

急性白血病における HLA 半合致移植と臍帯血移植の比較

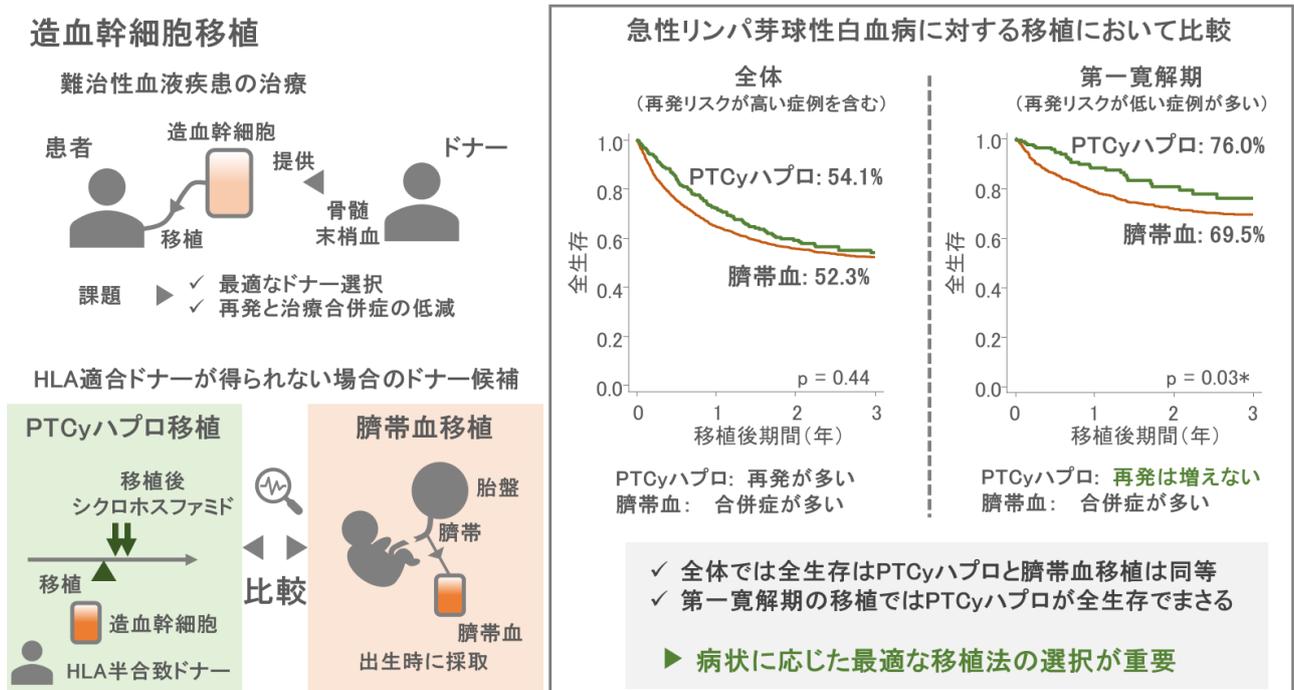
— 症例に応じた最適な造血幹細胞移植を目指して —

概要

同種造血幹細胞移植の成功率を高めるために、従来は患者とヒト白血球抗原（HLA）の適合したドナーが理想的とされてきましたが、HLA 適合ドナーを得られない症例も多く、代替ドナーを用いた移植法が開発されてきました。そのなかで、臍帯血移植に加えて近年移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植（PTCy ハプロ移植）が広く行われるようになってきました。しかし両者のどちらが優れているかは不明でした。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センターの城友泰助教、新井康之助助教（病院講師、副センター長）、熱田由子 日本造血細胞移植データセンター長（愛知医科大学教授）らの研究グループは、日本全国で実施された造血幹細胞移植の一元管理プログラム（TRUMP）に登録された急性リンパ芽球性白血病（ALL）1999 症例のデータを用いて、PTCy ハプロ移植と臍帯血移植の成績を比較しました。その結果、ALL 全体においては PTCy ハプロ移植では臍帯血移植よりも移植後合併症による死亡が少ないものの、移植後の白血病再発が多く、結果として全生存は同等でした。一方で第一寛解期での移植に限定すると、PTCy ハプロ移植でも再発のリスクは少なく、かつ移植後合併症が臍帯血移植よりも少なく、全生存が高い結果でした。また PTCy ハプロ移植では、移植する幹細胞の数が多いと移植成績が良いことが分かりました。病状に応じて最適なドナーと移植法を選択することで、ALL に対する移植の成績向上につながる可能性があります。

本成果は、2024 年 2 月 29 日に、国際学術誌「*British Journal of Haematology*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

同種造血幹細胞移植 (HSCT) ^{※1} は、白血病などの血液疾患の患者さんに治癒をもたらす得る治療法ですが、移植後再発や治療に関連した合併症が課題です。移植成功率を高めるために、ヒト白血球抗原 (HLA) ^{※2} が適合したドナーを見つけることが理想的だとされてきましたが、HLA は多様性に富むため、血縁者や骨髄バンク登録者の中から HLA の適合したドナーをタイムリーに見つけることができない症例が多く存在します。本邦では、HLA 適合度が低くても移植を行うことができる代替として臍帯血移植^{※3} が良好な成績を収めてきました。また、近年、移植後にシクロホスファミド投与することで HLA が半分しか一致していない (HLA 半合致) の血縁ドナーからの移植 (移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植; PTCy ハプロ移植) ^{※4} の有効性が示され、拡大しています。しかし、臍帯血移植と PTCy ハプロ移植では、移植後の再発や合併症のリスク、生存に関していずれを選択するのがより良い治療成績につながるかの知見は十分ではありません。また移植後の再発や合併症リスクは疾患毎に異なることから、疾患毎に治療成績の違いを評価する必要があります。

2. 研究手法・成果

我々は、日本全国の HSCT 実施施設から一元管理プログラム (TRUMP) に登録された急性リンパ芽球性白血病 (ALL) ^{※5} に対して PTCy ハプロ移植もしくは臍帯血移植を受けた成人患者さん 1,999 人 (PTCy ハプロ移植 330 例、臍帯血移植 1669 例) のデータを用いて、両者の予後を比較しました。

全体では、PTCy ハプロ移植は臍帯血移植と比べて、治療合併症による死亡が少ないものの、再発が多く、結果として全生存 (OS) には差が無い結果でした (移植後 3 年の時点で 54.1% vs. 52.3%、 $p = 0.44$)。移植が必要な ALL の患者さんで HLA 適合ドナーが得られない場合には、臍帯血移植と PTCy ハプロ移植はいずれも有用な可能性が示唆されました。

様々な患者背景毎に PTCy ハプロ移植と臍帯血移植を比較すると、ALL の経過で第一寛解期^{※6} に移植を実施した場合においては、PTCy ハプロ移植でも再発が増加せず、治療合併症による死亡も臍帯血移植より少なく、OS が良好な結果でした (移植後 3 年の時点で 76.0% vs. 69.5%、 $p = 0.03$)。また PTCy ハプロ移植では、移植する幹細胞数が多い方が、良好な予後と関連していることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、HLA 適合ドナーがタイムリーに得られない成人 ALL 患者さんにおいて、PTCy ハプロ移植、臍帯血移植ともに有用な移植法であることが示唆されました。また ALL の第一寛解期に移植する場合には、PTCy ハプロ移植を選択する方が治療合併症による死亡が少ない効果が、再発の懸念を上回り、より良い予後につながる可能性があります。また PTCy ハプロ移植の場合には、ドナーから採取する幹細胞数を十分に確保することの重要性も示唆されました。私たちのグループは、急性骨髄性白血病についても PTCy ハプロ移植の検討を行い 2024 年 2 月に予後に関わる因子について報告しました (Shibata S, Arai Y, et al. Cytotherapy. 2024, in press)。これらの知見を積み重ねることで、さまざまな疾患や背景を有する患者さんについて、最適な移植法を選択できるようになると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院 血液内科、検査部・細胞療法センターが、日本造血細胞移植データセンター、日本造血・免疫細胞療法学会、日本全国の HSCT 実施機関との共同研究として、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」より資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **同種造血幹細胞移植 (HSCT)** : 大量の抗がん剤投与や全身放射線照射による前処置後に、ドナーの造血幹細胞 (骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血) を移植する治療で、難治性の造血器疾患の治療目的に実施されています。前処置による抗腫瘍効果に加えて、ドナーの細胞が腫瘍細胞を攻撃する免疫療法としての効果 (GVL 効果) も期待されますが、一方で急性移植片対宿主病や感染症などの治療合併症が多いことが課題です。

※2 **ヒト白血球抗原型 (HLA)** : ヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) を指し、この分子を介して抗原提示が行われて免疫応答が誘導されます。HLA 分子は個体間で非常に多様性に富んでおり、臓器移植や HSCT において HLA が一致しないと非自己と見做され、拒絶反応や移植片対宿主病の原因となります。

※3 **臍帯血移植** : 出産の際に臍帯から採取した臍帯血に含まれる造血幹細胞を用いて行われる移植手法です。患者との HLA の一致度が低くても移植を行えるため、移植ドナーの選択肢が広がります。また臍帯血は新生児出生の際に副次的に得られるので、ドナーへの負担が無いというメリットがあります。

※4 **移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植** : HLA が部分的にしか一致していないドナーから採取した骨髄や末梢血造血幹細胞を用いる移植で、移植後にシクロホスファミドとよばれる免疫抑制剤を投与することで、移植片対宿主病を抑制します。親子や兄弟姉妹からドナーを見つけられる選択肢が広がります。

※5 **急性リンパ芽球性白血病 (ALL)** : 白血球の一種であるリンパ球になる前の細胞ががん化して白血病細胞となって増殖する疾患です。病態の研究が進み、標的薬剤が多く開発されていますが、疾患治療に HSCT が必要な症例が多く存在します。一部の症例では HSCT 後にも再発がみられることも課題です。

※6 **第一寛解期** : ALL などの造血器腫瘍の治療過程において、初めて白血病細胞が検査で検出されなくなり、正常な造血機能が回復した状況で、治療の成功を示唆します。通常は、続けて地固め治療を行うことで長期寛解・治療を目指します。地固め治療には、疾患の状況に応じて、化学療法や HSCT が実施されます。

<研究者のコメント>

臍帯血移植に加えて PTCy ハプロ移植が開発されたことで、HLA 適合ドナーが得られない患者さんにも同種造血幹細胞移植を実施できるようになってきましたが、ALL について、いずれの移植がより良いかは明らかではありませんでした。今回、成人 ALL について両者を比較し、臍帯血移植では治療合併症が多いことが、PTCy ハプロ移植では再発が多いことが、それぞれ問題として明らかになりました。今回得られた知見は、各患者さんが有する疾患の性質や患者の病状を考慮して移植ドナーと移植法を選択することの重要性が示唆され、移植ソース選択の最適化と移植後予後改善に寄与するものと期待しております。(城友泰、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル: First complete remission favors haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide over cord blood transplantation in acute lymphoblastic leukemia.
(急性リンパ芽球性白血病の第一寛解期では、PTCy ハプロ移植が臍帯血移植より予後でまさる)

著者：城友泰^{1,2}，上田智朗³，赤星佑⁴，近藤忠一¹，内田直之⁵，田中正嗣⁶，中前博久⁷，土岐典子⁸，太田秀一⁹，澤正史¹⁰，大東寛幸¹¹，丸山ゆみ子¹²，高山信之¹³，西田徹也¹⁴，平本展大¹⁵，片山雄太¹⁶，神田善伸¹⁷，一戸辰夫¹⁸，熱田由子^{19,20}，新井康之^{1,2}

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法センター

³ 大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

⁴ 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

⁵ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科

⁶ 神奈川県立がんセンター 血液・腫瘍内科

⁷ 大阪公立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科

⁸ がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科

⁹ 札幌北楡病院 血液内科

¹⁰ 安城更生病院 血液・腫瘍内科

¹¹ 北海道大学病院 血液内科

¹² 筑波大学附属病院 血液内科

¹³ 杏林大学医学部附属病院 血液内科

¹⁴ 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科

¹⁵ 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科

¹⁶ 日本赤十字社広島赤十字・原爆病院 血液内科

¹⁷ 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

¹⁸ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科

¹⁹ 日本造血細胞移植データセンター

²⁰ 愛知医科大学 造血細胞移植・細胞治療情報管理学

掲載誌：*British Journal of Haematology*

DOI：10.1111/bjh.19372

URL：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.19372>