移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の現状と課題

杉田純一, 小杉瑞葉, 豊嶋崇徳

北海道大学大学院医学研究科 医学専攻内科学講座 血液内科学分野

近年, 移植後シクロホスファミドを用いた human leukocyte antigen (HLA) 半合致骨髄移植において, 良好な生着と graft-versus-host disease (GVHD) 抑制効果が得られることが示された。その機序として, 選択的にアロ応答性 T 細胞を排除すること, 制御性 T 細胞を温存することが考えられている。GVHD, 非再発死亡は低い, 再発率が高い点が問題であり, 再発率の低下や拒絶の減少を目的として, 末梢血幹細胞や骨髄破壊的前処置を用いた移植において本法が試みられている。さらに移植後シクロホスファミドは血液悪性疾患のみならず非腫瘍性血液疾患に対する同種移植後にも適用されている。近年では HLA 一致移植への使用も報告され, カルシニューリン阻害剤を使用しない新たな GVHD 予防法のプラットフォームとして期待される。(日本造血細胞移植学会誌 4(1): 9-22, 2015.)

はじめに

近年, 移植後シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) を用いた human leukocyte antigen (HLA) 半合致移植の報告が増加している。PTCy の作用機序として, 移植後早期に同種抗原に应答して活性化したアロ応答性 T 細胞の選択的殺細胞効果があげられ, アロ非応答性 T 細胞が温存されるため免疫回復が良好である可能性が示されている。本稿では PTCy の理論的根拠, PTCy を用いた HLA 半合致移植および HLA 一致移植の臨床成績について述べ, 最後に現時点での臨床的な課題を考察する。

1. 移植後シクロホスファミドの理論的根拠

1) シクロホスファミドの薬理作用 (Figure 1)¹

シクロホスファミド (cyclophosphamide, CY) はナイトロジェンマスタード類に分類されるアルキル化薬である¹。CY は肝の cytochrome P-450 で代謝を受け, aldophosphamide と互換性がある 4-Hydroxycyclophosphamide に変換される。aldophosphamide は aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH) により carboxyphosphamide に不可逆的に変換され不活性型となり細胞毒性を示さなくなるため, ALDH が高発現している造血幹細胞では CY による障害を受けにくいとされる。一方で, ALDH が高発現していない通常のリンパ球などでは活性型である phosphoramidate mustard と acrolein に分解され, phosphoramidate mustard が DNA をアルキル化することで細

胞毒性を示す。Acrolein は出血性膀胱炎など毒性の原因となることがよく知られている。アルキル化薬は細胞周期非特異的であるため, 分裂細胞, 休止細胞のどちらにも作用しうが, 急速に分裂している細胞に対して最も毒性を発揮するため, 血液悪性疾患を中心に抗癌剤として使用されている。また, リンパ球への作用が強いことから免疫抑制作用を期待して自己免疫疾患にも広く用いられている。

2) 移植後シクロホスファミドの理論的根拠と歴史的背景

PTCy の歴史は古く, 1963 年に major histocompatibility complex (MHC) 不適合の皮膚移植のマウスモデルにおいて, CY の拒絶抑制効果には CY の投与タイミングが重要であり, 移植後 1-4 日後に投与した場合に最も高いことが示された²。

また CY による免疫寛容効果はカルシニューリン阻害剤の併用によりキャンセルされることも示された³。これはカルシニューリン阻害剤により, アロ応答性 T 細胞の活性化が抑制され, CY に対する感受性が低下することが原因と考えられる。これらの基礎研究の成果に基づいて Johns Hopkins のグループは, 移植片輸注後より PTCy 投与後まではカルシニューリン阻害剤やステロイドなどの免疫抑制剤の使用を避けるべきとしている。

1987 年には HLA 一致骨髄移植 (bone marrow transplantation, BMT) 82 例を対象に graft-versus-host disease (GVHD) 予防における CY と methylprednisolone (mPSL) との併用と, cyclosporine (CSP) + mPSL のランダム化比較

Submitted November 18, 2014 ; Accepted December 10, 2014

Key words : hematopoietic stem cell transplantation, HLA, haploidentical, graft-versus-host disease, posttransplant cyclophosphamide

Correspondence : Junichi Sugita, MD, PhD, Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8638, Japan. E-mail : sugitaj@med.hokudai.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct.4.9 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. Metabolism of cyclophosphamide¹(文献¹より引用改変)

試験が行われた⁴。この試験ではCY群はCSP群よりも有意に急性GVHD発症率が高く、全生存率も劣っているという結果であった。その後、カルシニューリン阻害剤がGVHD予防の主体となり、CYを用いる試みは10年以上の間なされなかった。この臨床研究では7.5 mg/kgと少量のCYが用いられ、さらにその投与タイミングはday 1, 3, 5, 7, 9, 以後は週1回をday 100までと、現在のPTCyの使用法とは大きく異なる方法である。少量のCYが使用されたのは造血幹細胞への影響を危惧していることと思われるが、その後の研究で造血幹細胞はALDHが豊富であることからCYの影響を受けにくいことが明らかになっている^{5,6}。

2001年にJohns HopkinsのグループがマウスモデルにおいてPTCyによるHLA半合致BMTが成立することを報告した⁷。この報告ではfludarabine (Flu)とtotal body irradiation (TBI) (2 Gy)からなる骨髓非破壊的前処置を用いて、day 3にCYを投与するなど、現在行われているPTCyを用いたHLA半合致BMTの原型が初めて示された。

近年はPTCyを用いた多くの臨床研究が行われると同時に、改めてその作用機序に関する基礎的検討がなされている。Rossらは同種抗原に反応しないT細胞と比較し、同種抗原に反応するT細胞ではPTCyにより高い感受性を示すことをマウスモデルで確認した⁸。さらにJohns Hopkinsのグループからは、ALDHを高発現する制御性T細胞(regulatory T cell, Treg)がPTCy後も比較的残存し、GVHDの制御に役立っている可能性が報告された⁹。さらにPTCyを用いたマウスの移植モデルにおいて、Tregを除去した場合にはPTCyの効果が打ち消されることから、PTCyの作用機序はアロ応答性T細胞の選択的除去に加えて、ドナー

Tregの温存が重要ではないかと示唆されている¹⁰。

2. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植

1) Johns Hopkinsの報告

2002年にPTCyを用いたHLA半合致BMTの最初の報告がJohns HopkinsのO'Donnellらにより報告された¹¹。移植前処置はFlu (150 mg/m²) + TBI (2 Gy), GVHD予防としてday 3にCY (50 mg/kg)が、day 4よりtacrolimus (Tac)とmycophenolate mofetil (MMF)が投与された。初期の3例中2例で生着不全が認められたため、移植前処置にCY (14.5 mg/kg × 2日)を追加し、10例中8例に生着が認められた。このように、PTCyを用いたHLA半合致移植ではある程度の強度の移植前処置を用いてホストのリンパ球を抑制し、host-versus-graft (HVG)方向の反応を抑えることが必要である。

この移植前処置を用いた68例の報告では、PTCyの1日投与(day 3)と2日投与(day 3, day 4)が比較検討された¹²。66例中57例(86.4%)で生着が認められ、好中球生着は中央値day 15, II-IV度の急性GVHDが34%, III-IV度の急性GVHDが6%に認められた。1年での非再発死亡は15%と安全性は良好であったが、再発率が51%と高い点が問題であり、2年での全生存率は36%, 無イベント生存率は26%であった。PTCyの投与日数により生存や急性GVHDに差は認めなかったが、全身型慢性GVHDの発症率は、1日投与群(n=28)では25%, 2日間投与群(n=40)では5%のみであった(P=0.05)。この結果からPTCyの2日間投与が標準となった(Figure 2)^{13,14}。

さらに症例数を210例と増やした報告においても、好中

Figure 2. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation using posttransplant cyclophosphamide (Johns Hopkins)^{13,14}

(文献^{13,14}より引用改変)

Table 1. Comparison of bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation in patients after HLA-haploidentical transplantation using posttransplant cyclophosphamide^{13,14,16-18}

Author	Study type	n	Age (range)	Graft	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis	Engraftment median day (range)	acute GVHD	chronic GVHD	NRM	Relapse	OS	DFS or EFS
Munchel, et al. ^{13,14}	prospective, single center	210	52 (1-73)	BM	Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CY : 50 mg/kg, d3-4 Tac : d5- MMF : d5-	87% d15 (11-42)	II-IV : 27% III-IV : 5%	13%	18%	55%	60% (1y) 48% (2y) 41% (3y)	43% (1y) 34% (2y) 32% (3y)
Raj, et. al. ¹⁶	retrospective, multicenter	55	49 (14-69)	PBSC	Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CY : 50 mg/kg, d3-4 Tac : d5- MMF : d5-	96% d17 (12-29)	II : 53% III : 8% IV : 0%	16% (1y) 18% (2y)	17% (1y) 23% (2y)	28% (2y)	78% (1y) 48% (2y)	66% (1y) 51% (2y)
Bhamidipati, et al. ¹⁷	retrospective, single center	18	41 (22-73)	PBSC	Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CY : 50 mg/kg, d3-4 Tac : d5- MMF : d5-	94% d15 (12-28)	all : 53% III-IV : 8% 17%	8% (1y) 8% (2y)	11% (d100) 17% (1y)	-	62% (1y)	53% (1y)
Castagna, et al. ¹⁸	retrospective, 2 centers	23	54 (26-65)	PBSC	Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CY : 50 mg/kg, d3-4 Tac : d5- MMF : d5-	95% d20 (14-27)	II-IV : 33% III-IV : 14%	13%	12% (2y)	CR : 14% non CR : 33%	68% (2y)	62% (2y)

(文献^{13,14,16-18}より改変)

球生着は中央値 day 15 (11-42) に認められ、生着率は 87%, II-IV 度の急性 GVHD は 27%, III-IV 度の急性 GVHD は 5%, 慢性 GVHD は 13%, 非再発死亡率は 18%, 再発率は 55%, 全生存率は 1 年で 60%, 2 年で 48%, 3 年で 41%, 無イベント生存率は 1 年で 43%, 2 年で 34%, 3 年で 32% と、既報とほぼ同等の結果が示された^{13,14}。再発率の高さが問題であるが、GVHD のコントロールは良好であり、非再発死亡率も低かった。

Johns Hopkins からの報告を受け、多施設共同研究として BMT CTN 0603 試験が行われた¹⁵。HLA 半合致 BMT 50 例において、II-IV 度の急性 GVHD は 32%, 慢性 GVHD は 13%, 非再発死亡率は 7%, 再発率は 45% と、多施設でも同様の結果が得られることが検証された。

2) 末梢血幹細胞を用いる試み

末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell, PBSC) には骨髓 (bone marrow, BM) よりも豊富に T 細胞が含まれていることから、生着率の向上や graft-versus-leukemia (GVL)

効果の増強を期待して、PTCy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植 (PBSC transplantation, PBSCT) が試みられている (Table 1)^{13,14,16-18}。

Raj らは 4 施設において PTCy を用いた HLA 半合致 PBSCT を施行した 55 例を後方視的に解析した¹⁶。BM の代わりに PBSC を用いること以外は、移植前処置、GVHD 予防ともに Johns Hopkins 法が用いられ、好中球生着は 96% に認められ、II 度の急性 GVHD は 51%, III 度の GVHD は 8%, 2 年での慢性 GVHD は 18%, 2 年での全生存率は 48%, 無イベント生存率は 51% という結果であった。BMT の報告と比較して、急性 GVHD はやや増加している印象がある一方で、2 年での再発率は 28% とやや低い印象がある。

Bhamidipati らは単施設で PTCy を用いた HLA 半合致 PBSCT 18 例の成績を報告した¹⁷。好中球生着 94%, 急性 GVHD 53%, III-IV 度の GVHD 17%, 1 年慢性 GVHD 17%, 1 年全生存率 62%, 無再発生存率 53% と、Raj らの多施設での報告とほぼ同等の結果であった。

Table 2. Myeloablative HLA-haploidentical transplantation using posttransplant cyclophosphamide²⁰⁻²³

Author	Study type	n	Age (range)	Graft	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis	Engraftment median day (range)	acute GVHD	chronic GVHD	NRM	Relapse	OS	DFS or EFS
Raiola, et al. ²⁰ (Italy)	retrospective, single center	50	42 (18-66)	BM	Flu (150 mg/m ²) + BU (3.2-9.6 mg/kg) + Thiotepa (10 mg/kg), n=35 Flu (120 mg/m ²) + TBI (9.9-12 Gy), n=15	CY: 50 mg/kg, d3, d5 CsA: d0- MMF: d1-	90% d17 (11-32)	II-III: 12% 12%	16% moderate: 10%	18% (6M)	22% CR1 + CR2: 17% active: 33%	62% (18M)	51% (18M)
Solomon, et al. ²¹ (Atlanta)	prospective, single center (NSH864)	20	44 (25-56)	PBSC	Flu (125 mg/m ²) + BU (440-520 mg/m ²) + CY (29 mg/kg)	CY: 50 mg/kg, d3-4 Tac: d5- MMF: d5-	100% d16 (14-21)	II-IV: 30% III-IV: 5% 10%	35% severe: 10%	10% (d100) (1y)	40% (1y)	69% (1y)	50% (1y)
Solomon, et al. ²² (Atlanta)	prospective, single center (NSH864)	20	44 (25-56)	PBSC	Flu (125 mg/m ²) + BU (440-520 mg/m ²) + CY (29 mg/kg)	CY: 50 mg/kg, d3-4 Tac: d5- MMF: d5-	100% d16 (14-21)	II-IV: 35% 35%	35%	-	40%	40%	40%
	prospective, single center (NSH922)	21	46 (24-60)	PBSC	Flu (90 mg/m ²) + TBI (12 Gy)	CY: 50 mg/kg, d3-4 Tac: d5- MMF: d5-	100% d15 (12-20)	II-IV: 43% 43%	58%	-	15%	83%	80%
Pingali, et al. ²³ (MD Anderson)	prospective, single center	57	47 (21-65)	BM, n=55 PBSC, n=2	Flu (160 mg/m ²) + MEL (100-140 mg/m ²) ± Thiotepa (5-10 mg/kg)	CY: 50 mg/kg, d3-4 Tac: d5- MMF: d5-	96.5% d18 (11-43)	II-IV: 29.7% III-IV: 11.5% 3.7%	23.7% extensive: 11.5%	21.4%	25.8%	-	52.8%

(文献²⁰⁻²³より改変)

Castagna らは2施設において PTCy を用いた HLA 半合致 BMT の46例と PTCy を用いた HLA 半合致 PBSCT の23例の成績を後方視的に比較した¹⁸。好中球生着は BMT 群で87%, PBSCT 群で95%, II-IV度, III-IV度の急性 GVHD は BMT 群で25%, 3%, PBSCT 群で33%, 14%, 慢性 GVHD は BMT 群, PBSCT 群ともに13%, 非再発死亡割合は BMT 群22%, PBSCT 群12%であった。症例数が少なく統計学的な有意差は認めていない。

2014年の米国血液学会において Bashey らは単施設で行われた PTCy を用いた HLA 半合致 BMT の64例と PTCy を用いた HLA 半合致 PBSCT の52例を後方視的に解析した¹⁹。II-IV度, III-IV度の急性 GVHD は BMT 群で39%, 14%, PBSCT 群で42%, 21%, 全身型慢性 GVHD は BMT 群で38%, PBSCT 群で45%, National Institutes of Health (NIH) 基準での重症型慢性 GVHD は BMT 群で8%, PBSCT 群で6%であり, 急性 GVHD, 慢性 GVHD の発症頻度に差はなかった。

これらの報告に示されるように, PBSCT では急性 GVHD のリスクが高まる可能性があるが, 生着率の向上や GVL 効果の増強が期待できる可能性もある。

3) 前処置強化の試み

Johns Hopkins の骨髄非破壊的前処置である Flu (150 mg/m²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy) において, 再発率が比較的高かったことから, さまざまな移植前処置強化の試みがなされている (Table 2)²⁰⁻²³。

イタリアの Raiola らは骨髄破壊的前処置による PTCy を用いた HLA 半合致 BMT の報告をした²⁰。移植前処置は

thiotepa (5-10 mg/kg) + busulfan (BU) (9.6 mg/kg) + Flu (150 mg/m²) からなる TBF レジメン, または Flu (120 mg/m²) + TBI (9.9-12 Gy) からなる F-TBI レジメンを用いている (Figure 3)²⁰。TBF レジメンでは60歳を超える場合, または合併症を有する場合には BU の減量が考慮される。イタリアのグループでの PTCy の特徴は, CSP を day 0 から, MMF を day 1 からと, PTCy よりも前に開始すること, PTCy を day 3, day 5 と毒性軽減のため1日あけて投与していることが特徴である。PTCy よりも前に CSP などの免疫抑制剤を投与すると, 理論上は PTCy の効果が減弱する可能性が危惧されたが, 実際にはIV度の急性 GVHD は認めず, II-III度が12%, 慢性 GVHD は16%と明らかな GVHD の増加はみられていない。移植後6ヵ月での再発率は22%, 非再発死亡率は18%, 18ヵ月での全生存率は62%, 無病生存率は51%であり, 適応となる症例では骨髄破壊的前処置を用いることで再発率が減少し, 移植成績が向上する可能性が示された。

アトランタの Solomon らは骨髄破壊的前処置による PTCy を用いた HLA 半合致 PBSCT の前向き研究 (NSH864 試験) の結果を報告した²¹。移植前処置は Flu (125 mg/m²) + BU (440-520 mg/m²) + CY (29 mg/kg) を用いている (Figure 4)^{21,22}。BU の投与量は初期の5例では130 mg/m² × 4日 (520 mg/m²) であったが, 毒性軽減のため次の15例では110 mg/m² × 4日 (440 mg/m²) に減量されている。GVHD 予防は Johns Hopkins 法が用いられた。骨髄破壊的前処置を用いた PBSCT であり, GVHD リスクが危惧されるが, II-IV度の急性 GVHD は30%, III-IV度の急性 GVHD は10%, 慢性

TBF regimen

F-TBI regimen

Figure 3. Myeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation using posttransplant cyclophosphamide (Italy)²⁰

(文献²⁰より引用改変)

NSH864試験

NSH922試験

Figure 4. Myeloablative HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide (Atlanta)^{21,22}

(文献^{21,22}より引用改変)

GVHD は 35%, NIH 基準での重症慢性 GVHD は 5% であり, 許容範囲とされた。1 年での再発率は 40%, 非再発死亡率は 10%, 全生存率は 69%, 無病生存率は 50% であった。特記すべきこととして, BK ウイルスによる出血性膀胱炎が 75% と高率でその発症時期の中央値は day 38 (10-75) であった。膀胱灌流または疼痛管理を要する重症例は

35% である。Raiola の報告でも BU による前処置を行った群では 35 例中 16 例 (46%) と高率に出血性膀胱炎が認められている²⁰。Johns Hopkins からの報告では出血性膀胱炎の増加は指摘されておらず, なぜ BK ウイルスによる遅発性出血性膀胱炎が増加したのか明らかではない。

さらに Solomon らは 2013 年の米国血液学会において,

Table 3. Comparison of CTN0603 and CTN0604¹⁵

Author	Study type	n	Age (range)	Graft	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis	Engraftment median day (range)	acute GVHD	chrnic GVHD	NRM	Relapse	OS	PFS
Brunstein CG, et al. ¹⁵	prospective, multicenter (CTN0604)	50	58 (16-69)	double CB	Flu (200 mg/m ²) + CY (50 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CSP : d -3- MMF : d -3-	94% d15 (4-47)	II-IV : 40% III-IV : 21%	25% (1y)	24% (1y)	31% (1y)	54% (1y)	46% (1y)
	prospective, multicenter (CTN0603)	50	48 (7-70)	BM	Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy)	CY : 50 mg/kg, d3-4 Tac : d5- MMF : d5-	96% d16 (12-83)	II-IV : 32% III-IV : 0%	13% (1y)	7% (1y)	45% (1y)	62% (1y)	48% (1y)

(文献¹⁵より改変)

BUを用いたNSH864試験と、TBI 12 Gyを用いたNSH922試験の結果について報告した²²。NSH922試験の移植前処置はFlu (90 mg/m²) + TBI (12 Gy)を用いている (Figure 4)^{21,22}。GVHD予防はJohns Hopkins法で行い、II-IV度の急性GVHDは43%、慢性GVHDは58%であった。このTBIを12 Gy用いたNSH922試験では再発率は15%、全生存率は83%、無病生存率は80%であった。20例程度の少数例での報告で観察期間も短く、その優劣を論ずることはできない。生着率は両試験ともに100%であり、骨髄破壊の前処置とPBSCTを組み合わせることで、PTCyを用いたHLA半合致移植における生着不全のリスクを軽減できる可能性が示されている。

MD Anderson Cancer CenterのPingaliらは2013年の米国血液学会においてmelphalan (MEL)を用いた強度減弱前処置によるPTCyを用いたHLA半合致BMTの報告をした²³。移植前処置はFlu (160 mg/m²) + MEL (100-140 mg/m²) ± thiotepe (5-10 mg/kg)、GVHD予防にはJohns Hopkins法が用いられた。II-IV度の急性GVHDは29.7%、慢性GVHDは23.7%、再発率は25.8%、非再発死亡率は21.4%、無増悪生存率は52.8%という結果であった。MELはBUと並び強度減弱前処置における有用な選択肢の一つと思われる。

4) 他の移植方法との比較

4-1) CD34+細胞純化によるT細胞除去を用いたHLA半合致移植との比較

CiureaらはPTCy用いたHLA半合致BMTとCD34+細胞純化によるT細胞除去 (T cell depleted, TCD)を用いたHLA半合致PBSCTを後方視的に比較した報告を行った²⁴。PTCy群は32例、TCD群は33例であり、移植前処置は両群ともFlu (160 mg/m²)、MEL (140 mg/m²)、thiotepe (10 mg/kg)、GVHD予防はPTCy群ではJohns Hopkins法で行われた。TCD群ではCD34+細胞純化によるT細胞除去と抗胸腺グロブリン (antithyocyte globulin, ATG)をday-6からday-3に使用し、移植後GVHD予防は行っていない。急性GVHDは同等であるが、慢性GVHDはPTCy群で7%

と、TCD群の18%より有意に少なかった (P=0.03)。移植後1年での非再発死亡率はPTCy群で16%、TCD群で42%とPTCy群で有意に良好であった (P=0.02)。1年での全生存率はPTCy群64%、TCD群40% (P=0.02)、無増悪生存率はPTCy群50%、TCD群21% (P=0.02)といずれもPTCy群で良好であった。少数例の後方視的な解析ではあるが、PTCy法の有用性が示唆された。

4-2) 臍帯血移植との比較

Brunsteinらはほぼ同時期に実施された2つの臨床試験、すなわち複数臍帯血移植のBMT CTN 0604試験と、PTCyを用いたHLA半合致BMTのBMT CTN 0603試験の成績を比較して報告した¹⁵。BMT CTN 0604試験では移植前処置はFlu (200 mg/m²) + CY (50 mg/kg) + TBI (2 Gy)、GVHD予防はCSPとMMFであった。一方、BMT CTN 0603試験では移植前処置、GVHD予防ともにJohns Hopkins法が用いられた。本来、直接的な比較はできないものの、生存率、無病生存率は同等、GVHD、非再発死亡率はPTCy群で少なく、再発率はPTCy群でやや多い印象であった (Table 3)¹⁵。現在、米国ではPTCyを用いたHLA半合致BMTと複数臍帯血移植を前向きに比較する第Ⅲ相ランダム化比較試験であるBMT CTN 1101試験が進行中であり、臍帯血移植との位置づけが明らかになることが期待される。

4-3) HLA一致移植との比較

Basheyらは単施設で同時期に施行された初回移植症例を後方視的に解析し、HLA一致血縁ドナー (HLA matched related donor, MRD) 117例、HLA一致非血縁ドナー (HLA matched unrelated donor, MUD) 101例、PTCyを用いたHLA半合致移植53例の移植成績を比較した²⁵。この報告ではMRD群、MUD群、PTCy群でそれぞれ、非再発死亡率は13%、16%、7%、再発率は34%、34%、33%、Ⅲ-Ⅳ度急性GVHDは8%、11%、11%と有意差を認めなかった。全身型慢性GVHDはそれぞれ54%、54%、38%とPTCy群で有意に低かった (P<0.05)。24ヵ月の時点での全生存率はそれぞれ76%、67%、65%、無病生存率はそれぞれ53%、

52%, 60%と有意差を認めなかった。

Stasiらは227例のacute myeloid leukemia (AML)/myelodysplastic syndrome (MDS)を対象としたMRD (n=87), MUD (n=108), PTCyを用いたHLA半合致移植 (n=32)を後方視的に比較した報告を行った²⁶。この報告ではFlu (120-160 mg/m²) + MEL (100-140 mg/m²)からなる同一の移植前処置を用い、PTCy群にはthiotepa (5-10 mg/kg)が追加された。GVHD予防はMRDではTac + methotrexate (MTX)を、MUDではTac + MTX + ATGを、PTCy群はJohns Hopkins法により行い、3年の無病生存率はそれぞれ52%, 42%, 43%で有意差を認めなかった (P=0.120)。

2014年の米国血液学会においてもいくつかの報告がなされている。Ciureaらは多施設における2174例のAMLを対象としたMUDからの移植とPTCyを用いたHLA半合致移植の比較を報告した²⁷。骨髄破壊の前処置が用いられたのはMUD群で1245例、PTCy群で104例、強度減弱前処置が用いられていたのはMUD群で737例、PTCy群で88例であった。骨髄破壊の前処置を用いた場合の2年生存率はMUD群が54%, PTCy群が47%, 強度減弱前処置を用いた場合はMUD群が49%, PTCy群が53%とほぼ同等の結果であった。2174例のうちPTCyを用いたHLA半合致移植は192例と少なく、観察期間が比較的短い報告であるものの期待される結果である。また、Johns HopkinsのMcCurdyらはHLA適合移植 (血縁 + 非血縁) 312例、PTCyを用いたHLA半合致BMT 270例を含む単施設の582例を後方視的に解析し、全生存率、無病生存率において両者に有意な差はなかったと報告している²⁸。

このようにPTCyを用いたHLA半合致移植は標準的なカルシニューリン阻害剤を用いたHLA適合移植とほぼ同等の成績が示されており期待できる結果であるが、今後のさらなる検討が必要である。

5) 移植後免疫再構築

Marinらは、2013年の米国血液学会にてPTCyを用いたHLA半合致移植後移植前処置の強度に関わらず免疫再構築が良好であることを報告した²⁹。また、Kanakryらは785例のPTCyを用いたBMTでは移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplantation lymphoproliferative disease, PTL) の発症がみられなかったと報告し、この結果も良好な移植後免疫再構築を示唆する所見である³⁰。

6) ドナー選択

6-1) 抗HLA抗体

臍帯血移植や抗HLA半合致移植などHLA不適合移植において、ドナー特異性のある抗HLA抗体 (donor-specific antibodies, DSA) が存在する場合、生着不全が増加することが報告されている³¹。臍帯血移植においてはLuminex法

においてmean fluorescence intensity (MFI) が1000を超えた場合をDSA陽性と定義した場合、60日の時点での好中球生着がHLA抗体陰性群で83%, 非DSA-HLA抗体陽性群で73%, DSA陽性群で32%と報告されている³²。臨床的に意義をもつMFIのカットオフは移植方法により異なる可能性があり、YoshiharaらはHLA半合致移植においてはMFIが5000を超えた場合にDSA陽性と評価し、DSA陽性群の好中球生着は61.9%でありDSA陰性群の94.4%に比べて有意に不良であると報告している³³。PTCyを用いたHLA半合致移植においてどの程度のMFIまでであれば許容されるかについての報告はなく、現状としては抗HLA抗体陰性またはMFIが1000未満のドナーを選択することが推奨されている³⁴。抗HLA抗体の測定は平成24年度の診療報酬改定より保険承認されており、PTCyを用いたHLA半合致移植を含め、すべてのHLA不一致移植で実施すべき検査である。

6-2) HLA一致度

KasamonらはPTCyを用いたHLA半合致BMTにおけるHLA一致度と移植成績について報告を行った³⁵。この報告ではHLAのミスマッチが増えてもII-IV度の急性GVHDリスクは増加しないことが示された。この結果からPTCyを用いたHLA半合致BMTにおいてはHLA適合アリル数とGVHDリスクには大きな関連がない可能性もある。

6-3) Killer cell immunoglobulin-like receptors

近年、NK細胞による抗腫瘍効果を期待し、キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) の不適合を考慮したドナー選択も行われている。PTCyを用いたHLA半合致移植においては、Johns HopkinsのSymonsらが86例を後方視的に解析し、ハプロタイプAAのレシピエントの場合、ハプロタイプBx (BBまたはAB) のドナーの方が、ハプロタイプAAドナーよりも全生存率、無イベント生存率が有意に改善し、非再発死亡が有意に低いことを報告した³⁶。しかし、この報告では再発率には差が認められておらず、移植成績がよい理由を抗腫瘍効果では説明できないため、今後さらなる検討が必要である。

7) ドナーリンパ球輸注

ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion, DLI) は移植後再発に対する治療選択肢の一つであるが、GVHDのリスクが問題となる。特にHLA半合致移植ではGVHDリスクが高いと考えられる³⁷。PTCyを用いたHLA半合致移植後のDLIについては次の2つの報告がある。

イタリアのGhisoらは、PTCyを用いたHLA半合致BMT後の再発42例に対する計108回のDLIについて報告を行った³⁸。初期の2例では重症GVHDを危惧し、CD3として10³/kgのDLIが行われ、GVHDの発症は認められなかった

め、CD3として 10^4 - 10^5 /kgから開始し、慎重に増量された。平均値2.6回(1-6回)のDLIで、42例中8例(19%)でⅠ度、4例(9.5%)でⅡ度、2例(4.7%)でⅢ度の急性GVHDが認められた。対象疾患として白血病の分子学的再発が20例、血液学的再発が12例、ホジキンリンパ腫が10例含まれており、DLI前の化学療法はそれぞれ15%, 83%, 100%に施行され、Ⅱ-Ⅲ度の急性GVHDは15%, 17%, 10%, 有効率は45%, 33%, 70%, 2年生存率は43%, 19%, 80%であった。

Johns HopkinsのZeidanらは、40例におけるDLIについて報告を行った³⁹。DLI後、Ⅱ-Ⅳ度の急性GVHDは10例(25%)、Ⅲ-Ⅳ度の急性GVHDは6例(15%)に認められた。12例(30%)で寛解が得られているが、うち11例はDLI前の化学療法との併用効果である。DLIの細胞数についてはCD3として 10^6 /kg未満ではGVHD発症はないが治療効果も得られなかった一方で、CD3として 10^6 /kgではⅡ-Ⅳ度の急性GVHDが5例(16.7%)、Ⅲ-Ⅳ度の急性GVHDが3例(10%)に認められ、8例(26.7%)に治療効果が認められたことから、CD3として 1×10^6 /kgを初期投与量として推奨している。

8) 再移植症例を対象とした報告

現在進行中の臨床試験の多くは初回移植症例を対象としているが、同種移植後再発例を対象とした2回目の同種移植としてPTCyを用いたHLA半合致移植を施行した20例の後方視的な報告がなされている⁴⁰。移植前処置はFlu(150 mg/m^2) + CY (29 mg/kg)を中心とし、TBI (2-4 Gy, n=2), MEL (110 mg/m^2 , n=13), treosulfan (30 mg/m^2 , n=5) ± etoposide (40 mg/kg, n=4)のいずれかが使用された。GVHD予防はJonhs Hopkinsの原法である。生着は17例(85%)に認められ、Ⅱ-Ⅳ度の急性GVHDは35%, 慢性GVHDは5例に認められた。1年非再発死亡率は36%, 全生存率は45%, 無再発生存は33%であった。初回移植例の報告と比較すると非再発死亡率が高い印象ではあるが、再移植としては十分に実施可能なレベルであり、PTCyを用いたHLA半合致移植は再移植の選択肢としても考慮可能であると思われる。

9) 高齢者を対象とした報告

Jonhs HopkinsのKasamonらは2013年の米国血液学会にて50歳以上でPTCyを用いたHLA半合致移植を施行した273例の後方視的な解析を報告した⁴¹。50-59歳が119例、60-69歳が127例、70-75歳が27例含まれており、2年での無増悪生存率はそれぞれ39%, 36%, 39%, 全生存率が51%, 56%, 44%であった。非再発死亡率もそれぞれ20%程度であり、高齢者でも比較的安全に施行可能という結論であった。

10) 小児を対象とした報告

Johns Hopkinsの報告など若干の小児例が含まれている報告は散見されるものの、小児に限定してPTCyを用いたHLA半合致移植の報告は少ない。Sawadaらは1-15歳の急性白血病9例、神経芽腫6例を対象にFlu (180 mg/m^2), MEL (140 - 210 mg/m^2)を前処置としてPTCyを用いたHLA半合致移植15例を報告した⁴²。移植細胞源はBMが13例、PBSCが2例含まれている。GVHD予防法はCY (50 mg/kg)をday3の1日のみ投与し、day5よりTacとmPSL (1 mg/kg)を用い、7例では少量MTX (5 mg/m^2 , 週2回)が併用されていた。生着は15例中12例(80%)に認められた。急性GVHDは評価可能な10例中、Ⅱ-Ⅳ度が5例、Ⅲ-Ⅳ度が4例、慢性GVHDは評価可能な5例中、限局型が2例、全身型が1例であった。最終転帰としては15例中11例が再発または原病の増悪を認め、2例が非再発死亡を認めており、無病生存は2名のみであった。

11) 非腫瘍性血液疾患を対象とした報告

PTCyを用いたHLA半合致移植はGVHDのコントロールが良好である可能性があり、非腫瘍性血液疾患への試みも行われている。

Brodskyらは発作性夜間血色素尿症の2例と発作性夜間血色素尿症と鎌状赤血球症を合併した1例の計3例を対象にPTCyを用いたHLA半合致BMTの報告を行った⁴³。3例中2例で生着が認められ、2例とも完全キメラでGVHD発症なく無病生存している。

Johns HopkinsのDeZernらは再生不良性貧血の2例に対してBU/CYを移植前処置としてPTCyを用いたHLA一致BMTを施行した⁴⁴。2例とも生着が得られ、GVHDの発症なく無病生存中である。

Clayらは再生不良性貧血8例に対するPTCyを用いたHLA半合致PBSCTの報告を行った⁴⁵。4例は難治性の再生不良性貧血に対する初回移植として、4例は同種移植後の生着不全に対してPTCyを用いたHLA半合致移植を施行したところ、8例中6例で生着が認められ、うち5例ではフォロー終了時点で無病生存が得られている。GVHDの発症は1例のみであった。

Johns HopkinsのBolaños-Meadeらは鎌状赤血球症に対するPTCyを用いたHLA半合致BMTの報告を行った⁴⁶。移植前の化学療法歴がないことなどが主要因であるが、14例中6例(43%)が生着不全であった。このように化学療法歴のない非腫瘍性疾患では拒絶のリスクが高く注意が必要である。

3. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA一致移植

HLA一致移植においてもPTCyの有用性がJohns Hopkinsを中心に報告されている (Table 4)⁴⁸⁻⁵¹。

Table 4. HLA-identical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide⁴⁸⁻⁵¹

Author	Study type	n	Age (range)	Graft	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis	Engraftment median day (range)	acute GVHD	chronic GVHD	NRM	Relapse	OS	DFS or PFS
Luznik, et al. ⁴⁸	prospective, single center	117	50 (21-66)	BM	BU (12.8 mg/kg) + CY (100 mg/kg)	CY: 50 mg/kg, d3-4	97% related, d23 unrelated, d25 (range, 2-100)	II-IV: 46% III-IV: 11%	10% (2y)	6% (d100) (2y)	44% (2y)	63% (1y) 55% (2y)	48% (1y) 39% (2y)
Kanakry, et al. ⁴⁹	retrospective, single center	209	50 (18-66)	BM, n=208 PBSC, n=1	BU (12.8 mg/kg) + CY (100 mg/kg), n=172 BU (420 mg/m ²) + Flu (160 mg/m ²), n=36 CY (100 mg/kg) + TBI (12 Gy), n=1	CY: 50 mg/kg, d3-4	97% -	II-IV: 45% III-IV: 11%	13% (2y)	7% (1y)	36% (2y)	58% (2y)	46% (2y)
Kanakry, et al. ⁵⁰	prospective, multicenter	92	49 (21-65)	BM	BU (420 mg/m ²) + Flu (160 mg/m ²)	CY: 50 mg/kg, d3-4	94% d21 (15-42)	II-IV: 51% III-IV: 15%	14%	9% (d100) (1y)	22% (2y)	67% (2y)	62% (2y)
Solomon, et al. ⁵¹	prospective, single center	26	61 (25-73)	PBSC	Flu (120 mg/m ²) + BU (260 mg/m ²) + CY (29 mg/kg)	CY: 50 mg/kg, d3-4 sirolimus, d5-	100% d15 (13-28)	II-IV: 46% III-IV: 15%	31%	4% (1y)	32% (2y)	71% (2y)	64% (2y)

(文献⁴⁸⁻⁵¹より改変)

Luznik らは HLA 一致 BMT 117 例に対して PTCy 単独で GVHD 予防を行う前向き研究の結果を報告した⁴⁷。この報告では MRD が 78 例, MUD が 39 例含まれており, II-IV 度の急性 GVHD は 46%, III-IV 度の急性 GVHD は 11%, 観察期間中央値 26 ヶ月における慢性 GVHD は 10% であった。II 度以上の急性 GVHD 発症例では 10 例でステロイド単独, 31 例でステロイドとカルシニューリン阻害剤の併用, 7 例でステロイドとその他の免疫抑制剤の併用が行われた。最終フォローアップ時点で免疫抑制剤を継続していたのは 3 例のみであり, 全例が慢性 GVHD に対しての使用であった。

Kanakry らは疾患を AML, MDS, ALL に限定し, PTCy 単独の GVHD 予防で HLA 一致 BMT を行った 209 例を後方視的に解析し報告した⁴⁸。うち 89 例は前述の Luznik ら報告に含まれる症例である。II-IV 度の急性 GVHD は 45%, III-IV 度の急性 GVHD は 11%, 2 年での慢性 GVHD は 13% と報告であり, PTCy 単独として一見良好な GVHD 抑制効果であるが, GVHD 治療として 99 例 (47%) にステロイドが使用され, 78 例 (37%) に二次治療が必要であり, 65 例 (31%) でカルシニューリン阻害剤が使用された。免疫抑制剤の追加を行わなかったのは 90 例 (43%) のみであった。

さらに, Kanakry らは HLA 一致 BMT における PTCy 単独での GVHD 予防効果を多施設前向き研究で検討した⁴⁹。92 例が登録され, 45 例が MRD, 47 例が MUD であった。移植前処置は BU + CY で行われ, GVHD 予防は day 3, day 4 の CY (50 mg/kg × 2 日) のみである。II-IV 度の GVHD

は 51%, III-IV 度の GVHD は 15%, 慢性 GVHD は 14% であった。また 2 年での全生存率は 67%, 無病生存率は 62% であった。GVHD 治療としてはステロイド単独が 10 例 (21%), ステロイドとカルシニューリン阻害剤の併用が 27 例 (57%), ステロイドとその他の免疫抑制剤の併用が 8 例 (17%) であった。この報告でも多くの症例で急性 GVHD 治療としてステロイドやカルシニューリン阻害剤が使用されており, 最終的に免疫抑制剤の追加が行われなかったのは 35% のみであった。

これらの結果から, HLA 一致移植において PTCy 単独による GVHD 予防はやや不十分な印象もあり, PTCy に他の免疫抑制剤を加える試みも行われている。

Solomon らは HLA 一致 PBSCT 26 例において, PTCy と sirolimus の併用による GVHD 予防を前向き研究の結果を報告した⁵⁰。移植前処置は Flu (120 mg/m²) + BU (260 mg/m²) + CY (29 mg/kg) を用い, GVHD 予防は day 3, day 4 の CY (50 mg/kg × 2 日) に加えて, day 5 より sirolimus を併用した。好中球生着は全例に認められ, II-IV 度の急性 GVHD は 46%, III-IV 度の急性 GVHD は 15%, 慢性 GVHD は 31% であった。この報告では移植後 1 年で免疫抑制剤を継続している症例は 37%, 2 年で 11% と, 多くの症例で免疫抑制剤の中止が可能となっている。

HLA 一致移植を対象とした BMT CTN の多施設共同臨床研究として, 新規の GVHD 予防法を検証する目的で Tac/MTX/Bortezomib, Tac/MTX/marabiroc, Tac/MMF/CY の 3 群を比較するランダム化試験である BMT CTN 1203 試験が

進行中である。またカルシニューリン阻害剤を使用しない GVHD 予防法を検証する目的で CD34 純化 PBSCT, PTCy 単独を用いた BMT, 通常の Tac/MTX を用いた BMT の 3 群を比較するランダム化試験である BMT CTN 1301 試験が進行中である。このいずれにも PTCy が含まれており、これらの結果が長く標準的な GVHD 予防法として使用されているカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を上回れるのか興味を持たれるところである。

4. Clinical Questions

1) PTCy により抗腫瘍効果は失われないのか？

Johns Hopkins からの骨髓非破壊的前処置による PTCy を用いた HLA 半合致 BMT において比較的高い再発率が報告されたことから、PTCy では抗腫瘍効果が減弱している可能性が危惧される。確かに PTCy を用いた HLA 半合致移植では非再発死亡率が低い再発が目立つが、無病生存率としては他の移植と同等程度の報告が多い。Johns Hopkins の McCurdy らは 2014 年の米国血液学会において新しい Disease Risk Index を用いて単施設の 374 例を後方視的に解析した場合には HLA 一致の BMT と同等の結果であると報告している^{51,52}。その他の MRD や MUD と比較も含めた多くの解析においても、無病生存率は同等である。

2) Haploimmunostorm syndrome は止めるべきか？

Solomon らは骨髓破壊的前処置による PTCy を用いた HLA が半合致 PBSCT を施行した 20 例中 18 例に移植片輸注後中央値 day 2.5 (day 1-5) に、中央値 39.9℃ (38.4-41.6℃) の非感染性発熱が認められ、PTCy の投与後速やかに解熱することを報告した²¹。この発熱はアロ応答性 T 細胞の増殖に関連するサイトカインを介した発熱と考えられ、いわゆる“Haploimmunostorm syndrome”と呼ばれる反応である。

O'Donnell らはこの非感染性発熱の最高値の中央値は BMT 群で 38.6℃ に対して、PBSCT 群で 39.7℃ と有意に高いと報告した (P=0.007)⁵³。PBSCT 群で BMT 群と比較し 5-10 倍の T 細胞が輸注されることを反映していると考えられる。

カルシニューリン阻害剤やステロイドで Haploimmunostorm syndrome を抑制することは PTCy の効果の減弱につながる可能性がある³。また Haploimmunostorm syndrome による抗腫瘍効果も期待され、今後の検討を要する⁵⁴。

少なくともこれまでの報告では循環動態が不安定となるような重篤な症例は少ないとされ、現時点での原則としてはステロイドは使用せずアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬で対応し、CY 投与後の解熱を待つことが推奨されているが、循環動態に影響を及ぼすような例では当

然ながら救命策を優先すべきと考えられる。

3) PTCy の投与量は減量すべきか？

PTCy の投与量を比較した報告は、Johns Hopkins からの初期の報告で day 3 の 1 日のみ投与では day 3, day 4 の 2 日投与と比較して慢性 GVHD が増加するという報告のみである。実際に現在進行中のほとんどの臨床研究では day 3, day 4 の 2 日投与であることから、現時点でこの問いに対する答えはない。

もちろん現在の 2 日投与法で GVHD の制御は良好であることから、PTCy の減量は考慮可能であると思われるが、一方で減量により PTCy としての作用が低下する危険性もあるため、慎重に行われるべきと考える。その他の再発率低下を目的に免疫反応を高める試みとしては輸注 T 細胞数の増加、PTCy 以外の併用免疫抑制剤の減量/早期中止、予防的または早期再発に対する DLI などが考えられるがこれまでに報告はなく、今後の課題であると考ええる。

おわりに

PTCy は GVHD 抑制効果、免疫回復に優れることから非再発死亡が少なく安全性が高いことが第一の特徴である。本法はほぼすべての患者に移植医療を、しかも安価に提供できる方法で、骨髓バンクなどのインフラ整備や T 細胞除去を行う機器のない発展途上国においても同種造血幹細胞移植を可能にする方法として注目される。さらに血縁ドナーであることから迅速な調整が可能であることが最大の利点であり、移植タイミングの最適化による移植成績向上にも期待がもてる。PTCy はまだ未完成のプラットフォームであり臨床試験として実施すべきであるが、今後の最適化により更なる移植成績の向上が期待される。

著者役割

杉田純一 論文執筆, 図表作成
小杉瑞葉 論文追記修正
豊嶋崇徳 論文追記修正

利益相反

本論文に関して申告すべき利益相反はない。

参考文献

1. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; **6**: 638-647.
2. Berenbaum MC, Brown IN. Prolongation of homograft survival in mice with single doses of cyclophosphamide. *nature*. 1963; **200**: 84.

3. Nomoto K, Eto M, Yanaga K, et al. Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A. *J. Immunol.* 1992; **149**: 2668–2674.
4. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: A randomized double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transplant.* 1987; **1**: 21–28.
5. Kastan MB, Schlaffer E, Russo JE, et al. Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 1990; **75**: 1947–1950.
6. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. *Blood.* 1995; **85**: 2742–2746.
7. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood.* 2001; **98**: 3456–3464.
8. Ross D, Jones M, Komanduri K, Levy RB. Antigen and lymphopenia-driven donor T cells are differentially diminished by post-transplantation administration of cyclophosphamide after hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013; **19**: 1430–1438.
9. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al. Aldehyde Dehydrogenase Expression Drives Human Regulatory T Cell Resistance to Posttransplantation Cyclophosphamide. *Science Translational Medicine.* 2013; **5**: 211ra157.
10. Ganguly S, Ross DB, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Donor CD4 + Foxp3 + regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. *Blood.* 2014; **124**: 2131–2141.
11. 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.* 2002; **8**: 377–386.
12. 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.* 2008; **14**: 641–650.
13. Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatr Rep.* 2011; **Suppl 2**: e15.
14. Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematologic malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011; **24**: 359–368.
15. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 2011; **118**: 282–288.
16. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, et al. Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells for Transplantation of Hematological Diseases from Related, Haploidentical Donors after Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014; **20**: 890–895.
17. Bhamidipati PK, DiPersio JF, Stokerl-Goldstein K, et al. Haploidentical transplantation using G-CSF-mobilized T-cell replete PBSCs and post-transplantation CY after non-myeloablative conditioning is safe and is associated with favorable outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2014; **49**: 1124–1126.
18. Castagna L, Crocchiolo R, Fürst S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; **20**: 724–729.
19. Bashey A, Zhang X, Brown S, et al. Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide: A Multivariate Analysis of 116 Consecutive Transplants from a Single Center. *Blood.* 2014; **124**: Abstract 3922.
20. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013; **19**: 117–122.
21. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Haploidentical Transplantation Using T Cell Replete Peripheral Blood Stem Cells and Myeloablative Conditioning in Patients with High-Risk Hematologic Malignancies Who Lack Conventional Donors is Well Tolerated and Produces Excellent Relapse-Free Survival: Results of a Prospective Phase II Trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; **18**: 1859–1866.
22. Solomon SR, Jacobson S, Sanacore M, et al. Myeloablative Conditioning With PBSC Grafts For T-Replete Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide Results In Universal Engraftment, Low Rates Of Gvhd, NRM and Excellent Survival Outcomes: An Analysis Of Two Consecutive Phase II Studies From a Single Center. *Blood.* 2013; **122**: Abstract 3351.
23. Pingali SR, Denai M, Di Stasi A et al. Haploidentical Transplantation For Patients With Advanced Hematologic Malignancies With Melphalan-Based Conditioning—Interim Results From a Phase II Clinical Trial. *Blood.* 2013; **122**: Abstract 4523.
24. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; **18**: 1835–1844.
25. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J.*

- Clin. Oncol. 2013; **31**: 1310–1316.
26. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar Transplant Outcomes for AML/MDS Patients with Haploidentical versus 10/10 HLA Matched Unrelated and Related Donors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. [Epub ahead of print]
 27. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo A et al. Survival after T-Cell Replete Haplo-Identical Related Donor Transplant Using Post-Transplant Cyclophosphamide Compared with Matched Unrelated Donor Transplant for Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2014; **124**: Abstract 679.
 28. McCurdy SR, Kanakry CG, Kasamon YL, et al. Graft-Versus-Host Disease (GVHD) and Survival Outcomes after HLA-Haploidentical (Haplo) Bone Marrow Transplant (BMT) Compare Favorably with Matched Related Donor (MRD), and Matched Unrelated Donor (MUD) BMT Utilizing High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide (PTCy). *Blood.* 2014; **124**: Abstract 730.
 29. González-Gascón Y Marín I, Perez-Corral A, Gayoso J, et al. Early and Favourable Immune Reconstitution After Unmanipulated Haploidentical Stem Cell Transplantation With High Dose Post-Transplant Cyclophosphamide Regardless Intensity Of Conditioning Regimen. *Blood.* 2013; **122**: Abstract 4620.
 30. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolaños-Meade J, et al. Absence of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder after Allogeneic Blood or Marrow Transplantation Using Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013; **19**: 1514–1517.
 31. Yoshihara S, Taniguchi K, Ogawa H, Saji H. The role of HLA antibodies in allogeneic SCT: is the “type-and-screen” strategy necessary not only for blood type but also for HLA? *Bone Marrow Transplant.* 2012; **47**: 1499–1506.
 32. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 2010; **116**: 2839–2846.
 33. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; **47**: 508–515.
 34. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014; **49**: 999–1008.
 35. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; **16**: 482–489.
 36. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, et al. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; **16**: 533–542.
 37. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J. Clin. Oncol.* 2005; **23**: 3447–3454.
 38. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplant.* 2014. [Epub ahead of print]
 39. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; **20**: 314–318.
 40. Tischer J, Engel N, Fritsch S, et al. Second haematopoietic SCT using HLA-haploidentical donors in patients with relapse of acute leukaemia after a first allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; **49**: 895–901.
 41. Kasamon YL, Prince G, Bolaños-Meade J, et al. Encouraging Outcomes In Older Patients (Pts) Following Nonmyeloablative (NMA) Haploidentical Blood or Marrow Transplantation (haploBMT) With High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide (PT/Cy). *Blood.* 2013; **122**: Abstract 158.
 42. Sawada A, Shimizu M, Isaka K, et al. Feasibility of HLA-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-Transplantation Cyclophosphamide for Advanced Pediatric Malignancies. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014. [Epub ahead of print]
 43. Brodsky RA, Luznik L, Bolaños-Meade J, et al. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2008; **42**: 523–527.
 44. Dezern AE, Luznik L, Fuchs EJ, Jones RJ, Brodsky RA. Post-transplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2011; **46**: 1012–1013.
 45. Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; **20**: 1711–1716.
 46. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood.* 2012; **120**: 4285–4291.
 47. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood.* 2010; **115**: 3224–3230.
 48. Kanakry CG, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide as single-agent GVHD prophylaxis after myeloablative conditioning and HLA-matched allografting for acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2014. [Epub ahead of print]
 49. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic

- neic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J. Clin. Oncol.* 2014; **32**: 3497–3505.
50. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, et al. Calcineurin Inhibitor-Free Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Brief-Course Sirolimus Following Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; **20**: 1828–1834.
51. Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014; **123**: 3664–3671.
52. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, et al. Nonmyeloablative HLA-Haploidentical (NMA Haplo) BMT with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide (PTCy) Is Associated with Similar Outcomes to Matched BMT When Stratified By Disease Risk Index (DRI). *Blood.* 2014; **124**: Abstract 680.
53. O'Donnell P, Raj K, Pagliuca A. High fever occurring 4–5 days post-transplant of haploidentical bone marrow or peripheral blood stem cells following reduced intensity conditioning associated with the use of post-transplant cyclophosphamide as prophylaxis of graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014. [Epub ahead of print]
54. Colvin GA, Berz D, Ramanathan M, et al. Nonengraftment haploidentical cellular immunotherapy for refractory malignancies: tumor responses without chimerism. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; **15**: 421–431.

HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide —current trends and issues—

Junichi Sugita, MD, PhD, Kanaya-Kosugi Mizuha, MD, Takanori Teshima, MD, PhD

Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Recent studies demonstrated that donor engraftment was achieved without severe graft-versus-host disease (GVHD) after posttransplant cyclophosphamide (PTCy) based human leukocyte antigen (HLA)-haploidentical bone marrow transplantation (PTCy-haploBMT). It has been suggested that PTCy selectively deplete proliferating alloreactive T cells, while preserving regulatory T cells. Although GVHD and non-relapse mortality appears to be low, relapse remains a major problem after PTCy-haploBMT.

Recently, PTCy is increasingly used in the setting of peripheral blood stem cell transplantation or myeloablative stem cell transplantation in order to reduce rejection and disease relapse. Furthermore, this strategy can be applied to patients with nonmalignant disorders. This strategy also represents a promising platform to establish calcineurin-inhibitor free GVHD prophylaxis in HLA-identical stem cell transplantation. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 4(1) : 9-22, 2015.)