

血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症に対する血漿交換療法

北川 順一¹⁾²⁾ 福永 景子³⁾ 大島 有美¹⁾⁴⁾ 木下聖次郎¹⁾ 渡邊 宜典¹⁾
白田 直美¹⁾ 笠原 千嗣²⁾ 池本 純子⁵⁾ 池亀 和博³⁾

【目的】難治性造血器腫瘍に対して、ステロイドを用いた血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植は有効な手段であるが合併症も多い。移植関連血栓性微小血管症 (TA-TMA) は特に治療に難渋する合併症だが、血漿交換療法 (PE) が時に奏効する。TA-TMA に対する PE の臨床的意義について、血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植での報告は少なく、今回検討した。【方法】2016 年 10 月から 2021 年 9 月に、血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植後に TA-TMA を発症し PE を施行した 22 例を、後方視的に検討した。【結果】年齢中央値は 36 歳。非寛解期 21 例、両方の HLA ハプロタイプが異なる移植 4 例。移植回数 2 回目 10 例、3 回目以上 9 例。GVHD 予防はタクロリムス + メチルプレドニゾロンを用いた。PE は 15 例 (68.2%) において有効で、有効例では TA-TMA 発症から PE 開始までの期間がやや短かった。PE 中に 3 例で心不全徴候を認めたが可逆性であった。同種移植後 100 日生存率は 50.0%、1 年生存率は 9.1% であった。【結論】血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植後の TA-TMA に対し PE は有効かつ安全である可能性がある。

キーワード：血縁者間 HLA 不適合造血幹細胞移植、移植関連血栓性微小血管症、血漿交換療法

はじめに

同種造血幹細胞移植 (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT) は難治造血器腫瘍の根治を期待して行われる。HLA 適合血縁ドナーが見いだせない場合、骨髄・臍帯血バンクドナーだけでなく、HLA 不適合血縁者もドナー候補になり得る。特に、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致造血幹細胞移植は、その安全性の高さから国内外で広く用いられているが、再発率の高さが一部で懸念されている¹⁾。ステロイドと抗ヒト胸腺細胞抗体 (anti-thymocyte globulin : ATG) を用いた、血縁者間 HLA 半合致造血幹細胞移植 (ステロイドハプロ移植) や、両方の HLA ハプロタイプが異なる造血幹細胞移植 (フルアロ移植) は、再発率を下げうる造血幹細胞移植法として期待され、日本国内を中心に行われている²⁾³⁾。ただし、これらの血縁者間不適合造血幹細胞移植は重篤な合併症を発症しやすいという面もあり、成功するためにはその合併症の対策が、他の移植種よりも更に重要である。

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や溶血性尿毒症症候群 (HUS) 等に代表される、血小板減少と溶血性貧血に腎障害などの臓器障害を持つことを臨床的特徴とする疾患群である⁴⁾。移植関連血栓性微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy : TA-TMA) は造血幹細胞移植後に発症する TMA⁵⁾⁶⁾ で、TA-TMA を合併すると非再発死亡が有意に増加する。ステロイドを用いた血縁者間不適合造血幹細胞移植は、複数回移植や非寛解移植が多いこと、タクロリムスを使用すること等から、TA-TMA の発症頻度は他の造血幹細胞移植より高く、特に治療に難渋する合併症の 1 つである。TA-TMA に対する治療法として血漿交換療法 (PE) が用いられることがあるが、その有効性については定まった評価はない⁷⁾⁸⁾。その中で、血縁者間不適合造血幹細胞移植での報告はみられないことから、今回、我々は血縁者間 HLA 不適合移植における TA-TMA に対する PE の臨床的意義に関して自験例にて検討した。

1) 岐阜市民病院輸血部

2) 岐阜市民病院血液内科

3) 兵庫医科大学病院血液内科

4) 岐阜市民病院小児科

5) 兵庫医科大学輸血・細胞治療センター

〔受付日：2022 年 10 月 30 日，受理日：2023 年 1 月 5 日〕

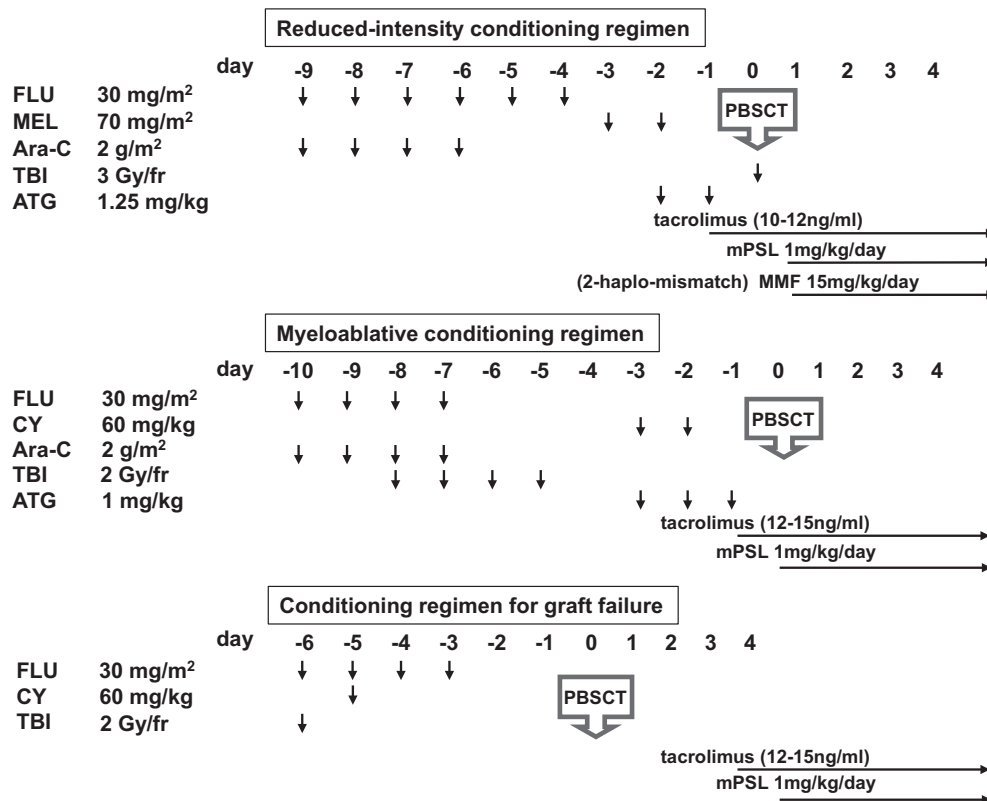


Fig. 1 血縁者間不適合造血幹細胞移植前処置レジメン

FLU : Fludarabine, MEL : Melphalan, Ara-C : Cytosine Arabinoside, TBI : Total Body Irradiation, ATG : Anti-T cell globulin, PBSCT : Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, MMF : Mycophenolate Mofetil, mPSL : Methylprednisolone, CY : cyclophosphamide

対象および方法

対象

2016年10月から2021年3月までに、岐阜市民病院及び兵庫医科大学病院において、血縁者間不適合造血幹細胞移植後にTA-TMAを発症し、PEを施行した22例。

方法

ステロイドと前処置にATGを用いた血縁者間不適合造血幹細胞移植後にTA-TMAの診断基準⁹⁾¹⁰⁾に合致し、その治療としてPEを施行した22例を抽出し、後方視的に解析した。移植方法についてFig.1に示す。PEの効果判定は、過去の報告¹¹⁾¹²⁾を参考に、神経症状の改善、破碎赤血球の消失、LDH値の半減の3項目で評価し、いずれか1項目を達成した症例を奏効と評価した。

岐阜市民病院及び兵庫医科大学病院において、倫理審査委員会に諮り、オプトアウトを公開した。

統計解析ソフトはEZRを用いた¹³⁾。

結 果

患者背景をTable1に示す。22例中、ドナーはHLA半合致移植18例、フルアロ移植4例であり、非寛解症例が21例を占めていた。20例が前処置強度減弱レジメ

ンを用いており、1例は臍帯血移植の生着不全に対する救済レジメンであった。初回移植3例、2回目移植10例、3回目移植7例、5回目移植2例であった。

TMA発症時の状況をTable2に示す。発症日の中央値は移植後day13で、生着前の発症が7例であった。TA-TMA発症時に移植片対宿主病(graft-versus-host-disease: GVHD)を5例に合併していた。神経障害を7例に認め、5例では人工呼吸器管理を必要とした。TA-TMA発症時のタクロリムス濃度の中央値は6.8ng/mlとやや低値であったが、20例ではさらに減量の対応がなされた。

PE関連事象をTable3に示す。PEは15例(68.2%)で有効であった。神経症状の改善は4例(57.1%)で得られ、いずれも3回以内のPE施行で有効性を確認できた。神経症状が改善しなかった例では、LDHの低下や破碎赤血球の消失もみられなかった。合併症として、心不全を3例に認めたが可逆性であった。突然の心停止と、出血が関与した可能性のある急速な貧血進行により、2例がPE導入直後に死亡したが、PEとの関連は明らかではなかった。

PE有効例と無効例を比較したところ、TA-TMA発症からPE開始までの期間の中央値が、有効例で4

Table 1 Patient characteristics

| | | |
|---------------------------------|----------------------|------------|
| Number of patients | | 22 |
| Sex | Male | 12 |
| Age (years) | Median (range) | 34 (17-69) |
| Disease | AML | 11 |
| | ALL | 4 |
| | MDS | 4 |
| | NHL | 3 |
| Donor | Parent | 5 |
| | Sibling | 9 |
| | Offspring | 3 |
| | Cousin | 4 |
| | Nephew | 1 |
| HLA disparity in GVHD direction | Two antigen | 6 |
| | Three antigen | 12 |
| | Four antigen | 3 |
| | Five antigen | 1 |
| Haplotype | Haploidentical | 18 |
| | 2-haplotype-mismatch | 4 |
| Conditioning regimen | MAC | 1 |
| | RIC | 20 |
| | others* | 1 |
| Disease status | CR | 1 |
| | non CR | 21 |
| Number of transplantations | First | 3 |
| | Second | 10 |
| | Third | 7 |
| | Fifth | 2 |

AML: acute myelogenous leukemia, ALL: acute lymphoid leukemia

MDS: myelodysplastic syndromes, NHL: non-Hodgkin lymphoma

GVHD: graft-versus-host disease

MAC: myeloablative conditioning regimen

RIC: reduced-intensity conditioning regimen

CR: complete remission

*Infusion of peripheral blood stem cell with fludarabine/cyclophosphamide/total body irradiation for cord blood graft failure

Table 2 Patient characteristics at TMA onset

| | | |
|---|--------------------|-------------------|
| Days from transplantation | Median (range) | 13 (0-140) |
| Days from TMA onset to PE initiation | Median (range) | 4 (0-79) |
| LDH (U/l) | Median (range) | 1,842 (331-3,523) |
| Platelets ($\times 10^4/\mu\text{l}$) | Median (range) | 1.5 (0.4-9.7) |
| Creatinine (mg/dl) | Median (range) | 1.85 (0.24-5.17) |
| Increase of schistocytes ($\geq 1\%$) | Number of patients | 13 |
| Presence of GVHD | Number of patients | 5 |
| Presence of neurological symptoms | Number of patients | 7 |
| Requiring ventilator | Number of patients | 5 |
| Tacrolimus concentration (ng/ml) | Median (range) | 6.8 (1.7-12.2) |
| Reduced tacrolimus for TMA treatment | | 20 |
| Dose of mPSL (mg/body/day) | Median (range) | 55 (10-500) |

TMA: thrombotic microangiopathy

LDH: lactate dehydrogenase

mPSL: methylprednisolone

日間、無効例で6日間と、有効例において有意差は認めなかったが、やや早期に開始していた ($p=0.17$)。その他、有効性につながる明らかな因子は抽出できなかった (Table 4)。

生存については、100日全生存率 50.0%、1年全生存

率 9.1%であったが (Fig. 2)、今回の対象症例の20例が観察期間中に死亡した。その原因として、PE継続中に死亡した2例の他には、TMAが4例で直接死因に関連し、それ以外は、原疾患の悪化が6例、感染症4例、急性GVHD 1例、特発性肺炎症候群3例と多岐に

Table 3 Clinical outcomes after PE in patients with TMA

| | | |
|----------------------------------|--------------------|----------|
| Response of PE | Number of patients | 15 |
| Times of PE | Median (range) | 6 (1-52) |
| Combined with hemodialysis | Number of patients | 12 |
| Complication | | |
| Heart failure | Number of patients | 3 |
| Cardiac arrest of unknown origin | Number of patients | 1 |
| Anemia of unknown origin | Number of patients | 1 |
| Reason for termination | | |
| Improvement | Number of patients | 15 |
| Ineffectiveness | Number of patients | 3 |
| Death | Number of patients | 2 |
| Withdrawal of patient consent | Number of patients | 1 |
| Original disease relapse | Number of patients | 1 |

PE: Plasma exchange

Table 4 Factor for response of PE

| | | responders (n = 15) | non-responders (n = 7) | P-value |
|--|----------------|---------------------|------------------------|---------|
| Days from transplantation to TMA onset | Median (range) | 13 (1-140) | 11 (0-21) | 0.67 |
| Days from TMA onset to PE initiation | Median (range) | 4 (0-15) | 6 (2-79) | 0.17 |
| LDH (U/l) | Median (range) | 1,503 (311-3,523) | 2,046 (474-2,355) | 0.72 |
| Platelets ($\times 10^4/\mu$ l) | Median (range) | 1.5 (0.4-9.7) | 1.5 (0.4-4.1) | 0.85 |
| Creatinine (mg/dl) | Median (range) | 1.97 (0.24-4.21) | 1.33 (0.43-5.17) | 0.79 |

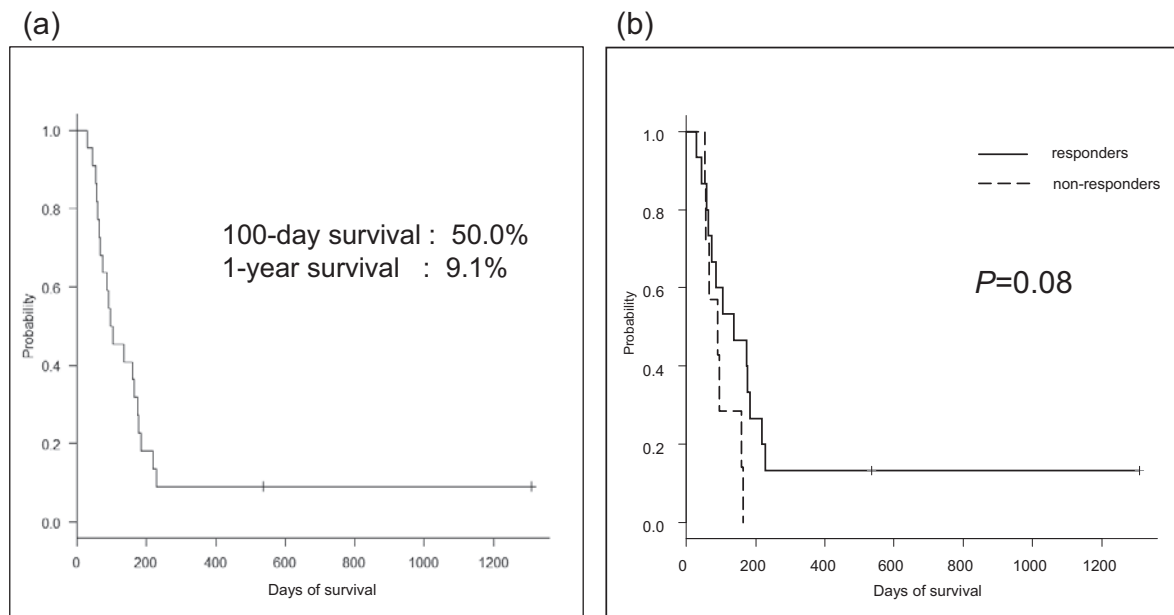


Fig. 2 (a) 全患者の生存曲線, (b) 血漿交換の反応性の有無で分類した生存曲線

わたった (Table 5).

考 察

TA-TMA の発症率は、報告によりばらつきがあるが、同種造血幹細胞移植全体の 10~25% とされる¹⁴⁾。TA-TMA 発症のリスク因子としては、移植後急性 GVHD の合併、感染症の合併、非血縁者間移植、HLA 不適合

移植、タクロリムスやシクロリムスの使用などが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。血縁者間 HLA 不適合移植の適応となる症例では、これらの因子を複数有することが多いため、TA-TMA の発症頻度も高い。このような状況にも関わらず、TA-TMA に対して現在確立された治療法は存在しない。TA-TMA を発症した場合に、原因の一つになり得るカルシニューリン阻害剤の減量あるいは中止が

Table 5 Main causes of death

| | |
|--|----|
| Total number of patient deaths | 20 |
| Original disease (n=6) | |
| relapse | 6 |
| Infection related (n=4) | |
| Sepsis | 1 |
| Pneumonia | 1 |
| Brain abscess | 1 |
| EBV-associated lymphoproliferative disease | 1 |
| Transplant-related toxicity (n=8) | |
| Acute GVHD | 1 |
| Idiopathic pneumonia syndrome | 3 |
| TMA-related multiple organ failure | 4 |
| Cardiac arrest of unknown origin | 1 |
| Anemia of unknown origin | 1 |

行われるが、それにより GVHD が惹起される可能性がある。実際に、カルシニューリン阻害剤を中止して副腎皮質ステロイドに変更すると死亡率が増加したという報告もある¹¹⁾。血縁者間 HLA 不適合移植では特に重篤な GVHD を発症しやすく、タクロリムスの減量は慎重に行う必要がある。今回の検討において、TA-TMA 発症時のタクロリムス濃度の中央値は 6.8ng/ml であり、発症時点でやや低めにコントロールされていた。複数の症例では、発症から PE 施行までにタクロリムスは減量されていたものの、中止は 1 例のみであり、GVHD の発症リスクが高いゆえにタクロリムス濃度はある程度維持せざるを得ない状況であった。

タクロリムスを安易に減量中止できない以上、TA-TMA が悪化する場合には他の治療法を用いる必要性があり、今回は PE に着目して検討した。PE の奏効率率は 22 例中 15 例 (68.2%) であった。TA-TMA に対する PE の有効性について、Oran らは、早期の PE 導入により約 60% で有効であったと報告し⁶⁾、Kennedy らは、GVHD 合併の有無が PE の反応性に関連し、有効性は全体で 27%、GVHD 非合併群で 75% と報告している¹¹⁾。これらの PE の有効性を示した既報に近い成績を得られたことから、PE の有効性は高いと考えた。

PE の重篤な合併症として、出血やカテーテル感染が報告されている¹¹⁾¹⁵⁾。血小板輸血を行っても出血イベントを 27.3% で認めたという報告もみられるが¹²⁾、本検討では、血小板が中央値 $1.5 \times 10^9/\mu\text{l}$ と低い状況で開始しているにも関わらず、出血イベントは 1 例において疑われたのみであった。また、PE 中に新たな感染発症を認めなかった。その他に、心不全を 3 例に認めたが、いずれも可逆性であった。本検討において PE は安全に施行できたと考える。なお、心不全に関して、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) の保存液に含まれる高濃度ナトリウムによる循環負荷に加えて、TA-TMA が腎機能低下も合併することから、水分管理の重要性

が示唆された。血液透析または血液濾過透析を併用した例は 12 例 (54.5%) であったが、腎保護および水分管理を目的としてもっと積極的に併用すべきであったかもしれない。

PE は ADAMTS13 が欠乏する TTP においては有効性が確立されている。しかし、TA-TMA においては、有効性を示したとしてもその機序は明らかではない。肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease : VOD) の予防に FFP が有効であるという報告があり¹⁷⁾、VOD と TA-TMA は移植後の血管内皮障害に起因するという共通点があることから、PE による FFP の大量投与が TA-TMA に良い効果をもたらす可能性があると考えられる。

PE の有効性につながる要因について、TA-TMA 発症後の早期 PE 導入が予後を改善したという報告がある¹⁶⁾。今回の検討においても、有効例の方が、TA-TMA 発症から PE までの期間がやや短かった。その他に有効性につながる要因は認められなかった。PE を導入する場合には、TA-TMA 発症早期にすべきであると考えた。

今回の検討において、1 年全生存率が 9.1% と、既報のステロイドハプロ移植の成績²⁾やフルアロ移植の成績³⁾と比べても予後不良であった。TA-TMA が改善した後も、それによる臓器障害、GVHD の合併、さらには免疫抑制強化による再発リスクの増加など、様々な問題が残存する実情が明らかになった。今回の対象症例は、既報よりも移植後再発や非寛解例の割合が高く、再発のリスクが非常に高く免疫能が非常に低い背景があったため、TA-TMA の発症は直ちに致命的となり得る状況であったと考える。そのような状況下でも、15 例 (68.2%) で TA-TMA が改善し PE を離脱でき、2 例 (9.1%) で長期予後を得られていることから、PE 施行の意義が十分にあると考えられた。

TA-TMA は、血縁者間 HLA 不適合移植の成績向上を目指す上での課題の一つであるが、PE はその一助となる可能性がある。今後、血縁者間 HLA 不適合移植の治療成績向上のために、様々な面からさらなる検討を進める所存である。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al: Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 51: 739—1748, 2019.

- 2) 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*, 21: 1495—1505, 2015.
- 3) 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*, 56: 70—83, 2021.
- 4) George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl Med*, 371: 654—666, 2014.
- 5) Jodele S, Davies SM, Lane A, et al: Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*, 124: 645—653, 2014.
- 6) Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al: A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*, 29: 191—204, 2015.
- 7) Oran B, Donato M, Aleman A, et al: Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13: 469—477, 2007.
- 8) Batts ED, Lazarus HM: Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Biol Blood Marrow Transplant*, 40: 709—719, 2007.
- 9) Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al: Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*, 92: 95—100, 2007.
- 10) Ho VT, Cutler C, Carter S, et al: Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11: 571—575, 2005.
- 11) Matsui H, Arai Y, Imoto H, et al: Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT. *Blood Adv*, 4: 3169—3179, 2020.
- 12) Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, et al: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant*, 45: 699—704, 2010.
- 13) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48: 452—458, 2013.
- 14) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*, 118: 1452—1462, 2011.
- 15) Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, et al: Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant*, 49: 684—690, 2014.
- 16) Jodele S, Laskin BL, Goebel J, et al: Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion*, 53: 661—667, 2013.
- 17) Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al: Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS 13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Biol Blood Marrow Transplant*, 40: 251—259, 2007.

PLASMA EXCHANGE FOR TRANSPLANTATION-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN STEM CELL TRANSPLANTATION FROM AN HLA-MISMATCHED FAMILY DONOR

*Junichi Kitagawa*¹⁾²⁾, *Keiko Fukunaga*³⁾, *Yumi Oshima*¹⁾⁴⁾, *Seijiro Kinoshita*¹⁾, *Takanori Watanabe*¹⁾, *Naomi Usuda*¹⁾, *Senji Kasahara*²⁾, *Junko Ikemoto*⁵⁾ and *Kazuhiro Ikegame*³⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Gifu Municipal Hospital

²⁾Department of Hematology, Gifu Municipal Hospital

³⁾Department of Hematology, Hyogo Medical University Hospital

⁴⁾Department of Pediatrics, Gifu Municipal Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Hyogo Medical University Hospital

Abstract:

Objective: HLA-mismatched stem cell transplantation (SCT) from a family donor using steroids for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis is useful in refractory hematological diseases, but is associated with many complications. The purpose of this study was to investigate the efficacy of plasma exchange (PE) therapy for transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) in patients with HLA-mismatched SCT. **Methods:** Between October 2016 and September 2021, we retrospectively evaluated 22 patients who developed TA-TMA and received PE after HLA-mismatched SCT from a family donor. **Results:** Median age was 36 years. Twenty-one patients were in a state of non-remission, and 4 patients had a 2-HLA-haplotype mismatched family donor. For GVHD prophylaxis, tacrolimus plus methylprednisolone was administered to all patients. PE was effective in 15 patients (68.2%), and duration from the onset of TA-TMA to PE initiation was slightly shorter in these cases. Three patients developed heart failure during PE, although this was reversible. The 100-day and 1-year survival rates were 50.0% and 9.1%, respectively. **Conclusion:** PE may be effective and safe for TA-TMA after allogeneic HLA-mismatched SCT.

Keywords:

HLA-mismatched SCT, transplantation-associated thrombotic microangiopathy, plasma exchange