisconsin, Milwaukee, US

同種造血細胞移植における最適なドナーはHLA適合同胞であるが、適切なドナーがない場合、非血縁者間移植が選択される。非血縁者間移植において、ドナーの年齢が高い場合(33歳以上)、HLA適合度が低い場合、血液型(ABO)が不一致の場合には死亡リスクが上昇し、急性GVHD発現リスクとドナー年齢およびHLA適合度は相関する。Medical College of WisconsinのEapen氏は、移植成績を向上させるための課題や対策について最新の知見を紹介した。

### ■ 臍帯血移植: TRMリスク因子HLA-C/DRB1不適合と NIMA適合による免疫寛容

成人の臍帯血移植(UCBT)では、移植関連死亡(TRM)をいかに減少させるかが課題となる。そこで、2ユニット臍帯血の同時移植、1ユニットとハプロタイプ一致細胞の同時移植、1ユニットと増幅した造血細胞との同時移植などが試みられている。

また、HLA-C不適合は、UCBTにおける独立したTRMリスク因子であるが、他のHLA不適合が加わるとリスクは上昇する。HLA-C/DRB1不適合での相対リスクは3.20( $p=0.003$ )と最も高値であった(図1A)。一方、非遺伝母HLA抗原(NIMA)適合UCBTでは、不適合HLAに対する免疫寛容性が高まることが指摘されている。実際に、NIMA適合例と不適合例の予後を比較した結果、5年全生存率はNIMA適合例では55%、不適合例では38%と前者で高値であった(図1B)。

### ■ 移植後の長期予後: RICによる再発リスクの軽減

HLA不適合血縁者間移植(ハプロ移植)には、家族内でドナーを見つけやすいという利点があるが、T細胞がHLA不適合性を認識し、強い免疫反応を引き起こす。そのため、末梢造血細胞からのT細胞除去と骨髄破壊的前処置(MAC)を行ってきたが、免疫再構築が遅くTRMのリスクは高かった。そこで、骨髄非破壊的前処置(RIC)によるUCBTおよびハプロ移植の第II相試験が実施された<sup>1)</sup>。その結果、UCBTの1年全生存率は54%、1年無イベント生存率は46%であり、ハプロ移植ではそれぞれ62%、48%と、短期の治療成績はほぼ同等となった。

一方、長期予後の改善には慢性GVHD予防が重要と考えられる。しかし、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の患者5,700例を対象としたWesidorfらの検討より、MACではGVHD発症によってTRMリスクが増大するが、RICではGVHDに誘導されるGVL効果によって再発リスクを抑制することが明らかにされた<sup>2)</sup>。

以上の知見よりEapen氏は「非血縁者間移植を行う場合には、HLA-A、B、C、DRB1が適合し、年齢33歳未満および血液型が一致したドナーが候補となる。また次の選択肢としてHLA不適合血縁ドナーや、HLAが4/6以上適合したUCBTなどがあげられる」と述べ、非血縁者間移植における最適なドナー選択フロー(図2)を呈示した。

1) Brunstein CG, et al. Blood 2011; 118: 282-288

2) Wesidorf DJ, et al. ASH2011; abstract 1014

図1. 臍帯血移植におけるHLA不適合、NIMA適合

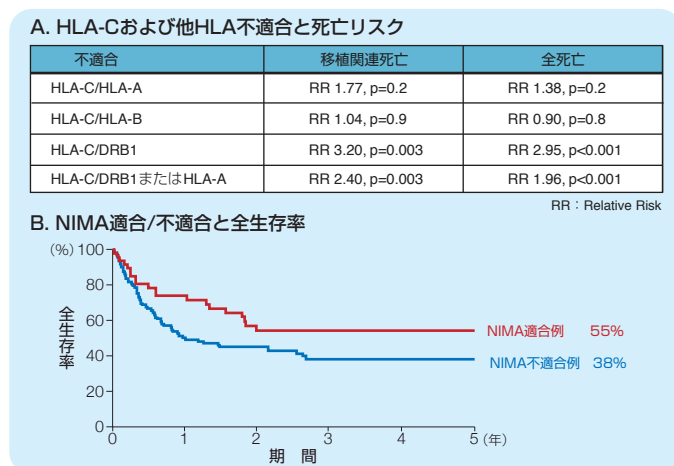
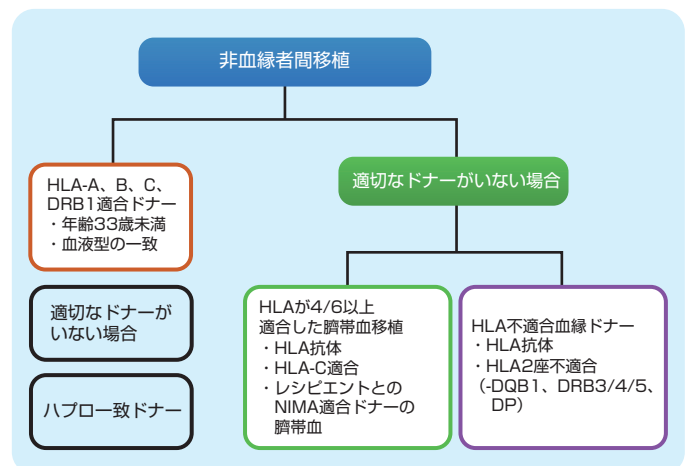


図2. 非血縁者間移植におけるドナー選択フロー



# 急性骨髄性白血病における分子マーカーと 同種造血細胞移植

Molecular markers and allo-HSCT for AML: The latest developments — high risk AML



Jordi Esteve, et al.

Molecular Markers Subcommittee of the ALWP of EBMT

同種造血細胞移植(allo-SCT)は、若年の高リスク急性骨髄性白血病(AML)患者に対する寛解後治療の最適な選択肢と考えられている。しかし、高リスクAMLは様々な臨床的および生物学的特徴を示し、高リスクの遺伝子変異を伴う正常核型(FLT3-ITD変異など)、染色体転座(MLL-r AMLなど)、染色体欠損[モノソーム核型(MK-AML)など]のサブタイプがある。そのため、サブタイプ別の分子学的解析が必要である。

Esteve氏は、AMLのサブタイプ別にallo-SCTの効果を検討した研究結果を紹介した。

## ■ 正常核型:FLT3-ITD変異

CR1でallo-SCTを受けた正常核型FLT3-ITD変異型120例では、FLT3野生型86例に比べ、無白血病生存率(LFS)が有意に低く( $p=0.04$ )、再発率(RI)が有意に高い( $p=0.006$ )ことが示された(図1)。ただし、FLT3-ITD変異型例における2年LFSは58%、2年RIは30%であることから、現時点ではFLT3-ITD変異型例でもallo-SCTが最適な寛解後治療であることが示唆された。

今後は、移植後の再発を予防するFLT3阻害薬を使用するなど、新規の治療開発が必要である。

## ■ 染色体転座:MLL-r AML

AML11番染色体長腕(11q23)に座位するMLL遺伝子は様々な染色体と転座を起こすことが知られている。こうしたMLL-r AML患者のうち、CR1またはCR2でallo-SCTを施行した場合の予後解析が行われた。

その結果、MLL転座タイプが予後に影響し、t(9;11)とt(11;19)は予後良好、t(10;11)とt(6;11)は予後不良であった。予後良好タイプではLFSが有意に高く(2年LFS:61~68% vs. 23~26%,  $p=0.001$ , 図2)、RIが有意に低かった(2年RI:20~22% vs. 47~53%,  $p=0.01$ )。

このことから、MLLのパートナー遺伝子によって、GVL効果が異なる可能性が示唆された。

## ■ 染色体欠損:モノソーム核型(MK-AML)

MK-AMLは極めて高リスクの集団であり、allo-SCTによって予後不良を克服できるかは明らかになっていない。

CR1でallo-SCTを受けたMK-AML患者189例とMKのない患者4,446例を比較した試験では、2年LFSが23% vs. 52%、RIが56% vs. 29%と、MK-AML患者で有意に不良であった(それぞれ $p<0.0001$ )。これにより、MK-AMLはCR1でallo-SCTを行った患者でも、予後不良であることが示された。

ただし、LFSは約25%でプラトーに達したことから、治癒する患者のサブグループの存在が示唆された。allo-SCTでベネフィットが得られる患者を特定するとともに、MK-AMLに対する新しい治療戦略が求められる。

以上より、Esteve氏は「分子学的サブタイプ別に高リスクAML患者のallo-SCT後の予後解析によって、リスクに応じた適切な治療戦略を立て、早急に改善すべき領域を特定するための有用な情報が得られた」と結論づけた。

図1. FLT3-ITD変異:無白血病生存率と再発率

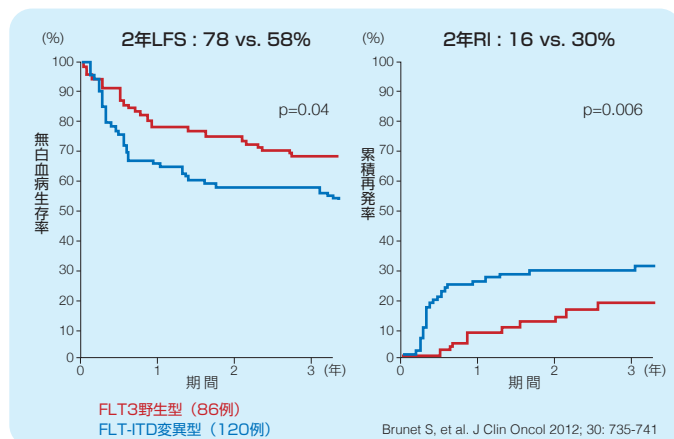
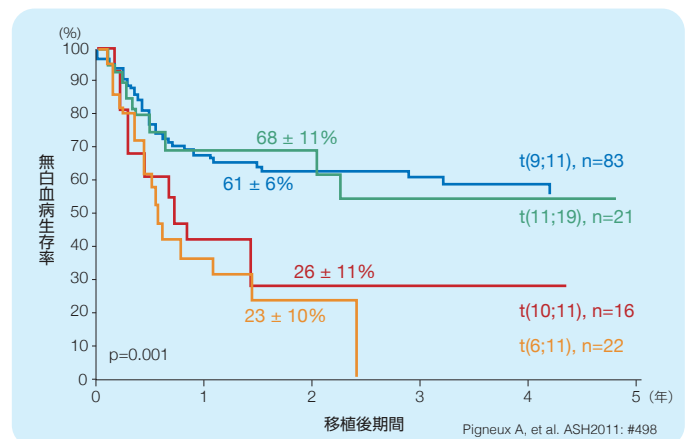


図2. MLL-r AML:転座タイプ別無白血病生存率





# 幹細胞ソースの違いが及ぼす影響 末梢血幹細胞と骨髄の比較:患者の立場から

Impact of stem cell source  
Comparison between peripheral blood and bone marrow: Recipient side



**Didier Blaise**

Hematology Department, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

末梢血幹細胞移植(PBSCT)か骨髄移植(BMT)かというテーマは1990年代に盛んに議論されたが、いまだ明確な結論は得られていない。むしろ長期フォローアップデータが登場した今こそ、改めて両者の有用性を検証すべきである。Blaise氏は、特に患者側からみたメリット・デメリットに焦点を当ててレビューした。

**■ PBSCTは短期的にはメリットが多いが、長期予後はBMTと同等**

世界初の同種PBSCT(allo-PBSCT)が行われたのは1989年のことである。この治療法は、G-CSFによる末梢血幹細胞動員法が確立されたことにより急速に普及した。PBSCTは幹細胞の採取が容易なうえ、骨髄破壊的前処置後の造血機能の回復がBMTより早く、生着率も高い。また、初期の医療費が安く抑えられるというメリットもある。

しかし、未分化な血液細胞を大量に生体内に輸注することは、免疫系のバランスを乱し、不適切な免疫反応をもたらす可能性も指摘されている。実際、PBSCTではBMTに比べて慢性GVHDの発症が多く、長期にわたり免疫抑制剤の使用が必要になることが報告されている<sup>1)</sup>。

そこで、PBSCTとBMTの有用性を総合的に比較するためメタ解析が実施された。再発および再発による死亡の抑制ではPBSCT群が有意に優っていたが[相対リスク(RR)低下29%、34%;それぞれ $p=0.01$ 、 $p=0.02$ ]、慢性GVHDの発現率はPBSCT群のほうが高かった(RR上昇89%; $p<0.0001$ )。一方、全生存率(OS)および非再発死亡率に有意差は認められなかった<sup>2)</sup>。また、PBSCTとBMTの長期予後を150ヵ月にわたって追跡した調査でも、両群のOSと無白血病生存率に有意差は認められなかった(図1)<sup>3)</sup>。

HLA一致血縁者間移植例に限定した14年間の長期追跡データからは、PBSCT群における無病生存率(DFS)はBMT群より有意に

高かったが(48% vs. 37%; $p=0.03$ )、OSには有意差は認められなかった。

一方、非血縁者間移植の2年間の短期追跡データでは、OSおよびDFSとも両群間に差はなかったが、慢性GVHDの発現率はPBSCT群のほうがBMT群に比べ、有意に高かった(53% vs. 40%; $p=0.02$ )<sup>4)</sup>。

**■ PBSCTは発展途上であり、今後至適条件が明らかになれば成績向上も期待できる**

以上のエビデンスを総合すると、非血縁者間移植においてPBSCTを選択することは、患者にとってはメリットよりデメリットが大きいのと言える。一方、HLA一致血縁者間移植の場合は、現段階においてPBSCTとBMTの優劣は定かではない。

しかし、PBSCTは発展途上にあり、改善の余地が残されている。例えば、allo-PBSCTで導入するCD34<sup>+</sup>細胞数の至適値は明らかではないが、CD34<sup>+</sup>>8.3×10<sup>6</sup>/kgの患者は、<8.3×10<sup>6</sup>/kgの患者より慢性GVHDの発症が多く、予後不良である(図2)<sup>5)</sup>。また、骨髄非破壊的前処置を施行すべきか否か、施行するとすれば抗胸腺細胞グロブリン(ATG)を用いるべきか否かといった検討も課題である。こうした検討が進み、PBSCTの至適施行条件が明確になれば、これまで以上に高い臨床成績を得るチャンスは十分にあるものと思われる。

1) Mohty M, et al. Blood 2002; 100: 3128-3134  
2) Stem Cell Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol 2005; 23: 5074-5087  
3) Friedrich B, et al. Lancet Oncol 2010; 11: 331-338  
4) Anasetti C, et al. ASH2011; abstract #1  
5) Mohty H, et al. Leukemia 2003; 17: 869-875

図1. PBSCTとBMTの無白血病生存率の長期的推移

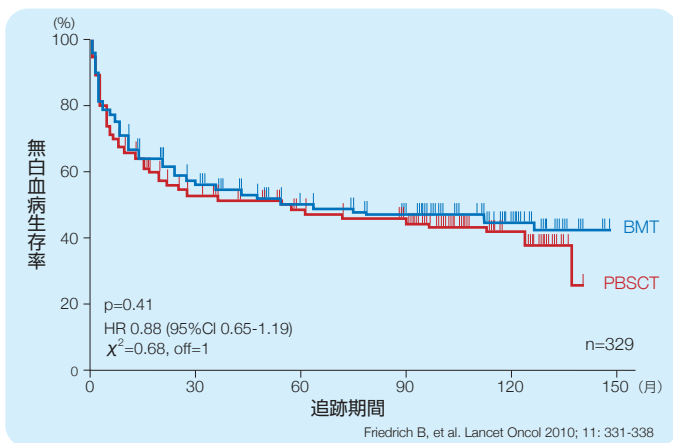
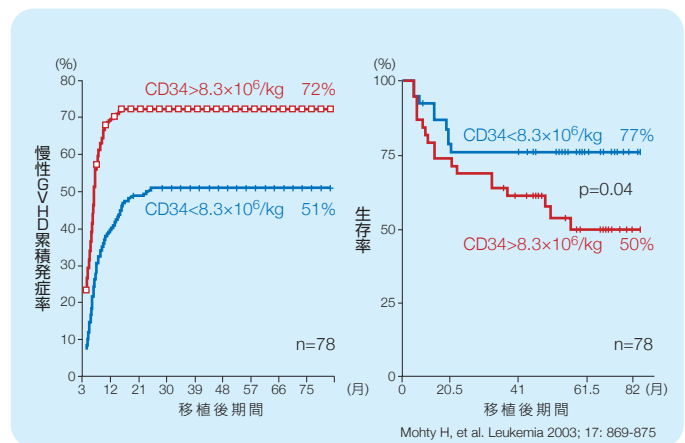


図2. CD34<sup>+</sup>細胞数とPBSCTの転帰の関連



# 臍帯血移植後の後期生着不全を判定するタイミング: Eurocordレジストリにおける解析

Determining timing of late engraftment and graft failure following single cord, unrelated transplantation: An Analysis of the Eurocord Registry



Riccardo Saccardi, et al.  
Eurocord, Paris, France

## 背景/目的

臍帯血移植では生着不全が約10~20%に生じる。どのタイミングで2回目の造血細胞移植(HSCT)を実施するかは重要なテーマである。今回、Saccardi氏は、臍帯血移植後の生着状況を調べ、2回目のHSCTを実施するタイミングについて検討した。

## 対象/方法

対象は、Eurocordレジストリの登録例のうち、非血縁臍帯血移植(1ユニット)を受けた急性骨髄性白血病患者455例、急性リンパ性白血病患者813例、合計1,268例(小児929例、成人338例)とした。骨髄破壊の前処置として、全身放射線照射が49.6%、ATG/ALG投与が77.1%で行われた。臍帯血移植時の状態についてはCR1が47%、CR2が45%であり、HLA不適合については0~1座が57%、2座が40%であった。

この集団において、臍帯血移植後の生着状況および臨床効果を調べ、2回目の移植を実施する最適なタイミングが検討された。

## 結果/結論

60日目の累積生着率は86%となり、生着までの期間中央値は小児では25日、成人では23日であった。生着の可能性の残存率は21日目にピークを迎え、その後は低下し31日目には21.5%、42日目には

5%となった(図1)。

追跡期間36ヵ月時点において非再発死亡率(NRM)は29%であり、主な原因はGVHD(25.3%)、ウイルス感染症(16.5%)、真菌および細菌感染症(11.9%)であった。対象を生着までの期間で3群に分け、NRMを比較したところ、>42日群(37%)では他の2群(<30日群: 26%、30~42日群: 29%)に比べ高かった(図2)。

生着不全は166例に認められ、66例に2回目のHSCTが施行された。HSCTを施行されなかった100例のうち13例は、中央値44.5ヵ月後の自己免疫再構築により生存した。

2回目のHSCTでは、自家造血細胞移植(auto-SCT)が21例、同種造血細胞移植(allo-SCT)が45例に施行され、初回臍帯血移植後から2回目のHSCTまでの期間中央値はauto-SCTでは44.5日、allo-SCTでは51.5日であった。auto-SCT施行例のうち生着不全は13例に認められた。一方、allo-SCTでは骨髄破壊の前処置が9例、骨髄非破壊の前処置が36例に行われ、移植後15日時点(中央値)において31例(71%)に生着を認めた。なお、allo-SCTでは急性GVHD(grade 2~4)が8例(18%)に発症し、死亡は30例であった(治療関連死23例、再発による死亡7例)。

以上の検討から、Saccardi氏は「臍帯血移植後、42日までに生着が認められなかった場合、2回目のHSCTをできる限り早期に実施すべき」と結論づけた。

図1. 初回臍帯血移植における生着の可能性の残存率

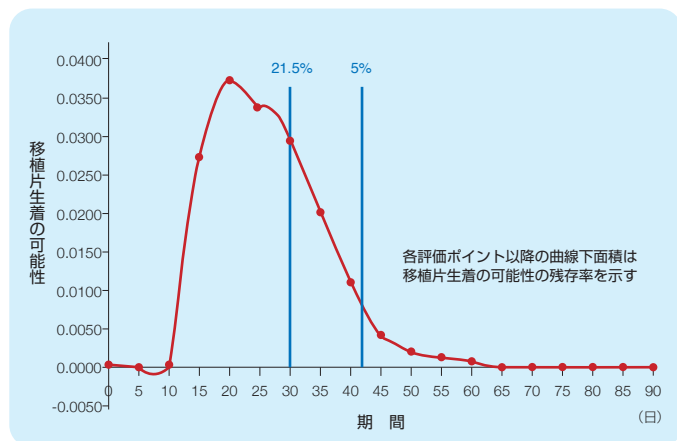
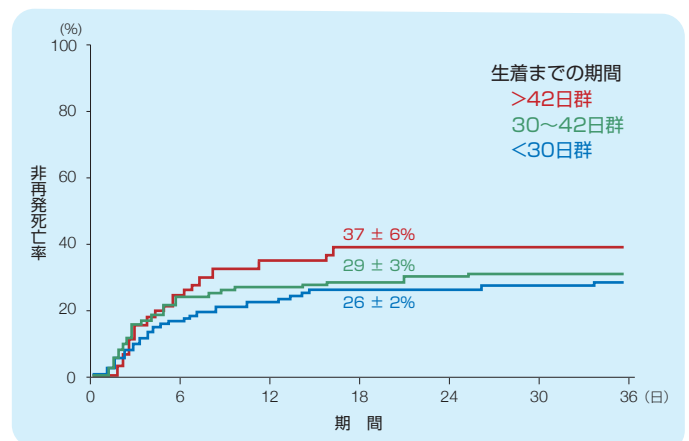


図2. 生着までの期間別非再発死亡率



# 造血器腫瘍における同種造血細胞移植後の 長期生存とQOLの評価： 骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置の比較

Long-term survival and quality of life assessment after allogeneic stem cell transplantation for haematological malignancies; Comparable results following myeloablative and reduced-intensity conditioning



Avichai Shimoni, et al.

Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

## 背景/目的

造血細胞移植では施行後2年間の死亡率は高いが、それ以降は生存曲線がプラトーに達することが多いため、QOLは重要な長期エンドポイントになると考えられる。これまで、骨髄破壊的前処置(MAC)後の遅発性イベントとQOLに関する報告はあるが、骨髄非破壊的前処置(RIC)後に関しては明らかになっていない。

これらの長期転帰を検討するために、Shimoni氏は造血細胞移植施行患者をレトロスペクティブに解析した。

## 対象/方法

2000年1月～2009年8月に同種造血細胞移植(allo-SCT)を受けた726例のうち解析対象となったのは、allo-SCT後2年時点で無病生存が確認された246例であり、前処置はMAC群72例、RIC群118例、reduced-toxicity myeloablative conditioning (RTC)群56例であった。allo-SCT施行時の年齢中央値は51歳であり、疾患の内訳はAML/MDS 131例、ALL 24例、リンパ腫48例、CML/MPD 29例、悪性腫瘍以外が14例であった。

## 結果/結論

追跡期間中央値72ヵ月時点で239例が生存しており、5年全生存率(OS)は34%、10年OSは30%で、前処置法の群間で差はみられなかった(図1)。

allo-SCT後2年以降(追跡期間中央値44ヵ月)には35例が死亡した[再発による死亡15例、非再発死亡(NRM)20例]。allo-SCT後2年時点で無病生存が確認された患者が、その後5年間生存する

確率は84%、無病生存を維持する確率は82%であり、前処置法の群間で有意差は認められなかった。

遅発性再発は24例に認められ、累積発現率はMAC群で9%、RIC/RTC群で11%であった。遅発性NRMの累積発生率は7%で、前処置法の群間で差はなく、死因は造血器以外の悪性腫瘍9例、慢性GVHD/感染症9例、心筋梗塞2例であった。慢性GVHDによる死亡はMAC群では6.3%、RIC/RTC群では2.3%であった( $p=0.08$ )。

多変量解析では、年齢、合併症、中等度～重度の慢性GVHDがNRMの予測因子であり、疾患の進行が晩期再発の唯一の予測因子であった。

慢性GVHDは172例に発症し、grade 2～3はMAC群では44%、RIC/RTC群では29%であり( $p=0.03$ )。allo-SCT後2年時点における免疫抑制療法(IST)の継続はそれぞれ68%と43%であった( $p=0.001$ )。allo-SCT後7年までにISTを中止する確率はMAC群では60%、RIC/RTC群では75%( $p=0.001$ :図2)であり、IST継続期間中央値はそれぞれ30ヵ月と20ヵ月であった( $p=0.05$ )。

QOLに関しては、EORTC QLQ-C30調査票によるQOL平均スコアはMAC群75点、RIC群66点、RTC群66点であり、スコア中央値が20点以下の症例はそれぞれ15%、14%、19%と前処置法の群間で有意差はみられなかった。FACT-BMTの評価も同様の傾向であった。

長期転帰のパターンはMAC群とRIC/RTC群で差はなかった。RIC/RTC群ではMAC群に比べて慢性GVHDが軽度で、IST継続期間が短いにもかかわらず、遅発性NRMは同等であった。Shimoni氏は、「allo-SCT後2年時点で無病生存が確認された若年患者のうち、慢性GVHDが軽度であれば良好なQOLと長期生存が期待できる」と結論づけた。

図1. 前処置法別OS

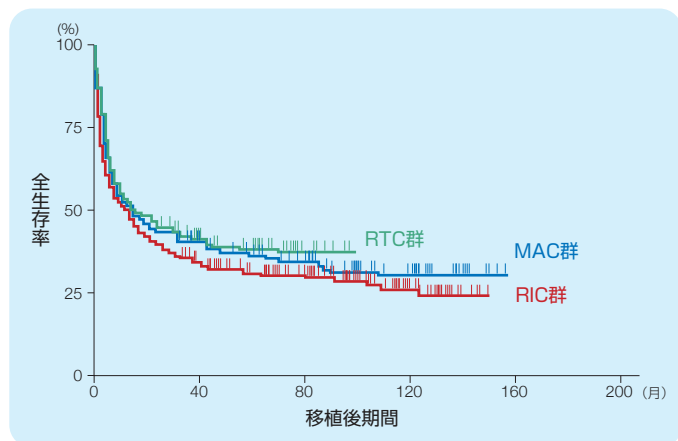
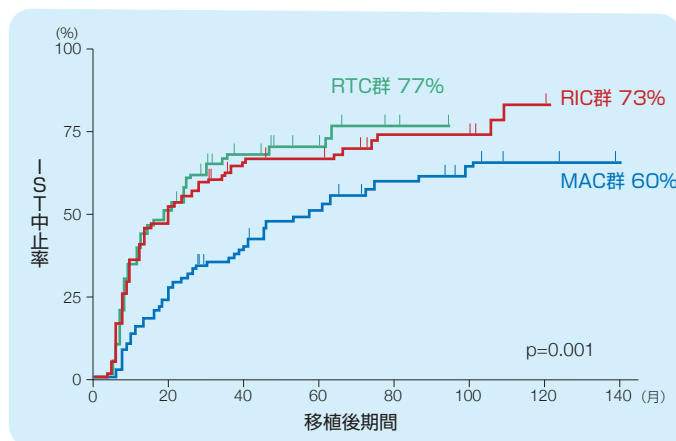


図2. allo-SCT後7年までにISTを中止する確率



本報告書には国内未承認の薬剤情報が含まれております。また、本文中に記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。記載されている薬剤のご使用にあたっては製品添付文書をご参照ください。

# HLA 1 座不一致骨髄移植患者における HLA 特異的 CTL からの白血病エスケープ

Leukemia escape from HLA-specific T-lymphocyte pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched BMT



Makoto Murata, et al.

Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

## 背景/目的

同種造血細胞移植における再発のメカニズムとして、患者HLA特異的ドナー由来細胞傷害性T細胞(CTL)の免疫学的圧力によって、HLA発現量が低下もしくは消失した白血病細胞分画の増殖が促されるとする仮説がある。また、HLA 1ハプロ不一致移植後、第6染色体のheterozygosityの消失により、白血病細胞の不適合HLAハプロタイプが消失すると報告されている。Murata氏らは、HLA 1 座不一致骨髄移植後の白血病再発例について解析を行い、白血病再発メカニズムを検討した。

## 対象/方法

患者は治療抵抗性T細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫の24歳男性であり、HLA-B\*51:01 (GVH方向)不適合の母親から骨髄移植を受けた(図1A)。移植後46日に発症した急性GVHDは移植後53日にはgrade 3まで増悪し制御不能となり、慢性GVHDへと移行した。移植後261日に白血病の再発をきたしたがGVHDへの免疫抑制療法の継続が必要なまま、移植後279日に死亡した。

移植前後の白血病細胞のHLA発現の変化について、フローサイトメトリー法により解析した。また、急性GVHD発症の際に患者から分離したドナー由来CTLクローンについて、B51陽性白血病細胞およびB-LCLに対するCr放出試験を行い、HLA-B\*51:01への細胞傷害活性を検証した。

## 結果/結論

移植前後のHLA発現について、移植後再発白血病細胞のHLA-B\*51:01の発現量は、移植前白血病細胞と比べて低下していた(図1B)。移植前に適合していたHLAについては、移植前後の発現量に変化はみられなかった。

10種類のドナー由来CTLクローンが分離されたが、T細胞受容体Vβ遺伝子の種類および塩基配列から、6種類のクローンに由来することが示唆された(TK1, 3, 5, 6, 8, 10)。これらCTLクローンは、すべてHLA-B\*51:01を標的とした細胞傷害活性を示した。移植前後の白血病細胞への影響を比較した結果、6種類のCTLクローンのいずれも移植前白血病細胞を傷害するが、移植後再発白血病細胞を傷害しないことが示された(図2)。さらに、IFN-γ ELISPOT法によって、白血病再発1カ月前にあたる移植後232日に採取したT細胞は、B-LCL(すなわちalloresponse全体)と同程度のHLA-B\*51:01反応性を示すことが明らかとなった。以上より、すべてのCTLクローンはHLA-B\*51:01を抗原として認識し、急性GVHDにおけるCTLのalloresponseの主な原因であることが示唆された。

Murata氏は、本症例の再発メカニズムを「急性GVHD発症時の患者体内に、HLA-B\*51:01分子/非白血病ペプチド複合体に特異的なCTLが産生され、移植後少なくとも8か月間、白血病細胞に対して免疫学的圧力を加え続けた。一方で、B\*51\*01発現の低下した白血病細胞は、B\*51:01特異的な免疫学的圧力をエスケープし、白血病の再発に至った」と考察し、「今回の知見によって、HLA不適合移植後GVHDが持続する患者に起こる白血病再発メカニズムの少なくとも一部を説明できるのではないかと述べた。

図1. 患者・ドナーのHLAタイプと白血病細胞における移植前後のHLA発現

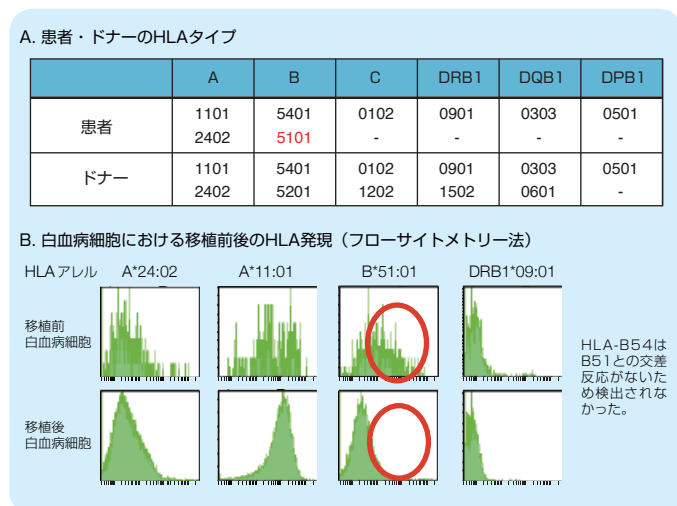


図2. HLA-B\*51:01特異的CTLクローンの免疫学的圧力からの白血病細胞エスケープ(Cr放出試験)

