

## 造血幹細胞移植後のガンマグロブリン予防投与 (0.1g/kg/週) の有効性の検討： 単一施設での後方視的解析

高松 博幸 材木 義隆 丸山 裕之 細川 晃平 齊藤 千鶴  
清木 ゆう 大畑 欣也 望月果奈子 小谷 岳春 近藤 恭夫  
山崎 宏人 高見 昭良 中尾 眞二

骨髄移植後の静注ガンマグロブリン (IVIG) は感染・急性移植片対宿主病 (GVHD) 予防に用いられてきたが、最近の報告ではその効果は否定的とされている。今回、IVIG 予防投与の有用性を明らかにするため自験例を後方視的に解析した。対象：2007年から2011年に移植を受けた HLA 遺伝子型 (A, B, HLA-DRB1) 適合もしくは1座不適合症例のうち、17.5g/月以上 IVIG 投与を受けた造血器腫瘍 20例 (骨髄系 6, リンパ系 14例) と IVIG 非投与 21例 (骨髄系 12, リンパ系 8, 骨髄系・リンパ系混合 1例) を対象とした。IVIG 投与群と非投与群との間で、移植前処置強度 (骨髄破壊的/骨髄非破壊的 10/10 対 13/8), GVHD 予防 (CsA/TAC 17/3 対 18/3) などの背景に差はなかった。結果：IVIG 投与群における Grade II~IV の急性 GVHD 発症率 (20%) は IVIG 非投与群 (57%) に比べて有意に低かった ( $P=0.025$ )。両群間で肝静脈閉塞症・感染症の発症率、移植関連死亡率、全生存率には有意差を認めなかった。結論：IVIG 予防投与は急性 GVHD を低下させる可能性がある。

キーワード：ガンマグロブリン予防投与、造血幹細胞移植、急性移植片対宿主病、移植後感染症、肝静脈閉塞症

### 緒 言

骨髄移植での感染症や急性 GVHD に対する IVIG 予防投与の有効性を Sullivan らが報告<sup>1)</sup>して以来、造血幹細胞移植において IVIG は用いられてきた。最近、骨髄移植における感染症や急性 GVHD に対する IVIG 予防投与についてのメタ解析が報告された<sup>2)</sup>。30 件の臨床試験、計 4,223 名の同種骨髄移植患者を含むこの解析では、IVIG 投与群は非投与のコントロール群と比較して、全死亡率、感染症発症率、サイトメガロウイルス (CMV) 感染率、移植片対宿主病 (GVHD) 発症率に有意差はなく、肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease : VOD) の発症リスクはむしろ IVIG 投与群で高かった。しかし、日本人患者を対象とした同様の大規模研究は実施されていない。IVIG 予防投与の有用性が否定されれば、高額な IVIG 製剤投与が不要となり、医療費削減につながる。そこで、IVIG 予防投与の有無が造血幹細胞移植成績に及ぼす影響を当科の症例を対象として後方視的に解析した。

### 対象と方法

対象患者は 2007 年 5 月から 2011 年 11 月までに当院にて同種造血幹細胞移植を行った 17 歳以上の 41 例 (Ta-

ble 1) とした。そのうち IVIG 投与群は造血幹細胞移植施行 day 7 から day 100 まで 2.5~5g/日の週 1 回投与 (IVIG 17.5g/月以上) を施行した 20 例とした。2007 年 5 月から 2008 年 10 月までに造血幹細胞移植を施行した 17 例に対しては全例に IVIG 予防投与を行ったが、IVIG 予防投与の有効性を否定的とするメタ解析が報告されたため<sup>2)</sup>、2009 年 2 月以降の IVIG 投与は主治医判断となった。IVIG 予防投与群 20 例の原疾患は急性リンパ性白血病 5 例、急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群 5 例、慢性骨髄性白血病 1 例、リンパ腫 7 例、多発性骨髄腫 2 例であった。HLA は 19 例が A, B, DRB1 のアリル 6/6 適合、1 例が 1 アリルのみの不適合であった。移植前処置は骨髄破壊的前処置 10 例、骨髄非破壊的前処置 10 例であった。IVIG 非投与群 21 例の原疾患は急性リンパ性白血病 4 例、急性混合性白血病 1 例、急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群 11 例、慢性骨髄性白血病 1 例、リンパ腫 4 例であった。HLA は 18 例が A, B, DRB1 のアリル 6/6 適合、3 例が 1 アリルのみの不適合であった。移植前処置は骨髄破壊的前処置 13 例、骨髄非破壊的前処置 8 例であった。

感染予防として移植前からシプロフロキサシン、アシクロビル、フルコナゾールを経口投与した。移植後

Table 1 Patient Characteristics

	IVIg (+) (n=20)	IVIg (-) (n=21)	P-value
Median age, years. (range)	50 (17-62)	47 (17-62)	0.58
Male/female, no.	13/7	12/9	0.75
Underlying malignancy, n (%)			0.28
Acute lymphoblastic leukemia	5 (25)	4 (19)	
Acute leukemia, mixed phenotype	0 (0)	1 (5)	
Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	5 (25)	11 (52)	
Chronic myelogenous leukemia	1 (5)	1 (5)	
Lymphoma	7 (35)	4 (19)	
Multiple myeloma	2 (10)	0 (0)	
Graft type, n (%)			0.22
Unrelated bone marrow	16 (80)	12 (57)	
Related bone marrow	2 (10)	7 (33)	
Related peripheral blood	2 (10)	2 (10)	
HLA allele matching			0.61
HLA matched	19 (95)	18 (86)	
HLA one allele mismatched	1 (5)	3 (14)	
Non-myeloablative conditioning	10 (50)	8 (38)	0.54
GVHD prophylaxis			1.00
CsA plus short MTX	17 (85)	18 (86)	
TAC plus short MTX	3 (15)	3 (14)	
IgG (mg/dl) pre-transplantation	957 ± 386*	1,017 ± 447*	0.65

IVIg, intravenous immunoglobulin; HLA, human leukocyte antigen; GVHD, graft-versus-host disease; CsA, cyclosporine; TAC, tacrolimus; MTX, methotrexate; \*, average ± standard deviation

day100前後までCMV抗原血症検査を週1~2回行った。統計学的解析には、連続変数についてはUnpaired t-test, カテゴリーデータについてはFisher's exact test, 生存率はKaplan-Meier (log-rank test) 法, 急性GVHDの累積発症率はGray検定を用いた。解析ソフトはGraph-Pad Prism (Version 5.02) とEZR (自治医科大学附属さいたま医療センター, Version 1.00) を用いた。P値0.05未満を有意と判定した。なお、本検討では厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に沿って、患者情報から抽出した匿名化されている情報を用いて後方視的に行った。

## 結 果

患者背景の比較では、IVIg投与群、非投与群間で年齢、性、疾患、移植片、HLA遺伝子型一致度、移植前処置、GVHD予防法に有意差を認めなかった((骨髄破壊的前処置/骨髄非破壊的前処置10/10対13/8), GVHD予防(シクロスポリン(CsA)/タクロリムス(TAC)17/3対18/3))。また、移植前の血清中IgGレベルもIVIg投与群(957 ± 386mg/dl)と非投与群(1,017 ± 447mg/dl)で有意差を認めなかった(Table 1)が、移植後day100の血清中IgGレベルはIVIg投与群(869 ± 267mg/dl)が非投与群(588 ± 125mg/dl)より有意に高かった(P=0.0017)。

移植後合併症の頻度を比較したところ、VODはIVIg非投与群で1例発症したのみであった。急性GVHDはIVIg投与群で7例(35%), IVIg非投与群で15

例(71%)に発症した(P=0.029)。Grade II~IVの急性GVHDだけに限っても、IVIg投与群の頻度(4例, 20%)はIVIg非投与群(12例, 57%)より有意に低かった(P=0.025)。また、急性GVHDの累積発症をGray検定によって解析したところ、Grade I~IVおよびGrade II~IVいずれの急性GVHDも、IVIg予防投与群で有意な累積発症率の低下を認めた(Fig. 1A, 1B)。また、移植後day100でのIgGレベルが800mg/dl未満の症例ではGrade II~IVのGVHDが9例(43%)で認められたのに対して、IVIgの投与によってIgGレベルが800mg/dl以上であった症例では、Grade II~IVのGVHDは認められず(P=0.029)、Grade IのGVHDが2例(22%)認められたのみであった。さらに、骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置に分けて解析した。骨髄破壊的前処置では、急性GVHDはIVIg投与群で1例(10%)、IVIg非投与群で10例(77%)に発症し(P=0.0028)、Grade II~IVの急性GVHDだけに限っても、IVIg投与群の頻度(1例, 10%)はIVIg非投与群(7例, 54%)より低い傾向があった(P=0.074)。一方、骨髄非破壊的前処置では、急性GVHDはIVIg投与群で6例(60%)、IVIg非投与群で5例(63%)に発症し(P=1.00)、Grade II~IVの急性GVHDでも、IVIg投与群の頻度(3例, 30%)はIVIg非投与群(5例, 63%)と有意差を認めなかった(P=0.34)。しかしながら、骨髄非破壊的前処置のIVIg投与群でGrade II~IVの急性GVHDが発症した症例での移植後day100のIgGレベルはすべて700mg/dl未満であり、IVIg

投与にもかかわらず IgG 濃度の十分な増加が認められなかった。慢性 GVHD は IVIG 投与群で 4 例 (全身型 4 例, 20%), IVIG 非投与群で 2 例 (限局型 1 例, 全身型 1 例, 10%) に発症し, 有意差を認めなかった ( $P =$

0.41)。移植後 100 日以内の移植関連死亡 (transplant-related mortality : TRM) は IVIG 投与群で 2 例 (10%), IVIG 非投与群で 3 例 (14%) と有意差を認めなかった ( $P = 1.00$ ) (Table 2)。

移植後の感染症については, ウイルス, 細菌, 真菌感染のいずれの発症率 (ウイルス 5 例 (25%) vs 9 例 (43%), 細菌 5 例 (25%) vs 4 例 (19%), 真菌 0% vs 0%) についても IVIG 投与の有無による有意差はみられなかった。CMV 抗原血症の発症率は IVIG 投与群で 10 例 (50%) に対して IVIG 非投与群で 17 例 (81%) であり, IVIG 投与群で低い傾向が認められた ( $P = 0.052$ ) (Table 3)。生存率についても両群間に有意差は認められなかった (Fig. 2)。

### 考 察

IVIG は, Sullivan ら<sup>1)</sup>によって感染症や GVHD に対する抑制効果が示されて以来, 移植後の支持療法の一つとしてしばしば用いられてきた。しかし, 最近のメタアナリシス<sup>2)</sup>では IVIG 投与の有無によって生存率, 感染症, CMV 感染, GVHD に有意差は認められず, 骨髄移植における IVIG 投与の有用性は否定的とされた。しかし, 過去の解析例の多くは骨髄破壊的前処置による骨髄移植症例であり, 週に 0.2~2g/kg の大量の IVIG を投与されていた。今回の解析症例は約半数が骨髄非破壊的前処置を受けていることや, IVIG 投与量が週に 0.1g/kg 前後と少ないことが既報<sup>2)</sup>とは大きく異なっている。Raanani らの報告<sup>2)</sup>では, IVIG 大量投与群における VOD 発症の相対危険度は 2.73 ( $P = 0.03$ ) であったが, 今回の IVIG 投与群 20 例では VOD 発症はなく, IVIG 非投与群 21 例中に 1 例認めただけであった。IVIG 投与例における VOD 発症のメカニズムとして, 高濃度の抗体による肝負荷の増大, 血液粘稠度の上昇による肝細胞動脈循環の障害, 免疫グロブリンにより誘発されるサイトカインの影響などが推定されている。本解析例のように, 日本における標準的用量の IVIG (約 0.1g/kg/週) を投与された例では VOD 発症のリスクは低いと考

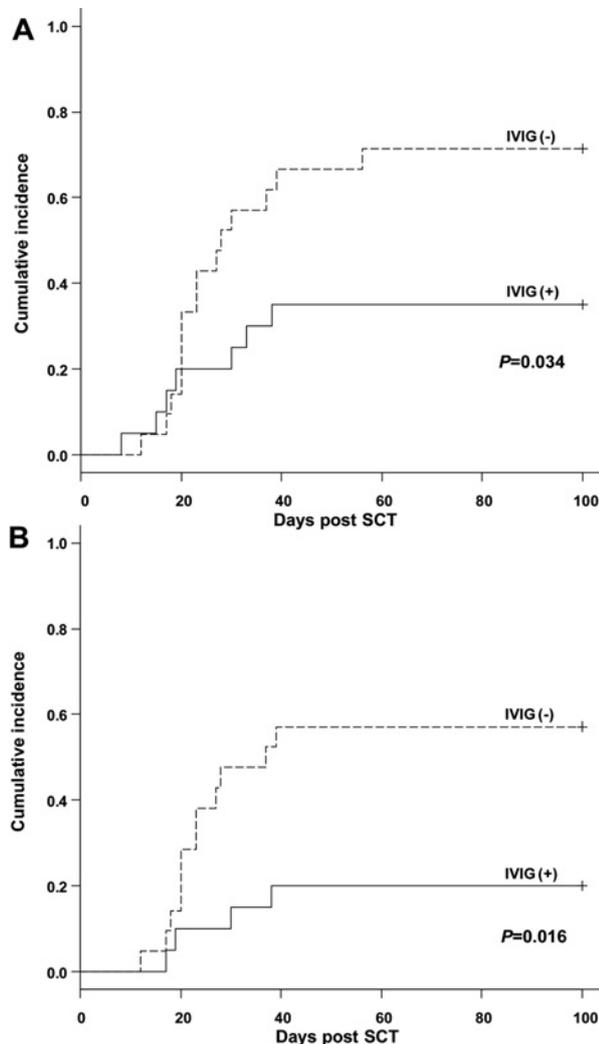


Fig. 1 Cumulative incidence of acute GVHD according to intravenous immunoglobulin prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. (A) grade I-IV acute GVHD and (B) grade II-IV acute GVHD.

Table 2 Complication After Transplant

	IVIG (+) (n = 20)	IVIG (-) (n = 21)	P-value
VOD, no. (%)	0 (0)	1 (5)	1.00
aGVHD, no. (%)	7 (35)	15 (71)	0.029
Grade I aGVHD, no. (%)	3 (15)	3 (14)	
Grade II aGVHD, no. (%)	3 (15)	6 (28)	
Grade III aGVHD, no. (%)	1 (5)	5 (24)	
Grade IV aGVHD, no. (%)	0 (0)	1 (5)	
Grade II-IV aGVHD, no. (%)	4 (20)	12 (57)	0.025
cGVHD, no. (%)	4 (20)	2 (10)	0.41
TRM on day 100 post transplant	2 (10)	3 (14)	1.00

IVIG, intravenous immunoglobulin; VOD, veno-occlusive disease; aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; TRM, transplant-related mortality

Table 3 Rate of Viral, Bacterial, and Fungal Infections

	IVIg (+) (n=20)	IVIg (-) (n=21)	P-value
CMV reactivation, no. (%)	10 (50)	17 (81)	0.052
CMV disease, no. (%)	1 (5)	1 (5)	1.00
VZV disease, no. (%)	1 (5)	3 (14)	0.61
BK virus disease, no. (%)	0 (0)	4 (19)	0.11
Adenovirus disease, no. (%)	3 (15)	1 (5)	0.34
Viral disease, no. (%)	5 (25)	9 (43)	0.33
Bacterial infection, no. (%)	5 (25)	4 (19)	0.72
Fungal infection, no. (%)	0 (0)	0 (0)	1.00

IVIg, intravenous immunoglobulin; CMV, cytomegalovirus; VZV, varicella-zoster virus

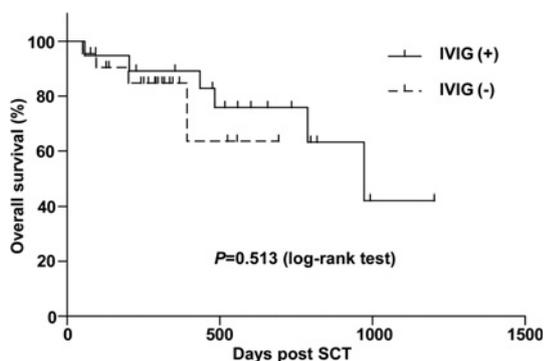


Fig. 2 Overall survival according to intravenous immunoglobulin prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

えられる。

今回の解析では IVIg が投与され、血清中 IgG レベルが高値であった症例で Grade II~IV の急性 GVHD 発症率の有意な低下がみられた。これは、造血幹細胞移植後の血清中 IgG レベルが 400mg/dl 以上の症例では急性 GVHD の発症率が低下したとする Norlin らの報告<sup>3)</sup>と合致していた。米国における多施設無作為化二重盲検比較試験では、IVIg 0.1, 0.25, 0.5g/kg/週の異なる用量間で、非血縁者間同種骨髄移植後の急性 GVHD、慢性 GVHD、および感染症の発症率に有意差が認められなかった<sup>4)</sup>。しかし、高用量 (0.5g/kg/週) の IVIg を投与された患者では急性 GVHD の頻度が低い傾向があった ( $P=0.07$ )。IVIg 投与が急性 GVHD を抑制するメカニズムは不明であるが、最近の動物実験により、IVIg 投与が IL-17, IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカイン抑制を介して GVHD 発症率を低下させることが示された<sup>5)</sup>。したがって、適正量を使用すれば IVIg は急性 GVHD を抑制する可能性がある。一方、感染症に関しては、IVIg 投与群で CMV 抗原陽性率が低い傾向がみとめられたが、既報と同様にウイルス、細菌、真菌感染いずれについても発症率に有意差はみとめられなかった<sup>2)</sup>。また、最近 Ichihara らは、造血幹細胞移植症例において今回とほぼ同様の IVIg 予防投与 (IVIg 5g/day, 1

回/週の投与を移植 day -7 から day 98 まで施行)を行い、CMV 感染や急性 GVHD の発症について報告した<sup>6)</sup>。IVIg 予防投与群と非投与群の比較では CMV 肺炎の累積発症が減少する傾向が認められた ( $P=0.09$ ) が、CMV 感染、Grade II~IV の急性 GVHD、生存率には有意差は認められなかった。ただ、この報告では、IVIg 予防投与群と非投与群で血中 IgG レベルに有意差を認めなかった点が、本研究とは大きく異なっており、GVHD 発症に関して異なった結果が出た原因の一つかもしれない。

IVIg 投与の有効性が否定されたメタ解析の臨床試験のほとんどは 2000 年までの古いものであり、近年例数が増えている臍帯血移植や HLA 半合致移植などにおける IVIg 投与の意義については不明である。今回の検討は少数例を対象としたものではあるが、日本人患者に対する 0.1g/kg/週程度の IVIg 投与は安全であり、造血幹細胞移植後の急性 GVHD を抑制する可能性があることを示唆している。しかしながら、今回の検討は少数例であったために、患者年齢、HLA 遺伝子型の一致度、移植前処置、GVHD 予防法、ドナー・レシピエントの組み合わせ、移植片ソース、疾患などの諸因子を含めた多変量解析を施行することができなかった。これまでにこのような解析は施行されておらず、今後は日本造血細胞移植学会のレジストリーデータ (the Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) データ) を用いた多数症例を対象とした多変量解析を含めた後視的解析を行う予定である。

## 文 献

- 1) Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 323: 705-712, 1990.
- 2) Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al: Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 27: 770-781, 2009.

- 3) Norlin AC, Sairafi D, Mattsson J, et al: Allogeneic stem cell transplantation: low immunoglobulin levels associated with decreased survival. *Bone Marrow Transplant*, 41: 267—273, 2008.
- 4) Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al: A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 28: 187—196, 2001.
- 5) Gregoire-Gauthier J, Durrieu L, Duval A, et al: Use of immunoglobulins in the prevention of GvHD in a xenogeneic NOD/SCID/gamma- mouse model. *Bone Marrow Transplant*, 47: 439—450, 2011.
- 6) Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, et al: Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc*, 43: 3927—3932, 2011.

## ROLE OF IMMUNOGLOBULIN PROPHYLAXIS (0.1 g/kg/week) IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS AT A SINGLE INSTITUTE

*Hiroyuki Takamatsu, Yoshitaka Zaimoku, Hiroyuki Maruyama, Kohei Hosokawa, Chizuru Saito, Yu Seiki, Kinya Ohata, Kanako Mochizuki, Takeharu Kotani, Yukio Kondo, Hirohito Yamazaki, Akiyoshi Takami and Shinji Nakao*

Cellular Transplantation Biology (Hematology/Respirology), Kanazawa University Graduate School of Medical Science

### **Abstract:**

**Background:** Recent reports have shown that the prophylactic use of high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) does not benefit patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, the efficacy of moderate-dose IVIG in HSCT settings has not been well examined. We retrospectively studied the impact of weekly 0.1 g/kg IVIG administration on HSCT outcome.

**Patients and Methods:** Transplant outcomes were compared between 20 patients (6 with myeloid malignancy and 14 with lymphoid malignancy) who received prophylactic IVIG at 17.5 g/month (Group 1) and 21 patients (12 with myeloid malignancy, 8 with lymphoid malignancy, and 1 with mixed phenotype malignancy) who did not receive prophylactic IVIG (Group 2). There were no significant differences between the two groups in the ratio of myeloablative to reduced-intensity conditioning regimens (10 : 10 vs. 13 : 8, respectively); ratio of cyclosporine to tacrolimus prophylaxis (17 : 3 vs. 18 : 3, respectively); proportion of unrelated bone marrow, related bone marrow, and related peripheral blood transplants (16 [80%], 2 [10%], and 2 [10%] vs. 12 [57%], 7 [33%], and 2 [10%], respectively); or degree of HLA one allele mismatch (1/20 vs. 3/21, respectively).

**Results:** Grade II to IV acute GVHD occurred significantly less frequently in Group 1 (20%) than in Group 2 (57%,  $P = 0.025$ ). There were no significant differences in the incidence of veno-occlusive disease; viral, bacterial, or fungal infections; transplant-related mortality; or overall survival between the two groups.

**Conclusion:** Weekly 0.1 g/kg IVIG administration may reduce the incidence of grade II to IV acute GVHD in Japanese patients undergoing HSCT.

### **Keywords:**

prophylactic intravenous immunoglobulin administration, stem-cell transplantation (SCT), acute graft-versus-host disease, post-SCT infection, veno-occlusive disease