

シンポジウム6

造血幹細胞移植の現在と未来

シンポジウム6

造血幹細胞移植の現状と課題

豊嶋崇徳(北海道大学血液内科)

キーワード：造血幹細胞移植，HLA半合致移植，GVHD，CAR-T

はじめに

造血幹細胞移植はその黎明期から造血幹細胞源の拡大、非血縁ドナーバンクの設立、強度減弱移植前処置法の開発など、多様化が進んできた。またGVHD予防法や感染対策などの支持療法の進歩により成績も向上してきた。一方、社会では少子高齢化が進行し、ドナー不足が問題となってきた。また、分子標的療法や免疫療法など新しい治療法の開発が進み、造血幹細胞移植のニーズ、ポジショニングが大きな変革を迎えている。

1. HLA半合致移植

少子化の進行により、家族内にHLA適合ドナーが得られる確率が低下した。現在、非血縁者間移植が同種移植全体の3分の2を占め、骨髄バンク、臍帯血バンクからの移植がほぼ同数となっている(日本における造血幹細胞移植の実際2018年版、日本造血細胞移植データセンター、<http://www.jdhct.or.jp/data/slide/2018/>)。しかしながら少子化が進行すれば非血縁ドナーの減少は避けられない。このような社会情勢の変化を背景に、家族内ではほぼドナーを確保できるHLA半合致移植法の確立が急務の課題であった。しかしHLA半合致移植ではHLA不適合度が高いため重症GVHDの発症が高い障壁となっていた。

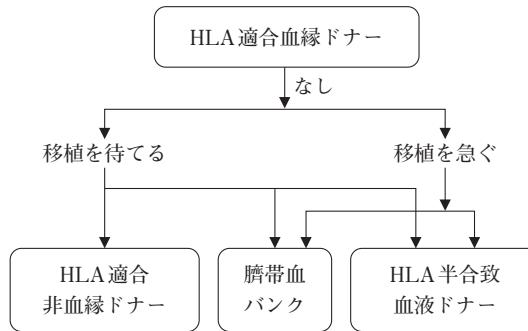
1980年代、九州大学免疫学教室(野本亀久雄教授)らのグループは同種皮膚移植後の寛容を導入するための動物実験を行い、移植後大量シクロホスファミド法(Posttransplant cyclophosphamide:PTCY法)によって効率よく免疫寛容を誘導できることを発見した¹⁾。2000年代に入り、Johns Hopkins大学のグループがPTCY法を応用しHLA半合致移植を成功させた²⁾。その後PTCY法を用いたHLA半合致移植は国際的に急速に普及し、

我々は本法の日本人における安全性と有効性を検証するため、一連の医師主導全国多施設共同前向き試験を実施した。日本での現状に即して、骨髄の代わりに末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)とした³⁾。その結果、急性GVHDはIII-IV度が3%，慢性GVHDは15%とHLA適合同胞者間移植に匹敵するGVHD抑制効果が認められた³⁾。複数回移植例、移植時非寛解例など予後不良群が約半数を占めたにも拘らず、移植後100日非再発死亡率は19%，初回移植例に限れば11%と安全性も十分であった³⁾。その後、骨髄破壊的移植前処置法を用いたHLA半合致PBSCTの安全性と有効性も確認できた⁴⁾。骨髄破壊的移植前処置法を用いたPBSCTにおいて、既報のHLA適合同胞間移植の成績とPTCY法によるHLA半合致移植の成績を比較しても、生着、GVHD、非再発死亡率ともにほぼ同等と考えられた^{5), 6)}。海外からの多数例でのメタ解析の比較において、HLA適合同胞間移植の成績が最も良好で、HLA適合血縁ドナーが得られない場合、HLA半合致移植の成績がHLA適合非血縁者間移植よりも良好であった⁷⁾。

以上の結果から、ドナー選択アルゴリズムはHLA適合血縁ドナーが第一選択であるが、得られない場合で移植を急ぐ時はHLA半合致血縁ドナーか臍帯血が推奨され、移植を待機できる場合はHLA適合非血縁ドナーも選択できる(図1)。

2. 地域医療の縮小

日本では人口減に加え、人口の都市集中も進み、地域医療の縮小が起き、造血幹細胞移植医療もますます大都市への集中が進んでいる。しかし病床やスタッフ数にも限りがあり、移植後に速やかな地元の病院でのフォローオー体制を構築しなければ、移植実施数の増加は難しい。厚生労働省の造血幹細胞移植拠点病院事業では、都市部の移植拠点病院と地域の病院、開業医との連携を強化する活動



血縁者にHLA適合ドナーが得られない場合には、非血縁者バンク、臍帯血バンク、HLA半合致血縁ドナーを同時に考慮し、患者にとって最適な移植が可能なドナーを選定する。

図1 同種造血幹細胞移植のドナー選択アルゴリズム

も支援している。また、地域では骨髄バンクドナーの減少傾向もみられる。その理由の一つとして、自己血採血、術前検診など頻繁に遠距離の移動を要し、さらにドナー負担軽減のためもあって導入された末梢血幹細胞採取では75%で入院を要し、入院期間の平均が6.6日と、骨髄採取より長くなっている。このドナー負担の軽減も移植医療を継続していく上で重要な課題である。

3. 新しい治療法の影響

移植後の重要な感染症の一つ、サイトメガロウイルス(CMV)感染予防薬として、CMV terminase阻害剤Letermovirが認可され⁸⁾。本剤の出現により、CMV抗原血症の陽性化や感染症発症が激減し、CMVに対する治療とそれに伴う血球減少などの副作用が減り、移植患者管理の簡素化が可能となつた。本薬剤によってCMV先制攻撃治療からCMV予防へのパラダイムシフトが起きつつある。

次に遺伝子改変T細胞(CAR-T)療法が再発・難治のびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫(DLBCL)とB細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL, 25歳以下)に認可された^{9), 10)}。現時点ではまだ限られた成績しかないが、CAR-T療法によって奏功が得られた場合には長期生存が期待される。一方、奏功が得られない例の予後は不良である。このような治療抵抗の非寛解例のALL, DLBCLに対する同種移植の成績は極めて不良であり、その適応は慎重

に考慮する必要がある。またDLBCLにおいては同種造血幹細胞移植歴のある患者はCAR-T治療の適用外となるため、同種移植の減少が予想される。

CAR-T細胞療法は従来の免疫細胞療法と一線を画す高い有効性を示すが、それ故に腫瘍崩壊症候群や、強力なT細胞活性化に伴うサイトカイン放出症候群、神経毒性、遷延性血球減少などの重篤な合併症のリスクを伴い、専門施設での厳重な管理の下で実施されるべき治療法である¹¹⁾。本治療に最も近い治療法は同種造血幹細胞移植であり、実施施設は造血細胞移植学会の移植施設認定カテゴリー1施設に限定された。またアフェレーシス部門、細胞処理部門にも移植医療以上の質の高さが求められる。そのため移植病院の業務量が増加し、限られたスタッフ、ベッド数の中で対応するには、業務の大幅な簡素化を図らねばならない。またCAR-T細胞療法は遺伝子治療でもあることから、治療データの収集が義務づけられ、既存の日本造血細胞移植学会の造血細胞移植レジストリが使用され、欧米のCIBMTR, EBMTとの国際データシェアリングの準備が進められている。

おわりに

近年、造血幹細胞移植のポジショニングが刻々と変化してきたが、新たな免疫細胞療法の急展開に伴い、今後益々その位置づけが変化してくるものと思われ、常に最新情報を求める必要がある。

薬物療法、免疫細胞療法、造血幹細胞移植がそれぞれ進歩し、集学的治療として血液がん治療の向

上が期待される。

参考文献

- 1) Mayumi H, Himeno K, Shin T, *et al.*: Drug-induced tolerance to allografts in mice. IV. Mechanisms and kinetics of cyclophosphamide-induced tolerance. *Transplantation* 39: 209-15, 1985
- 2) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, *et al.*: HLA-haploididentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 641-50, 2008
- 3) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, *et al.*: HLA-Haploididentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1646-52, 2015
- 4) Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, *et al.*: Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploididentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 54: 432-441, 2019
- 5) Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, *et al.*: Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol* 91: 855-64, 2010
- 6) Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, *et al.*: Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 744-51, 2016
- 7) Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, *et al.*: Haploididentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 5: 1739-1748, 2019
- 8) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, *et al.*: Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 377: 2433-2444, 2017
- 9) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, *et al.*: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378: 439-448, 2018
- 10) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.*: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380: 45-56, 2019
- 11) Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, *et al.*: ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 625-638, 2019

シンポジウム6

造血幹細胞移植と輸血

小島 稔(国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科)

1. 同種移植におけるABO不一致の与える影響

本邦における造血幹細胞移植の件数は、対象疾患の多様化、前処置レジメンの開発、ドナーソースの多様化、およびHLA半合致移植(ハプロ移植)などの新しい手法の確立などにより、近年では自家および同種造血幹細胞移植(同種移植)を合わせた件数は年間約5,500件まで増加している。これらの患者の多くが治療経過中に輸血療法を受けることとなり、とくに同種移植においては必須と考えられる。同種移植においてはHLA適合度を重要視するためにABO不一致移植となることが多い。不適合の種類としては以下のようなものがあり、骨髄移植においては赤血球が多く含まれるために処理が必要となる。

①主不適合：major mismatch

レシピエント(患者)がドナー血液型抗原に対する抗体を有する。例としてはA型ドナーとO型レシピエントの移植などがある。骨髄移植においては単核球分離が必要となる。

②副不適合：minor mismatch

ドナーがレシピエント血液型抗原に対する抗体を有する。例としてはO型ドナーとA型レシピエントの移植などがある。骨髄移植では血漿除去が必要となる。

③主／副不適合：major and minor mismatch

ドナーとレシピエントが互いの血液型抗原に対する抗体を有する。例としてはA型ドナーとB型レシピエント。骨髄移植では単核球分離が必要となる。

ABO不一致移植における問題点としては輸注時の急性溶血反応、赤芽球瘍や赤血球賛成遅延、パッセンジャーリンパ球症候群などが知られており、合併時には対応が求められる。

ABO不一致移植の成績については過去にいくつかの報告がなされている。本邦からは日本骨髄バンクのregistry studyとして非血縁ドナーからの骨髄移植(BMT)におけるABO不一致の影響が報告

された(Kimura F, Haematologica 2008)。この報告では、主不適合では全生存率(OS)が低く、治療関連死亡(TRM)が増加、血球の回復が遅く、Grade III / IV の急性移植片対宿主病(GVHD), Stage 2 ~ 4 の肝GVHDが増加し、副不適合ではGrade III / IV の急性GVHD, Stage 2 ~ 4 の肝GVHDが増加した。しかし、2000年以降の非血縁ドナーからのBMTにおけるABO不一致移植を検討した近年の報告では、2000~2006年では主不適合がOS, TRMにおける有意な因子であったものの、2007年以降ではOS, TRMにおける違いは認められず、2000年以降全体でGVHDの発症においても差が認められなかった(Kimura F, Bone Marrow Transplant 2019)。また、ドナーソース別のABO不一致の影響を検討した後方視的研究でも、ドナーソースにかかわらず、ABO不一致は同種移植での生着、OS、非再発死亡(NRM)、急性／慢性GVHDなどに対する影響は認められなかつたと報告されている(Damodar S, Biol Blood Marrow Transplant 2017)。これらのように、ABO不一致移植は血球の生着に影響を与えることが示唆されているものの、近年では同種移植後のOS, TRM, NRM, GVHDに対しては大きな影響を与えないと考えられるようになってきている。これは移植療法の進歩や輸血療法の改善など複数の要因が影響していると思われる。

2. 同種移植に用いる血液製剤の血液型

前述のように、現在でもHLAを優先してドナーを決定しているため、同種移植では40~50%がABO不一致移植であるとされる(Worel N, Transfus Med Hemother 2016)。ABO不一致移植の際に用いられる血液製剤は各国、各施設の方針により異なる。当院では表1のような形で血液製剤を用いている。施設によっては、血液型過誤を避ける目的でABO不一致移植ではRBCはO型、PC, FFPはAB型という方針を用いることもある。

表1 当院における造血幹細胞移植時の血液型の選択

		患者A型	患者B型	患者O型	患者AB型
ドナー A型	PC, FFP	A型	AB型	A型	AB型
	RBC	A型	O型	O型	A型
ドナー B型	PC, FFP	AB型	B型	B型	AB型
	RBC	O型	B型	O型	B型
ドナー O型	PC, FFP	A型	B型	O型	AB型
	RBC	O型	O型	O型	O型
ドナー AB型	PC, FFP	AB型	AB型	AB型	AB型
	RBC	A型	B型	O型	AB型

当科では主不適合の場合、PCとFFPはドナー型、RBCはレシピエント型を用いる。

副不適合ではPCとFFPはレシピエント型、RBCはドナー型を使用する。

主／副不適合ではPCとFFPはAB型、RBCはO型を用いる。

しかしながら、その方針では貴重なAB型のPCを多量に使用することになるために当院では行っていない。

3. 造血幹細胞移植時の輸血基準と実際

日本輸血・細胞治療学会作成のガイドラインにおいて造血幹細胞移植時のPC輸血は1万/ μL をトリガーとした予防的投与が推奨されている。しかしながら一方ではWHO出血Grade 2イベント、凝固異常を伴う肝障害、DIC、臨床的に不安定な急性白血病、発熱、活動性感染症、ATG治療中、L-AMB治療中、低アルブミン血症など、造血幹細胞移植時には多く見られるような状況では、エキスパートオピニオンとして血小板輸血のトリガーを2万/ μL とすることが推奨されている。また前方視的研究では骨髄移植後100日以内の出血イベントリスクが高いことも報告されている(Friedmann A, Transfusion Med Rev 2002)。これらの状況などから、当院では血小板数2万/ μL をトリガーとしたPC予防的輸血を行っている。

RBC輸血に関しては、ガイドラインではHb 7~8g/dLをトリガーとした輸血が推奨されている。成人の造血幹細胞移植を対象としたRBC使用に関する報告はないが、小児においてRBC輸血のトリガーをHb 7g/dLとHb 12g/dLで比較した前方視的研究で、後者においてVODが多発して試験中止となったことがある(Robitaille N, Biol Blood Marrow Transplant 2013)。これらの報告などから、RBC輸血は他疾患と同等で良いと考えられ、かつ極端に高いトリガー値でのRBC輸血は有害となる可能性があるため、当院ではHb 8g/dLをト

リガーとしている。

また、大規模な前方視的試験による優位性は証明されていないものの、好中球減少時の難治性感染症に対して、患者以外のドナーから顆粒球成分を採取し感染のコントロールを図ることがある。当院では文献(Ohsaka A, Int J Hematol 2010)を参考にして、①無顆粒球症の状態で今後回復が期待できる、②各種検査で感染症が証明できている、③G-CSFで好中球改善なし、④各種治療で改善が得られない、⑤血液型一致／副適合型の血縁もしくは親類縁者のドナーがいる、といった基準を設けて対応している。採取前日にドナーに対してfilgrastim 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 皮下注、dexamethasone 8 mg内服し、Spectra Optia®のPMNモードで、採取処理量は7,000mLとして採取を行っている。採取後の産物に対して放射線15Gyを照射してから輸注する。

4. 当院における同種移植時の輸血状況

同種移植ドナーの種類と輸血量についての検討は過去にもいくつかあるが、非血縁移植におけるBMTと末梢血幹細胞移植(PBSCT)の比較やハプロ移植に関する報告は乏しい。そこで我々は、当院における同種移植患者729例のドナー種類と輸血量について検討を行った(Nakabayashi S, Annual Meeting of JSTMCT 2019)。移植後30日までに必要とした輸血量中央値はRBC 8 単位(range 0~44), PC95単位(0~530)であった。非血縁BMTと比較してドナー種類別に必要な輸血量を多変量解析で検討すると、血縁PBSCTではRBC, PCともに少ない、非血縁PBSCTではPC

が少ない、ハプロ移植ではRBCが多い、臍帯血移植(CBT)ではRBC, PCともに多い、という結果であった。これらの輸血量の違いについてコスト計算をしてみると、非血縁BMTとくらべて血縁PBSCTは41万円、非血縁PBSCTは44万円それぞれ輸血のコストが少なく、CBTでは55万円コ

ストが高く、ハプロ移植ではほぼ同等であった。輸血量の違いはドナー選択に関して最優先事項ではないかもしれないが、今回の結果は今後経済的な検討を行う際に重要な情報となりうると考えられる。