高リスク疾患に対する、少量 ATG とステロイドを用いた未処理 HLA 半合致造血細胞移植

池亀和博

兵庫医科大学病院血液内科

HLA 半合致移植（2 本ある HLA ハプロタイプのうち、1 本を共有する血縁ドナーからの移植）はドナープールを拡大し、国内外に普及しつつある。我々は 1998 年から HLA 半合致移植を開始し、700 例以上を経験している。そのコンセプトは、活性化 T リンパ球を殺すのではなくこれを制御することであり、このために少量 ATG とステロイドを用いる。現在、フルダラビン/シタラビン/シクロホスファミド/ATG/と TBI 8 Gy を用いた骨髄破壊的レジメンと、フルダラビン/シタラビン/メルファラン/ATG/と TBI 3 Gy を用いた減量強度レジメンを用意している。GVHD 予防はメチルプレドニゾロンとタクロリムスである。本総説では、我々の HLA 半合致移植の成績を紹介すると同時に、抗 HLA 抗体、HHV6 再活性化、HLA ホモからの移植、HLA-LOH と両 HLA ハプロタイプ不適合ドナーからの移植といった話題も概説したい。（日本造血細胞移植学会誌 9(4): 100-109, 2020.）

緒言

HLA 半合致造血細胞移植とは、2 本ある HLA ハプロタイプのうち 1 本を共有し、もう 1 本が異なる HLA ハプロタイプをもつ血縁ドナーからの移植を指す。これによりドナープールは格段に広がり迅速な移植が可能となるため、近年国内外で急速に普及しつつある。HLA 不適合のバリアを克服するため、ペルージャ大学から発表された CD34 陽性細胞ポジティブセレクション¹、ジョンズ・ホプキンス大学から欧米、日本に広まった移植後シクロホスファミド (PTCY)²⁻⁴、中国⁵・韓国⁶を中心とした大量抗胸腺細胞グロブリン (antithymoglobulin, ATG)、神田らが進めているアテムツズマブ⁷といったレジメンの工夫がなされている。我々は 1998 年から HLA 半合致移植を開始し、現在までに 700 例を超える移植例を経験している⁸⁻¹⁰。我々の目的は当初のドナープール拡大から一步進めて、不適合 HLA に起因する強力な graft-versus-leukemia (GVL) 効果を利用することであり、これによって非寛解あるいは移植後再発といったハイリスク疾患に対する治療手段になるのではないかと期待して研究を続けている。本総説では我々の HLA 半合致移植の方法（少量 ATG とステロイドを用いた HLA 半合致移植）について紹介するとともに、HLA 半合

致移植にまつわるいくつかのトピックスについても論じたいと思う。なお統計解析はすべて EZR を用いて行った¹¹。

ステロイドを用いた HLA 半合致移植のコンセプト

Graft-versus-host disease (GVHD) 予防にステロイドを用いるアイデアは、もともと非血縁者間移植において GVHD 予防にステロイドを加えたところ、急性 GVHD がほとんどみられなくなったという経験に端を発している¹²。このときは慢性 GVHD が抑制できなかったことや合併症の増加により、それ以上の進展をみなかった。しかしこの手段が後に我々の HLA 半合致移植を特徴づけるものとなった。以下に我々が考えている作業仮説を述べる。

まず日本が誇る GVHD/GVL の研究成果として、1) GVHD には T 細胞の抗原認識を介した直接的な攻撃がなくとも、局所のサイトカインだけで GVHD 標的臓器は障害される¹³、2) GVL は T 細胞によるアロ抗原認識を必要とする¹⁴ことが鮮やかに証明されている。GVHD にどのようなサイトカインやケモカインが関与しているかは、種々のサイトカインのノックアウトマウスや抗体を用いた系において GVHD が起こるかどうかをみればよい。実際、様々なサイトカイン/ケモカインを発現させないようにすると

Submitted June 30, 2020; Accepted July 31, 2020; Published online, October 15, 2020. (Handling Editor: Tetsuya Nishida, Nagoya University Hospital)

Key words: HLA, haploidentical, transplantation, steroid, low-dose ATG

Correspondence: Kazuhiro Ikegame, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya City, Hyogo, 663-8501, Japan. E-mail: kame@hyo-med.ac.jp
dx.doi.org/10.7889/hct-20-006 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Role of cytokines and chemokines in GVHD and GVL effect

cytokine/chemokine	inhibition system	effect on GVHD	effect on GVL	reference
IL-12/23	Knock-out	+	—	Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1195-1204.
IL-22	Knock-out	+	—	Leukemia. 2013; 27: 1527-1537.
IL-21	Knock-out	+	—	Blood. 2011; 118: 446-455.
IL-1	Antibody	+	—	J Clin Invest. 1999; 104: 459-467.
IFN γ R	Knock-out	+	—	Blood. 2012; 120: 4093-4103.
CCR7	Antibody	+	—	Am J Transplant. 2019; 19: 1941-1954.
CCR1	Knock-out	+	—	Blood. 2007; 110: 3447-3455.
TNF- α	Knock-out	+	+	Blood. 2003; 101: 2440-2445.
lymphotoxin	Knock-out	+	+	Blood. 2010; 115: 122-132.
Notch	Knock-out	+	—	Eur J Pharmacol. 2019; 843: 226-232.
PAFR	Knock-out	+	—	J Leukoc Biol. 2012; 91: 629-639.

GVHD, graft-versus-host disease; GVL, graft-versus-leukemia.

GVHD は発症せず、一方多くの場合、同時に接種した腫瘍細胞に対する障害性は維持されることから、“Separation of GVHD and GVL in…”といった報告は枚挙にいとまがない (Table 1)。したがって通常の移植では、レシピエントの抗原提示細胞によって活性化し増殖したドナー T 細胞が GVHD 標的臓器を直接攻撃すると同時に、サイトカイン/ケモカインによっても GVHD が引き起こされる (Figure 1A)。先に述べた CD34 陽性細胞ポジティブセレクション、PTCY、大量 ATG といったレジメンでは、GVHD/GVL を担う高反応性の T 細胞を移植早期に殺してしまう (Figure 1B)。これによって安定して HLA 半合致移植を行うことが可能となり、世界中に普及することとなった。しかし一度殺してしまった高反応性 T 細胞を取り返すことはできないので、GVHD は制御できても十分な GVL 効果を期待しえず、原病の再発が問題となる¹⁵。我々のレジメンにおいても ATG を用いてドナー T 細胞数をトリミングしているのであるが、この ATG の量を可能な限り減量して現在の ATG 2.5-3 mg/kg に至っている。そのままでは GVHD が問題となるが、そこに先に述べた GVHD と GVL のサイトカイン/ケモカインへの依存度の違いを用いる。移植後のマネジメントにステロイドを用いることが忌避されることは承知しているが、これはカルシニューリン阻害剤をはじめとする免疫抑制剤が T 細胞活性化のフェーズを阻害しているというよりは、汎サイトカイン/ケモカイン阻害剤としてステロイドを用いている。これにより強い GVL 効果を維持できるのではないかと考えている (Figure 1C)。

少量 ATG とステロイドを用いた HLA 半合致移植のレジメン

当科で HLA 半合致移植を始めるにあたり、骨髄破壊的

なレジメンと reduced-intensity conditioning、いわゆるミニ移植のレジメンを作成した。当初の骨髄破壊的 HLA 半合致移植 (haplo-full) では前処置としてフルダラビン、シタラビン、シクロホスファミドと total body irradiation (TBI) 8 Gy を用い、GVHD 予防はタクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミコフェノレート・モフェチル、メソトレキセートの 4 剤を用いるものであった⁹。このレジメンはとても強力であったが、ひとたび graft-versus-host (GVH) 反応が起こるとなかなか制御しきれるものではなかった。このため少量の ATG を追加することで移植時のドナー T 細胞数を調整した。これにより移植の様相は一変し、GVHD 予防もタクロリムスとメチルプレドニゾロンの 2 剤に簡略化できた (Figure 2A)。一方ミニ移植においては、当時日本に入ってきたいくつかのレジメンのうち、我々はスラビン型のフルダラビン、ブスルファン、ATG を基本骨格とするレジメンを採用した。HLA 一致の血縁者間および非血縁者間移植でこの方法に慣れてから、これを HLA 半合致移植に応用していった。この HLA 半合致ミニ移植 (haplo-mini) のレジメンは、HLA 不適合による GVH 反応を十分抑制し、安全に移植を行うことが可能であった⁸。しかし抗腫瘍効果も限定的であり、我々が本来対象にしたかった非寛解や移植後再発といったハイリスク症例に対しては物足りないものであった。このため、HLA 半合致ミニ移植においては治療強度を高める方向に試行錯誤を続け、現在のレジメンに至っている (Figure 2B)。

当科における HLA 半合致移植の成績

1998 年から 2019 年の間に当科で施行した HLA 半合致移植、延べ 745 回の成績をまとめた (Table 2)。まず「HLA 半合致」の定義については、1) host-versus-graft (HVG) 方

Figure 1. Pathophysiology of GVHD and GVL. (A) Mechanism of GVHD and GVL under conventional transplantation. Donor T cells are activated by host antigen-presenting cells (APC). Chemokines and cytokines are produced in GVHD-targeted organs via preconditioning. The activated T cells migrate by the lead of chemokines. GVHD-targeted organs are damaged by not only the direct attack of the activated T cells but also the cytokines. (B) Haploidentical stem cell transplantations using CD34⁺ selection, post-transplant cyclophosphamide, and high-dose ATG eliminate the activated T cells which potentially induce GVHD and GVL (T cell-eliminating haplo). (C) Haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid (our regimen) maintains the activated T cells. Steroid reduces the production of chemokines and cytokines which mainly relate with GVHD.

(A) Myeloablative regimen (haplo-full)

(B) Reduced-intensity regimen (haplo-mini)

Figure 2. Regimens of haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid. (A) Myeloablative conditioning of haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid (haplo-full). (B) Reduced-intensity conditioning of haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid (haplo-mini).

Table 2. Patients' characteristics for haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid performed in 1998-2019

Number of patients		745
Age (y)		40 (14-70)
Disease	MDS/AML	365
	ALL	175
	ML	128
	others	77
Disease status	nonCR	86%
Donor	offspring	284
	sibling	249
	parent	114
	nephew/niece	19
	uncle/aunt	14
	cousin	64

MDS/AML consists of myelodysplastic syndrome and *de novo* acute myeloid leukemia. Because the importance of six antigens of HLA-A, B, and DR was historically emphasized in related SCT, 2 or 3 antigen mismatches in GVH direction was defined as HLA haploidentical transplantation. ATG, antithymocyte globulin; SCT, hematopoietic stem cell transplantation; GVH, graft-versus-host.

向の不適合は GVHD/GVL には関与しない〔natural killer (NK) 細胞の効果はここでは問わないことにする〕こと、2) GVH 方向に HLA1 抗原不適合の血縁者間移植は従来の HLA 適合移植の範疇で行われていること、3) HLA-C 座の血縁者間移植における意義は必ずしも明確ではなく、歴史的に欠損データが多いことなどを考慮し、HLA-A, B, DR の 6 抗原において GVH 方向に 2 または 3 抗原不適合のものを HLA 半合致移植と定義した。年齢中央値は 40 歳 (14-70 歳)、原病は骨髄異形成症候群を含めた急性骨髄性白血病 (MDS/AML) 365 例、急性リンパ性白血病 (ALL) 175 例、悪性リンパ腫 (ML) 128 例、その他 77 例であり、病期は 86% で非寛解の状態での移植であった。ドナーの内訳は子供が 284 例、同胞が 249 例と多く、次いで親からの移植が 114 例、叔父/叔母 19 例、甥/姪 14 例、いとこ 64 例となっていた。寛解期および非寛解期での移植における 10 年生存率は haplo-full でそれぞれ 57.3% および 32.9%, haplo-mini でそれぞれ 59.2% および 28.9% となっている (Figure 3A)。疾患別にみると MDS/AML と ALL は同等であり、ML は劣っていた (Figure 3B)。他の移植種では一般に ALL での成績が不良なのに対し、当科の HLA 半合致移植では良好な成績と自負しているが、フィラデルフィア染色体陽性 ALL における bcr/abl 阻害剤に代表されるように、移植後の予後というものはブリッジングや移植後維持療法に有効な薬剤があるかないかによって大きく変わっていくものと予想される。一方 ML では様々なモダリティが試された後、すべて無効になってから同種移植にまわってくることが多いため、移植成績には限界があると思われる。ド

ナーの血縁関係では、1 親等の親子間、2 親等の同胞、3 親等の叔父・叔母・甥・姪、4 親等のいとこぐらゐまでが血縁ドナー候補となりえるが、それらの中で差はみられない (Figure 3C)。また HLA 適合度についても差はないので (homo-to-hetero については後述)、ドナー選択に思い悩むよりは家族内での社会的関係性を優先するのがよいと考えている。いずれにしても臍帯血移植まで含めれば、ドナーによる移植回数の制限はほとんどなくなってくる。では 1 人の患者で同種移植は何回施行できるのであろうか。移植回数別に生存率をみると、3 回目移植までは同等で 4 回目移植以降の予後は不良であった (Figure 3D)。ただし複数回移植の生存解析においては再移植時点で打ち切りをしているので、前の移植の生存率を過大評価してしまう可能性があることには注意が必要である。生存を従属変数とした多変量解析では、患者年齢、疾患、寛解/非寛解、移植回数、GVH 方向の HLA 不適合抗原数、HVG 方向の HLA 不適合抗原数を共変数として Cox 比例ハザードモデル (*P* 値ステップワイズ)を行ったところ、患者年齢、疾患 (ML)、寛解/非寛解、移植回数が有意な要因であった。

抗 HLA 抗体による拒絶

HLA 不適合移植においては患者が抗 HLA 抗体を有する場合、これによってドナー幹細胞が拒絶される可能性がある。特に移植細胞数が少ない臍帯血移植においては、抗 HLA 抗体がドナーの不適合 HLA を認識する場合 (donor-specific antibody, DSA)、生着率が低下することが報告されている¹⁶。では移植細胞数がおよそ 10 倍多い HLA 半合致移植でも抗 HLA 抗体は生着に影響するであろうか。この疑問に対して北京大学¹⁷、MD アンダーソンがんセンター¹⁸、および我々¹⁹の検討では、いずれも DSA の存在によって生着率が 60% 程度に低下することが明らかとなった。当科では DSA の力価が mean fluorescence intensity (MFI) $\geq 5,000$ のときに拒絶のリスクがあると考えており、DSA 低減処置を考慮するようにしている。DSA 低減処置として MD アンダーソンがんセンターではボルテゾミブ、血漿交換、免疫グロブリン大量療法、リツキシマブ、パッフィーコート輸注 (白血球による DSA 吸着) を組み合わせるといった強力なレジメンが提唱されている²⁰。本邦においては保険適用の制限もあってすべてを踏襲することは難しいが、当科では可能な限りリツキシマブ、免疫グロブリン大量療法、および DSA 対応抗原を有する血小板輸血 (DSA-PC) を行っている。血縁 HLA 半合致移植を行う場合は広汎に HLA ファミリースタディを行っているので、DSA-PC の調達についてはその HLA をもつ移植ドナー以外の人から血小板 20 単位を院内で採取している。DSA-PC は

Figure 3. Overall survival (OS) in haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid. (A) OS in haplo-full for CR state (black), haplo-full for nonCR state (red), haplo-mini for CR state (green), and haplo-mini for nonCR state (blue). (B) OS of haplo-full+haplo-mini for ALL (black), MDS/AML (red), ML (green), and others (blue). (C) OS of haplo-full+haplo-mini from parent (blue), sibling (light blue), offspring (green), nephew/niece (red), uncle/aunt (pink), and cousin (black). (D) OS of haplo-full+haplo-mini performed as first (SCT1: black), second (SCT2: red), third (SCT3: green), fourth (SCT4: blue), and fifth stem cell transplantation (SCT5: light blue). CR, complete remission.

移植当日に輸血し、数時間あけて幹細胞を輸注している (Figure 4)。正確には HLA 抗体とは、複数の HLA が共有するエピトープに対する抗体である。我々の経験した 1 例では、DSA 対応抗原である HLA-B*40:02 をもつ血小板で DSA を吸収したが、同時にそのエピトープ (163EW) をもつすべての抗 HLA 抗体が低下していた²¹。また山下らは HLA-A, B, C に対する DSA をもった患者に対して DSA-PC で吸収を試みたところ、HLA-A と B に対する抗体価は低下したのに対し、HLA-C に対する DSA の抗体価はほとんど低下しなかった例を提示し、これは血小板における HLA-C の発現が少ないことによると報告した²²。それにも拘わらずこの症例は無事生着を得ており、抗 HLA-C 抗体の生着への影響は定かではない。これらはいずれも 1 例からの考察であって普遍化して論じることには限界があり、今後の経験の集積が求められる。DSA の臨床的意義のある閾値に

ついては、現在 TRUMP データを用いた解析が進められており、近々発表されるはずである。

ステロイドを用いる HLA 半合致移植における human herpes virus 6 (HHV6) 再活性化

臍帯血移植では HHV6 の再活性化に伴う HHV6 脳炎が問題となる²³。HLA 不適合やステロイドの使用は HHV6 再活性化のリスクとして挙げられる²⁴。PTCY による HLA 半合致移植における HHV6 再活性化率は 35-78% と報告されており²⁵、これにステロイドも加わった我々のレジメンではさらに高頻度に HHV6 が再活性化してくることが危惧される。しかし予想に反して当科の HLA 半合致移植における HHV6 の再活性化率は 7.1% であり²⁵、HHV6 脳炎をみることはほとんどない。その理由として HHV6 再活性化には

Figure 4. Depletion of DSA using platelet transfusion bearing DSA-targeted HLA (DSA-PC). (A) Kinetics of HLA antibodies every hour during and after DSA-PC. (B) Comparison of titers of HLA antibodies targeting 163EW epitope-containing HLAs [163EW (+) HLA] and 163EW epitope-non-containing HLAs [163EW (-) HLA]. DSA, donor-specific antibody.

IL-6などのサイトカインが重要であり、GVHD予防として用いているステロイドがこれを抑えているためではないかと推察している。

homo-to-hetero と hetero-to-hetero について

HLA 半合致移植は1本の HLA ハプロタイプを共有し、もう1本が異なるため、一般にはGVH, HVG 双方向に不適合が生じる (hetero-to-hetero)。しかし候補となるドナーがたまたま HLA ホモ (2本の HLA ハプロタイプが同じ) である場合がある。このドナーからの移植はGVH方向にのみ HLA 不適合をもつことになる (homo-to-hetero)。もし両方のドナー候補も選べる場合、どちらをドナーにするべきであろうか。我々はこの問いに対してマウスモデルで検証を行い、hetero-to-heteroの方が生存率が高いことを報告した²⁶。この命題がヒトでも成り立つのかどうか、現在TRUMPデータを用いて解析を進めている。

HLA-LOH から「両方の HLA ハプロタイプが異なるドナーからの移植」へ

HLA 半合致移植における再発機序として有名なものに HLA loss of heterozygosity (HLA-LOH) がある²⁷。すなわち、白血病細胞は標的となる非共有側の HLA の発現を落とすことによって、GVL 効果から逃れて再発するというストーリーである。もしランダムに白血病細胞がどちらか一方の HLA ハプロタイプを落とすのであれば、共有 HLA と非共有 HLA とが半々の割合で落ちているはずであるが、再発白血病細胞を調べるとまず間違いなく非共有の HLA を落としている。このことは HLA 半合致移植において、確かに不適合 HLA を標的とした免疫選択圧が働いていることを示している。PTCY の HLA 半合致移植を行っているジョンズ・ホプキンス大学のグループは、HLA 半合致移植後の再発に対して、再度 HLA 半合致ドナーから移植を行うときには、標的となる HLA ハプロタイプを変えた方が移植成績がよいことを報告している²⁸。もちろん HLA-LOH がすべての HLA 半合致移植後再発を説明するものではない。HLA-LOH の証明はもっぱらフローサイトメト

Figure 5. Outcomes in 2-HLA-haplotype-mismatched stem cell transplantation. (A) Cumulative incidence of neutrophils $>0.5 \times 10^9/L$ (solid) and full donor chimerism (100%) in the CD3⁺ fraction and/or mononuclear cell fraction and/or bulk of peripheral blood (broken) are shown. One patient who died of sepsis on day 6 was treated as a competing risk in neutrophil engraftment. (B) Cumulative incidences of acute GVHD grade III-IV (solid) and non-GVHD death (broken) are shown. Non-GVHD death was defined as death before any GVHD sign, which was treated as competing risk. (C) Overall survival (OS) rate according to HSCT times (solid: second to third HSCT, broken: fourth to sixth HSCT) are shown. P-values were calculated using the log-rank test. (D) Cumulative incidences of relapse (broken) and NRM (solid) are shown. NRM, non-relapse mortality.

リーが用いられるが、利用可能な HLA に対する抗体試薬に制限があることから、その頻度を明示することは難しい。ともあれ「HLA 半合致」とするから標的 HLA を落とすというのならば、両方の HLA ハプロタイプとも異なるドナーから移植をしてはどうであろうか。HLA-LOH の機序としては uniparental disomy (一方のハプロタイプが消失し、もう 1 本がコピーされて 2 本になる) が知られている²⁹。この考えに従えば、一方の HLA は落とせても両方の HLA を落とすことはできないはずである。そもそも HLA 不適合の限界は半分 (HLA 半合致) なのであろうか。このような構想から、「移植後再発・拒絶に対する、両方の HLA ハプロタイプが異なるドナーからの移植」の前向き臨床試験を行った³⁰。30 例の経験ではあるが、生着前死亡の 1 例を除き全例で速やかな好中球生着を得た。完全ドナーキメリズムは早い例では day 3 から認められた (Figure 5A)。こ

の早い完全キメリズム成立は HLA 半合致移植でも観察されることであり、HLA 不適合があると混合キメラの状態を安定して維持することが困難なのではないかと推察している。Grade III-IV の急性 GVHD の発症率は 16.7% であり (Figure 5B), 1 年生存率は全例で 30.1% であったが、2 回目および 3 回目移植としてこの移植を行ったものと比較して 4 回目移植以降の成績は不良であった (Figure 5C)。再発率および非再発死亡率はそれぞれ 36.5% と 45.4% であった (Figure 5D)。多変量解析を行ったところ、生存に最も影響を与える要因は前移植での寛解持続時間であった。これらは移植後再発に対する HLA 半合致移植と同程度の成績であり、少なくとも HLA が半分以上異なっても生着および GVHD については克服可能だと思われる。HLA 半合致移植と最も異なる点は、ドナーと患者が共有しない HLA 座が存在することである。これは臍帯血移植でも経験され

る（例えば HLA-A 座が2つとも異なる）ことであり、その場合の免疫再構築がどのようになっているのかを解析していきたいと考えている。

おわりに

かつて imatinib が登場したときに、もはや同種造血幹細胞移植を専門にしても飯が食えないのではないかと心配したが杞憂に終わった。確かに慢性骨髄性白血病の慢性期に移植を行うことはなくなったが、それを除いても同種移植でしか救えない症例は後を絶たなかった。では新規抗体医薬や分子標的薬、キメラ抗原レセプター遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T) といった細胞療法が登場してくると、同種移植はなくなるであろうか。確かに第 1 寛解期で移植を行うことは将来なくなっていくのかもしれない。しかし、これらの洗練された治療に抵抗性の症例が同種移植にまわってくることになる。移植医はこれらの最強の相手に対して最後の砦となるべく、強力な抗腫瘍効果をもつ武器を開発していく必要があると感じている。また、免疫学的な効果は明らかに標的/エフェクター比 (target-effector ratio) に依存している。たとえ単剤では治癒を導くことが困難であっても、移植と組み合わせることで移植後に GVL がかかりやすい範囲に腫瘍量を抑えることができれば、移植成績を向上させることができるのではないかと期待している。

謝辞

この移植に関わったすべての先生方、看護スタッフやメディカルの方々、そして何より、共に戦う機会を与えてくださった患者およびご家族の方々に感謝申し上げます。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

研究資金等の開示

本論文は下記の研究資金の一部を用いて行われた。
平成 30 年度基盤研究 (C) 一般 18K08376
平成 29 年度日本血液学会研究助成 17277

文献

1. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998; **339**: 1186–1193.
2. 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.
3. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; **14**: 641–650.
4. 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*. 2019; **54**: 432–441.
5. Ji SQ, Chen HR, Wang HX, et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **30**: 861–866.
6. Lee KH, Lee JH, Lee JH, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2011; **118**: 2609–2617.
7. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005; **79**: 1351–1357.
8. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; **12**: 1073–1084.
9. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Exp Hematol*. 2008; **36**: 1–8.
10. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, et al. Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; **21**: 1495–1505.
11. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; **48**: 452–458.
12. Ogawa H, Soma T, Hosen N, et al. Combination of tacrolimus, methotrexate, and methylprednisolone prevents acute but not chronic graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2002; **74**: 236–243.
13. Teshima T, Ordehmann R, Reddy P, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med*. 2002; **8**: 575–581.
14. Reddy P, Maeda Y, Liu C, et al. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *Nat Med*. 2005; **11**: 1244–1249.
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. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*. 2010; **116**: 2839–2846.
 17. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015; **8**: 84.
 18. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; **21**: 1392–1398.
 19. 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.
 20. Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Adv Hematol*. 2016; **2016**: 4025073.
 21. Yamashita T, Ikegame K, Kojima H, et al. Effective desensitization of donor-specific HLA antibodies using platelet transfusion bearing targeted HLA in a case of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; **52**: 794–796.
 22. Yamashita T, Ikegame K, Ito F, et al. Effect of low platelet HLA-C expression on donor-specific antibody depletion following platelet transfusion from a corresponding HLA donor. *Bone Marrow Transplant*. 2019; **54**: 1713–1716.
 23. Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Haematol*. 2004; **124**: 421–432.
 24. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis*. 2006; **193**: 68–79.
 25. Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Low incidence of HHV-6 reactivation in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with corticosteroid as graft-vs-host disease prophylaxis compared with cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2019; **21**: e13073.
 26. Satake A, Inoue T, Kubo S, et al. Separation of antileukemic effects from graft-versus-host disease in MHC-haploidentical murine bone marrow transplantation: participation of host immune cells. *Int J Hematol*. 2010; **91**: 485–497.
 27. Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 478–488.
 28. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; **23**: 1887–1894.
 29. Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, et al. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010; **115**: 3158–3161.
 30. Ikegame K, Kaida K, Fukunaga K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a 2-HLA-haplotype-mismatched family donor for posttransplant relapse: a prospective phase I/II study. *Bone Marrow Transplant*. 2020.

Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using low-dose ATG and steroid for high-risk diseases

Kazuhiro Ikegame

Department of Medicine, Hyogo College of Medicine Hospital

Abstract

Haploidentical stem cell transplantation, a transplantation from a family donor who shares one of two HLA haplotypes with a patient, has widened the donor pool, and prevailed all over the world. We started haploidentical transplantation on 1998, and have experienced more than 700 cases. The concept of our regimen is not to eliminate the activated T cells but to control them using low-dose antithymocyte globulin (ATG) and steroid. We have two haploidentical regimens, myeloablative one and reduced-intensity (RIC) one consisting of FLU/CA/CY/ATG 3 mg/kg/TBI 8 Gy, and FLU/CA/MEL/ATG 2.5 mg/kg/TBI 3 Gy as a preconditioning regimen, respectively. GVHD prophylaxis consists of methylprednisolone and tacrolimus. In this review, I would like to show the outcome of our haploidentical transplantation using low-dose ATG and steroid. I also demonstrate our attempts for topics concerning haploidentical transplantation such as HLA antibodies, HHV6 reactivation, homo-to-hetero transplantation, HLA loss of heterozygosity (HLA-LOH), and 2-HLA-haplotype-mismatched transplantation. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 9(4): 100–109, 2020.)