

GVHDの基礎と臨床

関西医科大学 血液腫瘍内科
佐竹 敦志

第37回 京阪血液研究会 特別講演

COI 開示

講演者名: 佐竹 敦志

本講演に関連し、開示すべきCOIはありません。

今日の話

1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(急性GVHD抑制におけるnTregとiTregの比較)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

今日の話

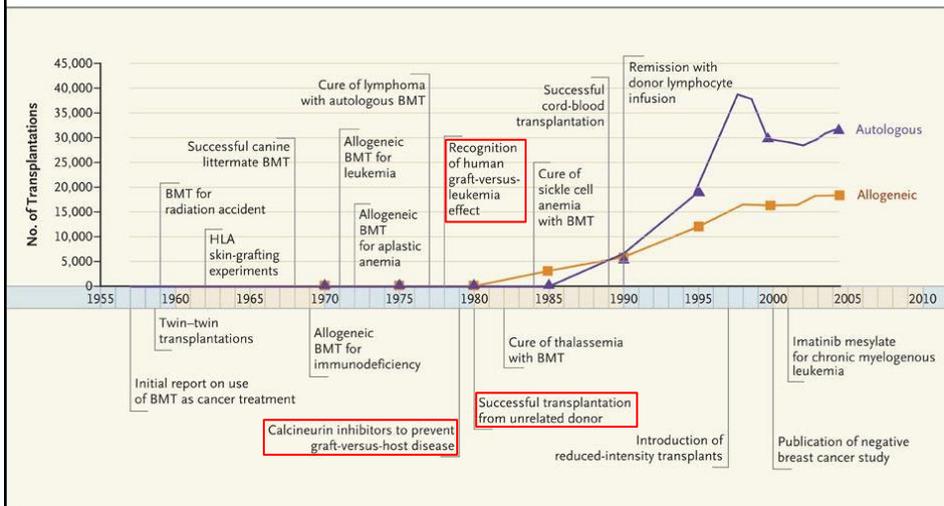
1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(制御性T細胞による急性GVHD抑制)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

移植片対宿主病 (Graft versus host disease: GVHD)

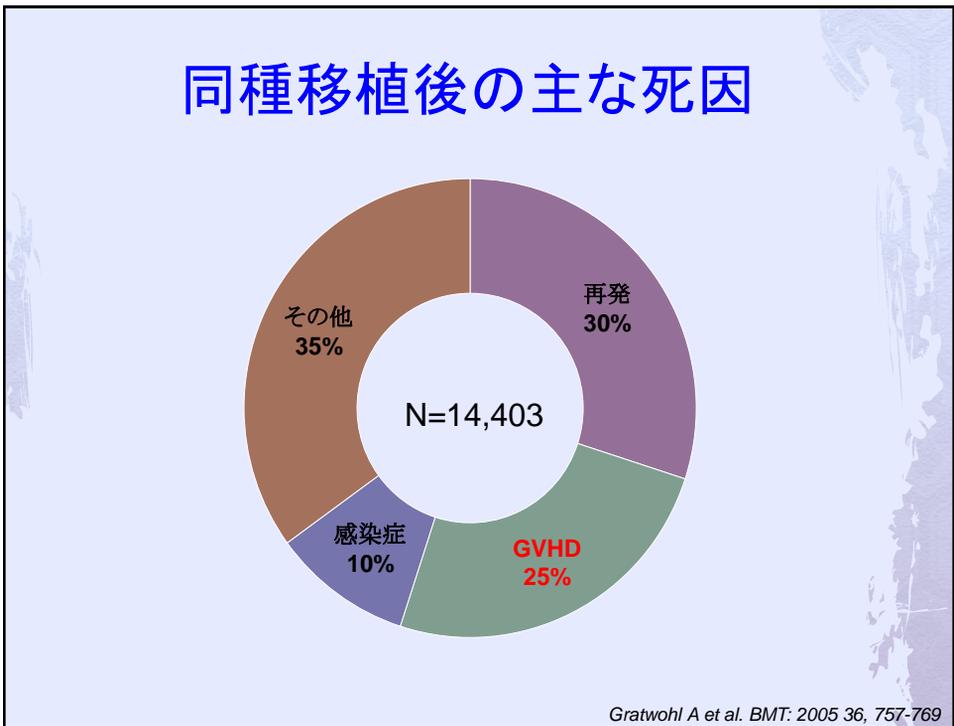
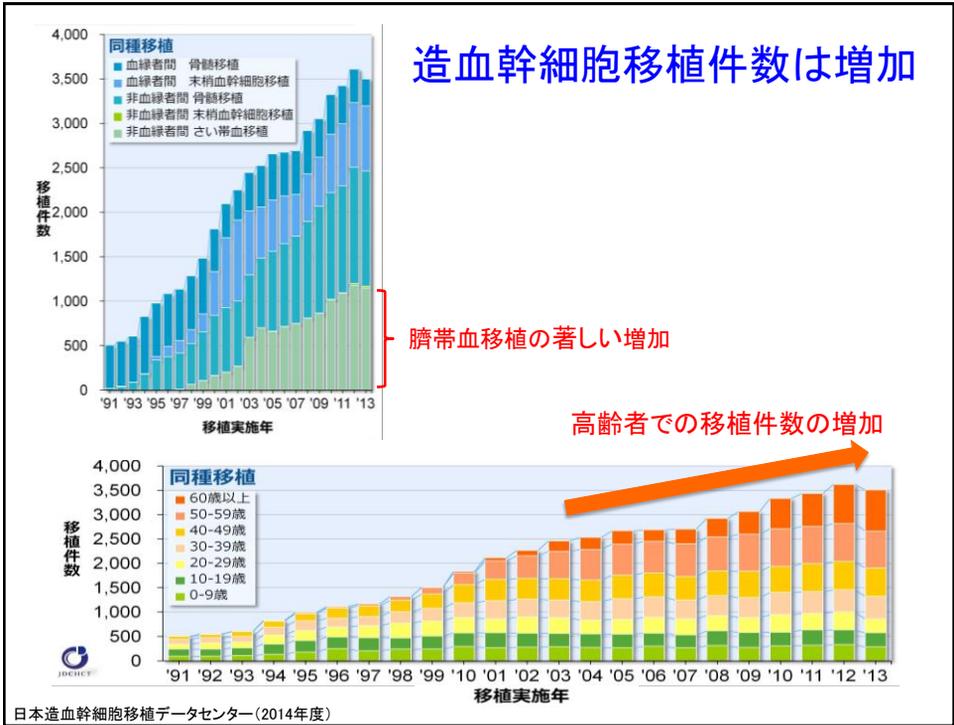
同種造血幹細胞移植後の重大合併症の1つであり、ドナー免疫細胞により、宿主の臓器や組織が障害を受けて発症する。

主として移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする急性GVHDと特徴的徴候によって診断される慢性GVHDに分けられる。

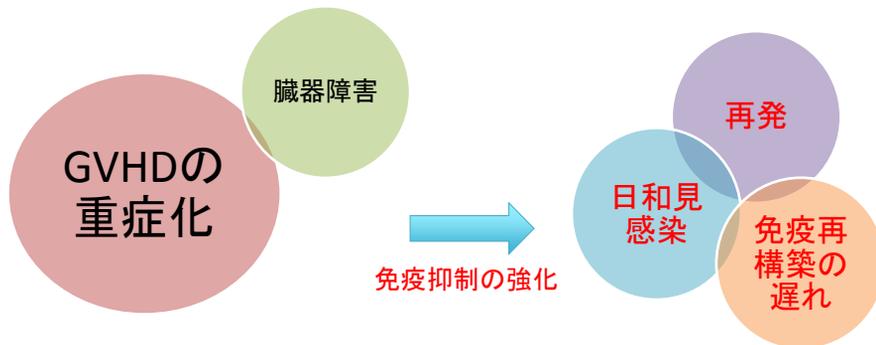
造血幹細胞移植の歩みと移植件数



Appelbaum FR. N Engl J Med 2007;357:1472-1475.



GVHDの重症化は他の合併症を招く

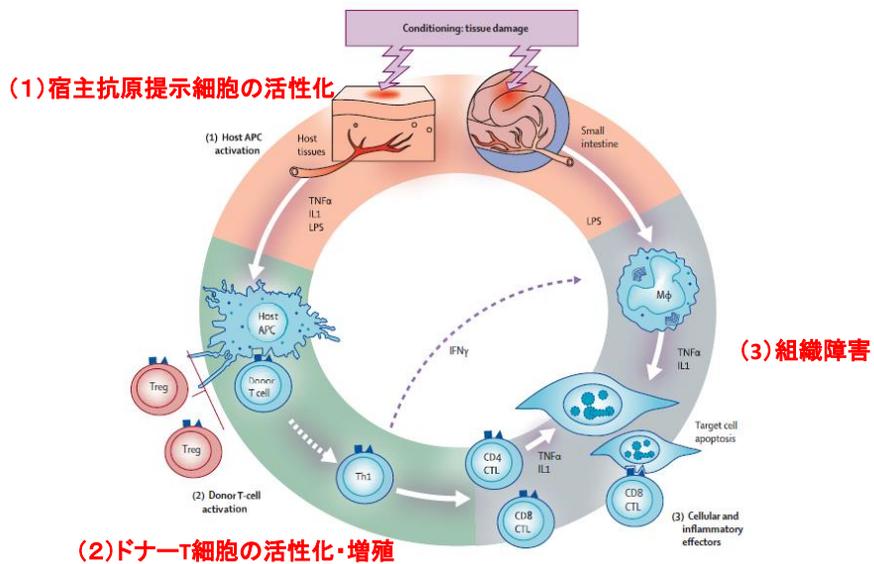


GVHDの分類

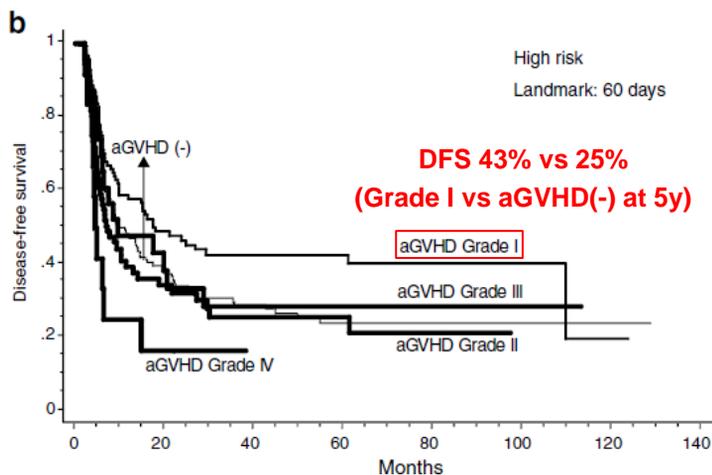
分類	亜分類	発症時期	急性GVHD所見	慢性GVHD所見
急性GVHD	古典的	100日以内	あり	なし
	持続型、再燃型、遅発型	100日以降	あり	なし
慢性GVHD	典型的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり

Filipovich AH et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005

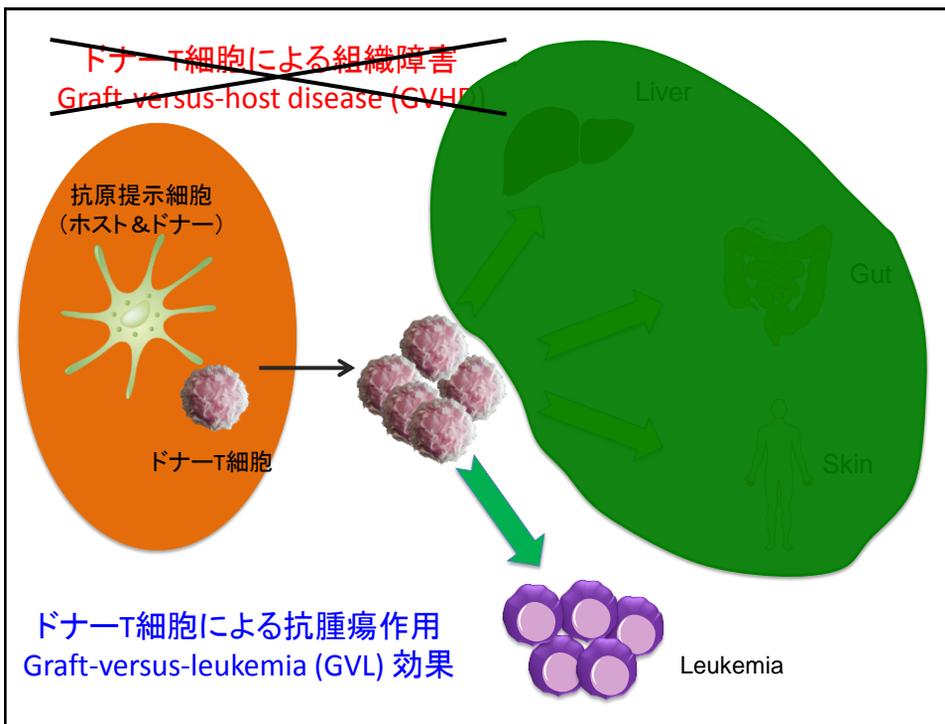
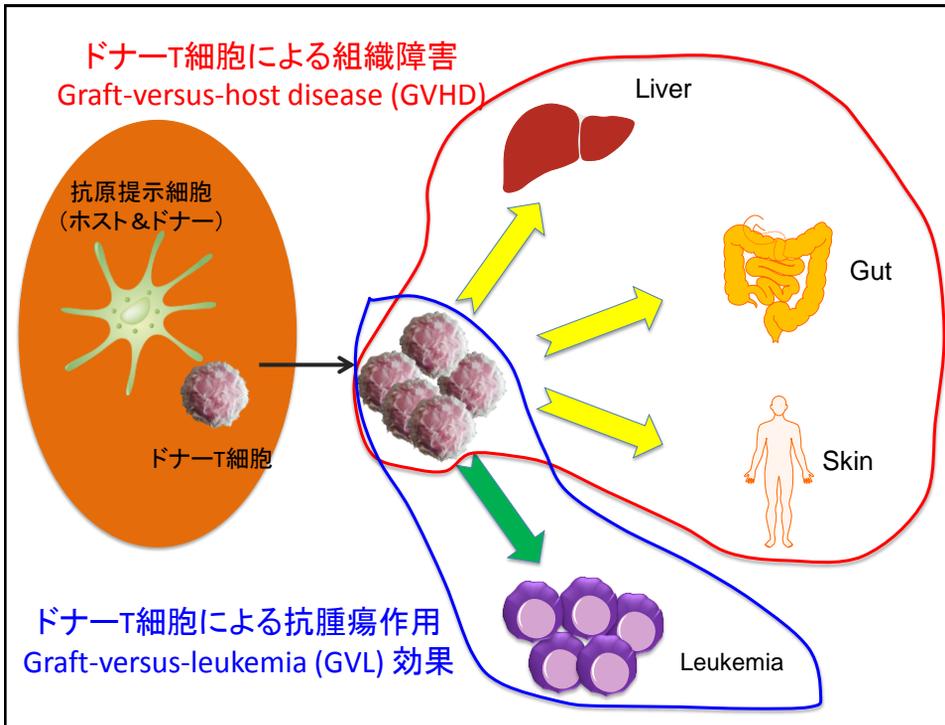
急性GVHDの発症メカニズム



aGVHDとGVL効果



Kanda Y et al. Leukemia 2004



今日の話

1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(急性GVHD抑制におけるnTregとiTregの比較)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

GVHD予防法

Cyclosporin A (CSA) + メソトレキセート (MTX)
Tacrolimus (FK506: TAC) + メソトレキセート (MTX)
CSA (± MTX) + ステロイド
CSA/TAC + mycophenolate mofetil (MMF)
抗胸腺グロブリン (ATG)の併用
抗癌剤: Cyclophosphamide (PT-CY)

GVHD予防や治療に関する臨床試験

低分子化合物 PKC阻害薬 CCR5阻害薬 mTOR阻害薬 メチル化阻害薬 HDAC阻害薬 チロシンキナーゼ阻害薬	細胞療法 制御性T細胞輸注 間葉系幹細胞 NK細胞 寛容性樹状細胞 ドナーTh2細胞 カスパーゼ9自殺遺伝子T細胞輸注 CD45RA ⁺ ナイーブT細胞除去
抗体、融合蛋白 T細胞除去 (ATG) TNF阻害薬 (インフリキシマブ、エタネルセプト) CD25抗体 CD3抗体 CD2抗体 IL-6受容体抗体 CD20抗体 CD52抗体 CD147抗体 LFA3-Ig融合蛋白 CD7抗体	サイトカイン Recombinant KGF Recombinant IL-2 抗癌剤 T細胞標的薬 (pentostatin) B細胞、T細胞標的薬 (Cyclophosphamide) その他 NKT細胞活性化リガンド プロテアソーム阻害薬 Photopheresis スタチン
マイクロバイオーム作用薬 抗生物質 (Rifaximin) 生菌バクテリア (Lactobacillus spp.)	

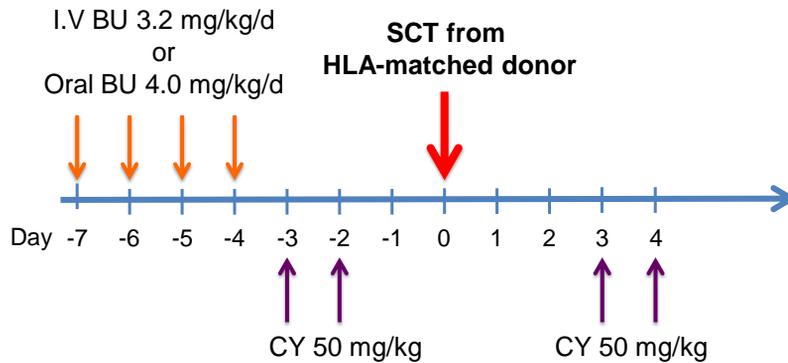
J Magenau et al. Leukemia 2014

GVHD予防や治療に関する臨床試験

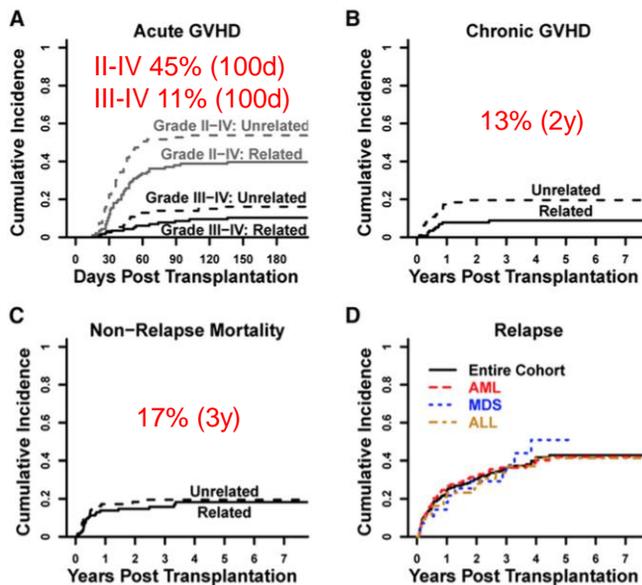
低分子化合物 PKC阻害薬 CCR5阻害薬 mTOR阻害薬 メチル化阻害薬 HDAC阻害薬 チロシンキナーゼ阻害薬	細胞療法 制御性T細胞輸注 間葉系幹細胞 NK細胞 寛容性樹状細胞 ドナーTh2細胞 カスパーゼ9自殺遺伝子T細胞輸注 CD45RA ⁺ ナイーブT細胞除去
抗体、融合蛋白 T細胞除去 (ATG) TNF阻害薬 (インフリキシマブ、エタネルセプト) CD25抗体 CD3抗体 CD2抗体 IL-6受容体抗体 CD20抗体 CD52抗体 CD147抗体 LFA3-Ig融合蛋白 CD7抗体	サイトカイン Recombinant KGF Recombinant IL-2 抗癌剤 T細胞標的薬 (pentostatin) B細胞、T細胞標的薬 (Cyclophosphamide) その他 NKT細胞活性化リガンド プロテアソーム阻害薬 Photopheresis スタチン
マイクロバイオーム作用薬 抗生物質 (Rifaximin) 生菌バクテリア (Lactobacillus spp.)	

J Magenau et al. Leukemia 2014

Posttransplantation cyclophosphamide (PT-CY) によるGVHD予防



Luznik L et al. Blood 2010
Kanakry CG et al. Blood 2014



Kanakry CG et al. Blood 2014

TRANSPLANTATION

Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia

Stefan O. Ciurea,¹ Mei-Jie Zhang,^{2,3} Andrea A. Bacigalupo,⁴ Asad Bashey,⁵ Frederick R. Appelbaum,⁶ Omar S. Aljitali,⁷ Philippe Armand,⁸ Joseph H. Antin,⁸ Junfang Chen,² Steven M. Devine,⁹ Daniel H. Fowler,¹⁰ Leo Luznik,¹¹ Ryotaro Nakamura,¹² Paul V. O'Donnell,⁹ Miguel-Angel Perales,¹³ Sai Ravi Pingali,¹ David L. Porter,¹⁴ Marcie R. Riches,¹⁵ Ollie T. H. Ringdén,¹⁶ Vanderson Rocha,¹⁷ Ravi Vij,¹⁸ Daniel J. Weisdorf,¹⁹ Richard E. Champlin,¹ Mary M. Horowitz,² Ephraim J. Fuchs,¹¹ and Mary Eapen²

Table 4. Multivariate analysis: risks of acute and chronic GVHD, nonrelapse mortality, relapse, and OS by donor type

Outcome	Transplant conditioning regimen intensity	
	Myeloablative* Hazard ratio (95% CI)	Reduced intensity† Hazard ratio (95% CI)
Grade 2-4 acute GVHD		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	0.40 (0.26-0.62) <i>P</i> < .0001	0.68 (0.46-1.00) <i>P</i> = .05
Grade 3-4 acute GVHD		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	0.47 (0.23-0.94) <i>P</i> = .03	0.20 (0.06-0.64) <i>P</i> = .006
Chronic GVHD		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	0.46 (0.32-0.67) <i>P</i> < .0001	0.51 (0.35-0.75) <i>P</i> = .0006
Nonrelapse mortality		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	0.76 (0.45-1.28) <i>P</i> = .31	0.41 (0.20-0.83) <i>P</i> = .01
Relapse		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	1.12 (0.83-1.52) <i>P</i> = .46	1.36 (1.00-1.85) <i>P</i> = .05
Overall mortality		
Matched unrelated donor	1.00	1.00
Haploidentical donor	1.06 (0.82-1.43) <i>P</i> = .58	0.94 (0.70-1.27) <i>P</i> = .70

*Nonrelapse mortality risk adjusted for performance score; relapse risk adjusted for disease risk index; overall mortality adjusted for patient age and disease risk index.

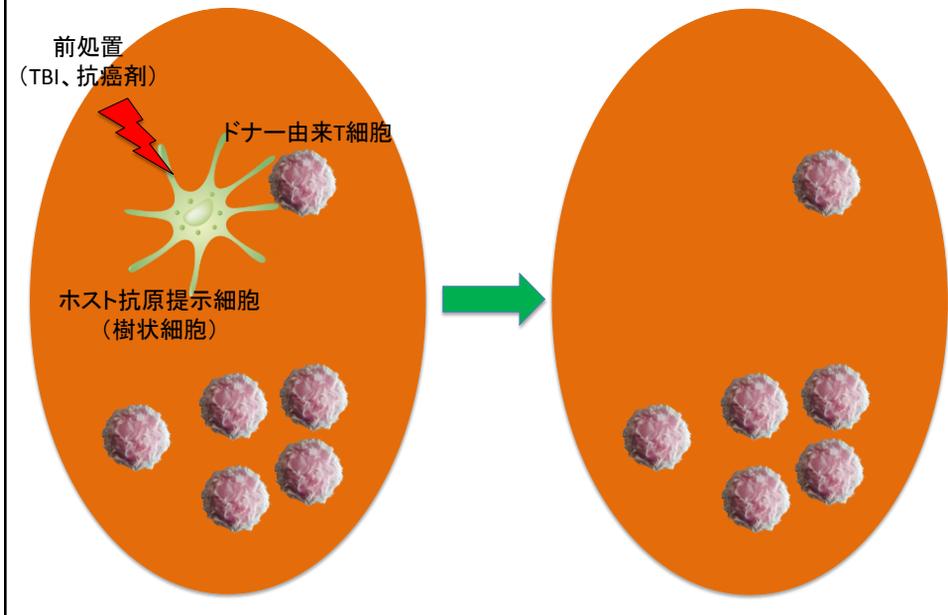
†Nonrelapse mortality risk adjusted for disease risk index; relapse risk adjusted for performance score, disease risk index, and secondary AML; overall mortality adjusted for disease risk index and secondary AML.

Ciurea S O et al. *Blood* 2015

GVHD予防はいつが重要か？



抗原提示細胞によるドナーT細胞の活性化

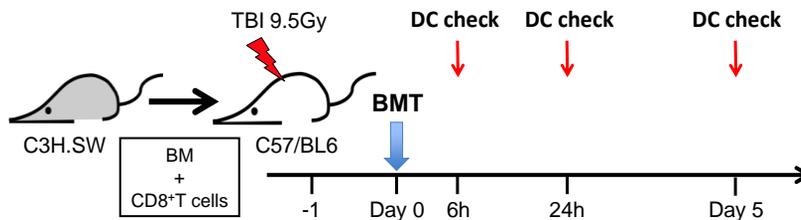


Preterminal host dendritic cells in irradiated mice prime CD8⁺ T cell-mediated acute graft-versus-host disease

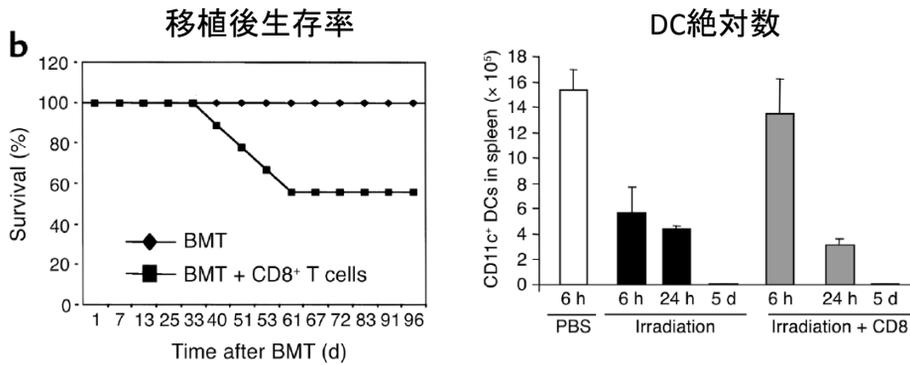
Yi Zhang,¹ Jean-Pierre Louboutin,² Jiang Zhu,¹ Adam J. Rivera,¹ and Stephen G. Emerson¹

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine and Department of Pediatrics, and
²Institute for Human Gene Therapy, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Journal of Clinical Investigation 2002



移植後早期のホストDCによる抗原提示により急性GVHDが誘導される



移植時～移植後早期から免疫抑制が非常に重要

今日の話

1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(急性GVHD抑制におけるnTregとiTregの比較)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

急性GVHDの治療

一次治療

副腎皮質ステロイドの全身投与 (mPSL 2mg/kg or PSL 2.5mg/kg)。
治療開始後5日目時点で改善が認められれば、症状に応じて6～14日目より減量。



二次治療

ステロイドパルス、抗胸腺グロブリン(ATG)
ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、抗TNF阻害薬 (infliximab, etanercept)
Cyclophosphamide
臨床試験

GVHD予防や治療に関する臨床試験

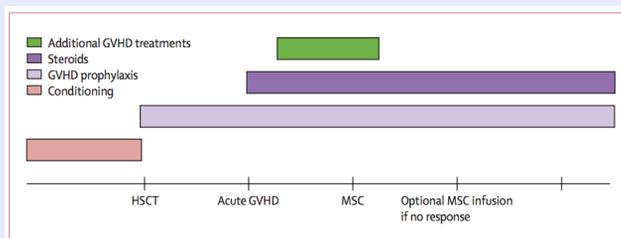
低分子化合物	PKC阻害薬 CCR5阻害薬 mTOR阻害薬 メチル化阻害薬 HDAC阻害薬 チロシンキナーゼ阻害薬	細胞療法	制御性T細胞輸注 間葉系幹細胞 NK細胞 寛容性樹状細胞 ドナーTh2細胞 カスパーゼ9自殺遺伝子T細胞輸注 CD45RA ⁺ ナイーブT細胞除去
抗体、融合蛋白	T細胞除去 (ATG) TNF阻害薬 (インフリキシマブ、エタネルセプト) CD25抗体 CD3抗体 CD2抗体 IL-6受容体抗体 CD20抗体 CD52抗体 CD147抗体 LFA3-1g融合蛋白 CD7抗体	サイトカイン	Recombinant KGF Recombinant IL-2
		抗癌剤	T細胞標的薬 (pentostatin) B細胞、T細胞標的薬 (Cyclophosphamide)
		その他	NKT細胞活性化リガンド プロテアソーム阻害薬 Photopheresis スタチン
マイクロバイオーム作用薬	抗生物質 (Rifaximin) 生菌バクテリア (Lactobacillus spp.)		

間葉系幹細胞 (MSC)

中胚葉性組織(間葉)に由来する体性幹細胞。間葉系に属する細胞への分化能をもち、骨、軟骨、筋、腱等の組織に分化し、これらを再構築する。MSCは組織障害部位に集積して、組織修復にあたりと共に、局所の炎症を抑制する免疫抑制作用を有する。

特徴: 骨髄をソースとして分離、増幅して、冷凍保存が比較的容易に可能。3rd party に対しても投与可。

MSCによる急性GVHD治療



	Children (n=25)	Adults (n=30)	All patients (n=55)
Complete response	17	13	30
Partial response	4	5	9
Stable disease	2	1	3
Progressive disease	2	11	13
Overall response	21	18	39
Survival*	13	8	21
Limited chronic GVHD	2	0	2
Extensive chronic GVHD	4	2	6

*At last data collection, March, 2007.

Table 4: GVHD response and outcome

Le Blanc K et al. Lancet 2008

2011 ASH annual meeting

3042 Mesenchymal Stem Cells As a Treatment for Steroid-Resistant Acute Graft Versus Host Disease (aGVHD); A Multicenter Phase I/II Study

対象: ステロイド抵抗性急性GVHD (Grade II~IV)

患者: 14例 (男性 5名、女性 9名)、年齢 52才 (中央値)、

Grade II 9名、Grade III 5名

MSCドナー: 健康成人

治療: 4週間 (2×10^6 cells/kg 2回/週)、PR症例には更に4週間追加治療

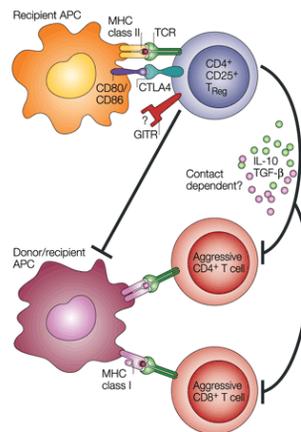
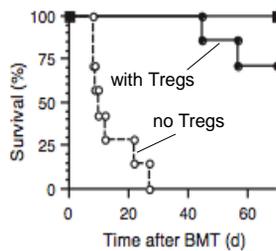
結果: Response rate 92.9% (13名/14名) \Rightarrow CR 8例、PR 5例

11例 (78.6%) が治療後24週後も生存

有害事象: 血小板減少、好中球減少、肝機能障害

Tregはアロ免疫反応を抑制しGVHDを抑制する

Tregs inhibit GVHD mortality

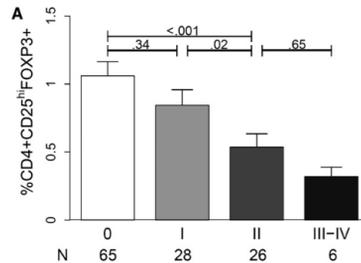
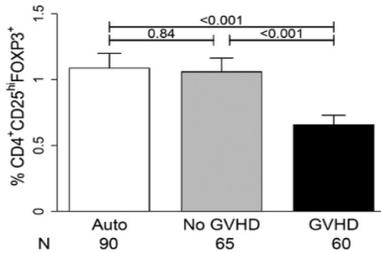


Nature Reviews | Immunology

Hoffman et al., J Exp Med, 2002;
Edinger et al., Nat Med, 2003;
Trenado et al., J Clin Invest, 2003

Wood et al., Nat Rev Immunol., 2003

Tregは急性GVHDのBiomarker



GVHD合併症例ではTregの比率が少ない。 GVHDの重症度に応じてTregが減少。

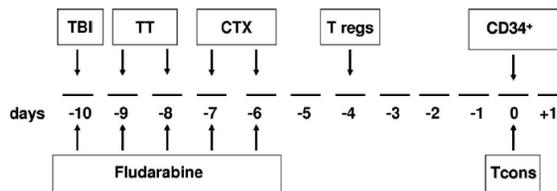
Magenau JM et al. Biol Blood Marrow Transplant 2010

blood

2011 117: 3921-3928
Prepublished online February 3, 2011;
doi:10.1182/blood-2010-10-311894

Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation

Mauro Di Ianni, Franca Falzetti, Alessandra Carotti, Adelmo Terenzi, Flora Castellino, Elisabetta Bonifacio, Beatrice Del Papa, Tiziana Zei, Roberta Iacucci Ostini, Debora Cecchini, Teresa Aloisi, Katia Perruccio, Loredana Ruggeri, Chiara Balucani, Antonio Pierini, Paolo Sportoletti, Cynthia Aristei, Brunangelo Falini, Yair Reisner, Andrea Velardi, Franco Aversa and Massimo F. Martelli

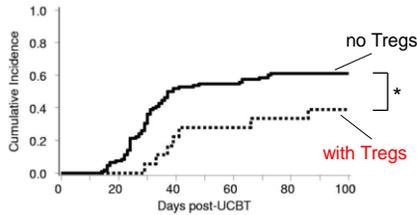


HLA半合致移植において、GVHD予防無しでTregの輸注を併用。
→ Grade II以上の急性GVHD発症は、26例中2例。慢性GVHDの発症なし。

Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics

Claudio G. Brunstein, Jeffrey S. Miller, Qing Cao, David H. McKenna, Keli L. Hippen, Julie Curtsinger, Todd DeFor, Bruce L. Levine, Carl H. June, Pablo Rubinstein, Philip B. McGlave, Bruce R. Blazar and John E. Wagner

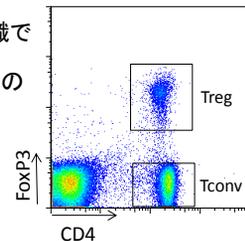
D Grade II-IV acute GVHD



2ユニット臍帯血移植で体外増幅した臍帯血由来Tregを輸注
 → Grade II 以上のGVHDを抑制

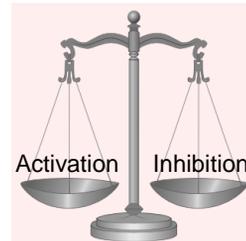
抑制性T細胞: Regulatory T cells (Treg)

- 免疫抑制機能を有し、免疫寛容の維持に不可欠なT細胞サブセットの一つである。
- CD4⁺Treg
 - 特異的マーカーとしてFoxp3を発現。
 - 胸腺で産生されるnaturally occurring Treg (nTreg)と末梢組織でCD4⁺Foxp3⁺T細胞から誘導されるinducible Treg (iTreg)の2つのサブセットから成る。
 - IL-2の高親和性レセプターであるCD25を発現。
- Tregの欠損 → 致死的自己免疫疾患
 - IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) 症候群、

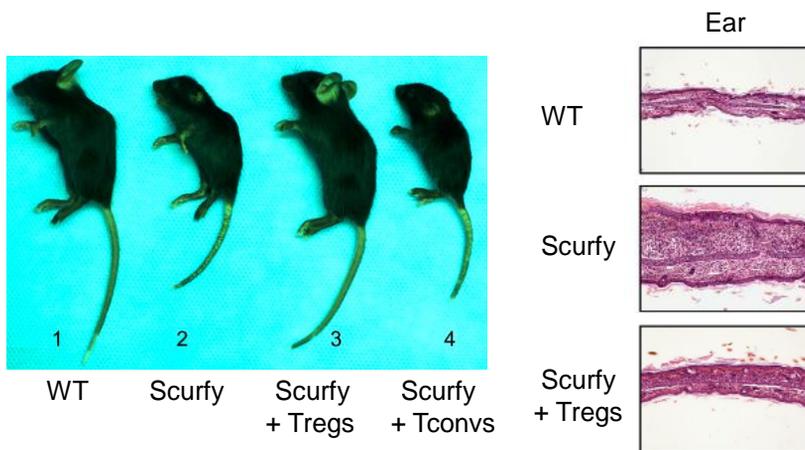


制御されていないT細胞は病気を起こす

- 病原菌に対する過剰反応
- アレルギー
- 自己免疫疾患
- 医原性 – Graft vs Host Disease (GVHD)

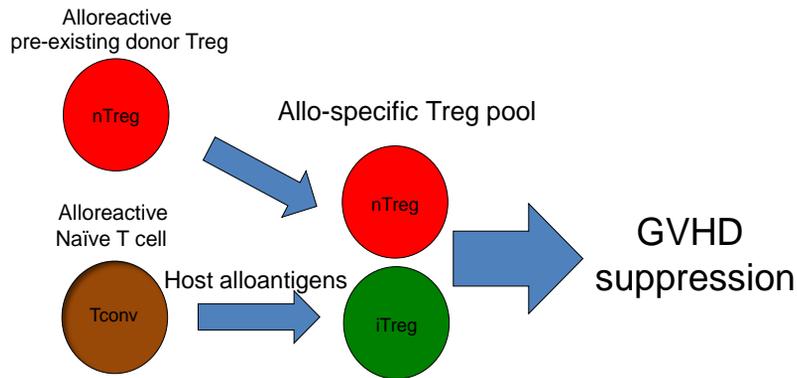


TregはT細胞応答を抑制し、致死的自己免疫疾患を抑制する



Huter, EJI, 2008

アロ抗原特異的Tregプールはドナー由来 nTregとiTregから構成される

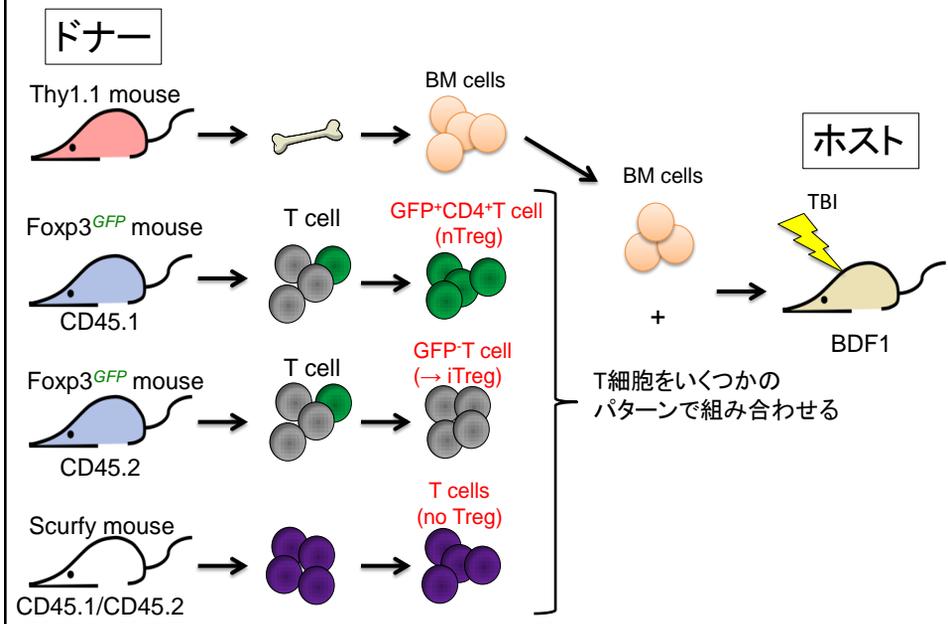


どちらのTregがGVHD抑制に大きな役割を果たしている？

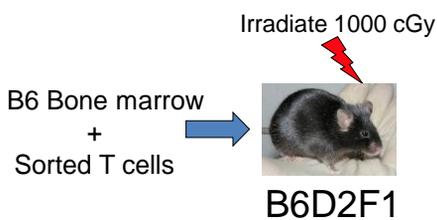
今日の話

1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(急性GVHD抑制におけるnTregとiTregの比較)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

急性GVHDモデルでnTregとiTregの働きを比較

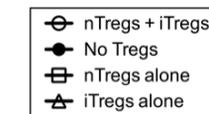
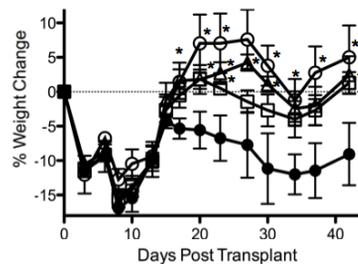


ドナー由来nTregとiTregはどちらもGVHDを抑制する



T cell transfer groups

- 1) GFP⁺ Tregs + GFP⁻ Tconvs (nTregs + iTregs)
- 2) Scurfy Tconvs alone (no Tregs)
- 3) GFP⁺ Tregs + Scurfy Tconvs (nTregs)
- 4) GFP⁻ Tconvs alone (iTregs)



Sawamukai N & Satake A et al., Blood, 2012

CD8⁺Foxp3⁺TregはiTregプールの大部分を占めている

Bone marrow
+
CD45.1⁺ GFP⁺ Tregs
+
CD45.2⁺ GFP⁻ Tconvs

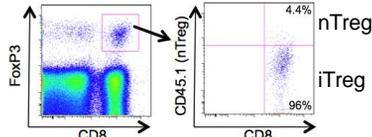
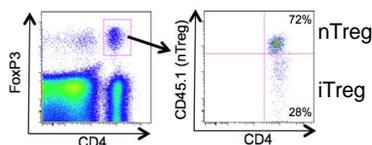
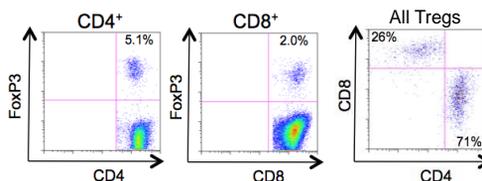
Irradiate



B6D2F1

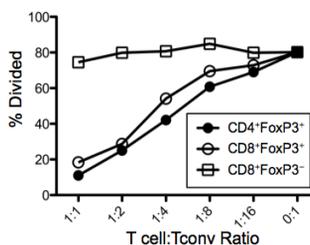
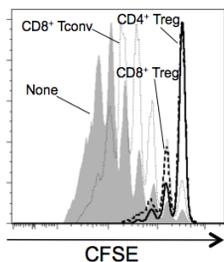


Day 8 post-BMT



Sawamukai N & Satake A et al., Blood, 2012

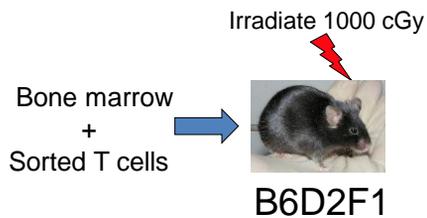
CD8⁺Foxp3⁺T細胞は免疫抑制機能を有している



- CD8⁺ TregはCD4⁺ Tregと共通のマーカーを表出 (CD25, CD122, GITR, CTLA4)
- CD8⁺Tregはanergicである。
 - IL-2を産生せず、TCR刺激だけでは増殖しない。

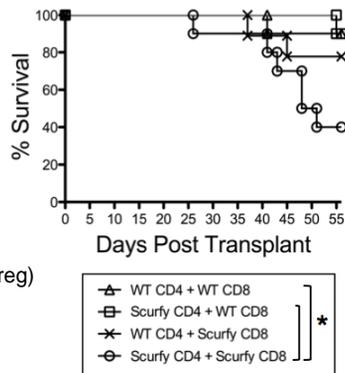
Sawamukai N & Satake A et al., Blood, 2012

CD4⁺ および CD8⁺ iTregs はGVHDを抑制する



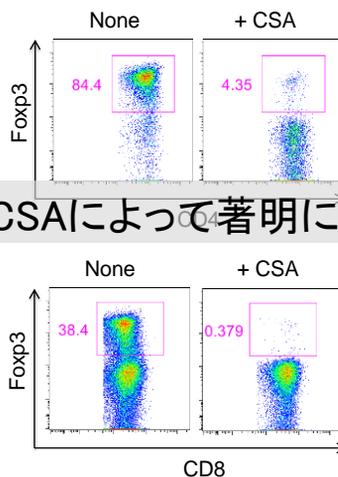
T cell transfer groups

- 1) GFP⁻ CD4⁺ + GFP⁻ CD8⁺ (CD4⁺ & CD8⁺ iTreg)
- 2) Scurfy CD4⁺ + GFP⁻ CD8⁺ (CD8⁺ iTreg)
- 3) GFP⁻ CD4⁺ + Scurfy CD8⁺ (CD4⁺ iTreg)
- 4) Scurfy CD4⁺ + Scurfy CD8⁺ (no Treg)



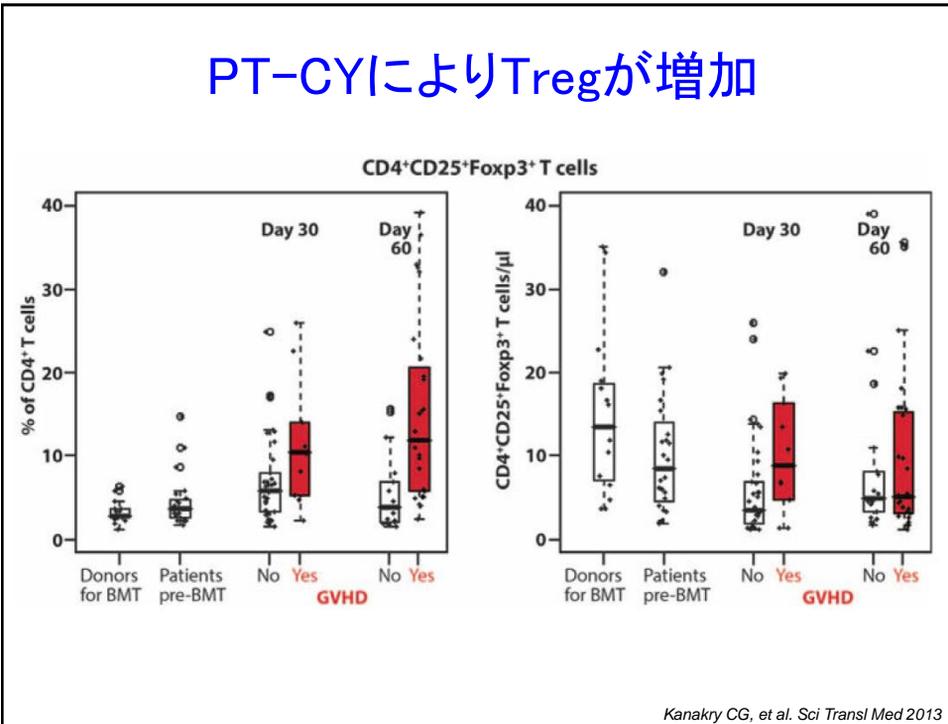
Sawamukai N & Satake A et al., Blood, 2012

カルシニューリン阻害薬がiTreg分化に影響



CD8⁺TregはCSAによって著明に分化阻害される。

Satake A et al. PlosOne 2014

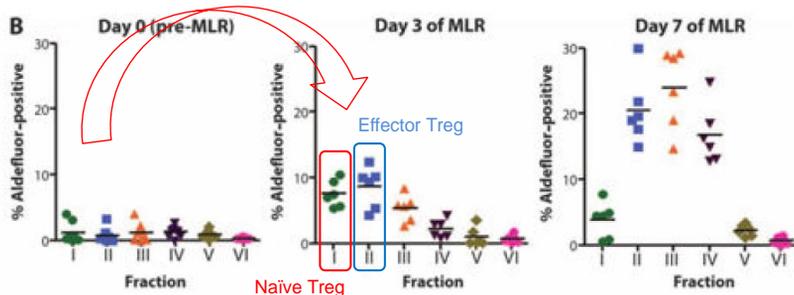


Aldehyde Dehydrogenase Expression Drives Human Regulatory T Cell Resistance to Posttransplantation Cyclophosphamide

Christopher G. Kanakry, Sudipto Ganguly, Marianna Zahurak, Javier Bolaños-Meade, Christopher Thoburn, Brandy Perkins, Ephraim J. Fuchs, Richard J. Jones, Allan D. Hess, and Leo Luznik

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center and Department of Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA

アロ刺激によりALDHがTregに誘導される。



Kanakry CG, et al. *Sci Transl Med* 2013

自己GVHD

Auto GVHDに関する報告

Cyclosporine-induced graft-versus-host disease after autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. (*Ann Hematol.* 1991; 62(5):156-9.)

Induction of cutaneous graft-versus-host disease by administration of cyclosporine to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. (*Blood.* 1992; 79(11):3031-5.)

Cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease following autologous blood stem cell transplantation for lymphoma. (*Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(6):1081-3.)

Cyclosporin A-induced graft-versus-host disease following autologous bone marrow and stem cell transplantation in hematological malignancies of childhood. (*Bone Marrow Transplant.* 1998;21(9):901-7.)

Clinical course and predictive factors for cyclosporin-induced autologous graft-versus-host disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. (*Br J Haematol.* 2000; 111(3):745-53.)

自己GVHD

Auto GVHDに関する報告

Cyclosporine-induced graft-versus-host disease after autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. (Ann Hematol. 1991; 62(5):156-9.)

Induction of cutaneous graft-versus-host disease by administration of **cyclosporine** to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. (Blood. 1992; 79(11):3031-5.)

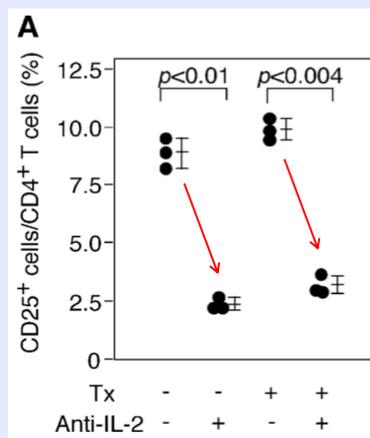
Cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease following autologous blood stem cell transplantation for lymphoma. (Bone Marrow Transplant. 1996; 17(6):1081-3.)

Cyclosporin A-induced graft-versus-host disease following autologous bone marrow and stem cell transplantation in hematological malignancies of childhood. (Bone Marrow Transplant. 1998;21(9):901-7.)

Clinical course and predictive factors for **cyclosporin**-induced autologous graft-versus-host disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. (Br J Haematol. 2000; 111(3):745-53.)

⇒ 共通点:低容量CSAによってauto GVHDを誘導。

IL-2 の中和はTregを減少させる



Setoguchi R et al. JEM 2005

低容量CSAによるauto GVHDの誘導メカニズム(推測)

CSA	TconvからのIL-2産生	Treg	Tconv
なし	少量	CD4 ⁺ T細胞のうち10 ~15%で維持	Tregによる抑制 (免疫寛容)
高濃度	IL-2産生 ↓ ↓	割合 ↓、機能 ↓ (IL-2減少による)	CSAによる抑制
低濃度	IL-2産生 ↓	割合 ↓、機能 ↓ (IL-2減少による)	Treg阻害による Tconv活性化

今日の話

1. GVHDの分類、メカニズム、GVL効果
2. 急性GVHDの予防
3. 急性GVHDの治療(細胞療法を中心に)
4. 制御性T細胞に関する解明と発見
(急性GVHD抑制におけるnTregとiTregの比較)
5. 慢性GVHDに対する治療。(新たな治療の試み)

慢性GVHD

晩期合併症の1つ。強皮症、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチなどの自己免疫疾患に類似した症状を呈する。

多くの場合複数臓器に出現し、皮膚、涙腺、唾液腺、口腔粘膜、肺、食道、胃腸管、肝臓、骨格筋、関節、生殖器、漿膜などが犯され、QOLの低下を来たす原因となる。

病態

T細胞だけでなく、B細胞の関与も示唆されているが、その病態は明らかになっていない。

リスク因子として、年齢、急性GVHDの既往、移植後発症までの時間、ドナー、移植時病期、GVHD予防法、性不一致、ビリルビン値、Karnofsky Performance Status (KPS)、血小板数が報告されている。

診断

少なくとも一つの診断的徴候、または病理検査などで裏付けられた少なくとも一つの特有徴候が存在することか必要。

発症頻度

臍帯血移植を除く全体で39.0% (limited 14.4%, extensive 22.7%)

血縁者間骨髄移植36.5% < 非血縁者間骨髄移植43.2%

< 末梢血幹細胞移植56.8%

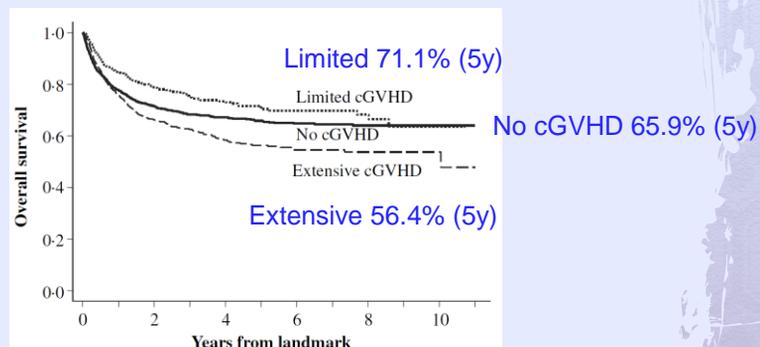
臍帯血移植は22.5%と低率で特にextensive型が8.0%と低い発症率。

(平成20年度全国調査報告書より)

cGVHDの発症とGVL効果

JMDPデータ 2609例 (1993年～2004年)

cGVHD合併例ではcGVHD(-)群と比較して低い再発率



Ozawa S et al. British Journal of Haematology 2007

慢性GVHDのglobal severityおよびハイリスク徴候に基づいた初期全身治療の適応

Global severity	全臓器での最高 score	侵襲臓器数	高リスク徴候*	全身治療
軽症	1 (肺なし)	≤2	なし	しない
			あり	開始†
中等症	1 (肺なし)	≥3	あり or なし	開始†
	2 (肺 score 1)	Any		
重症	3 (肺 score 2)	Any	あり or なし	開始

*慢性 GVHD 発症時に 血小板 < 10 万 / μ l, Progressive onset, 又は総ビリルビン > 2 mg/dL

†特に再発リスクの高い患者では GVL と慢性 GVHD のバランスを考慮

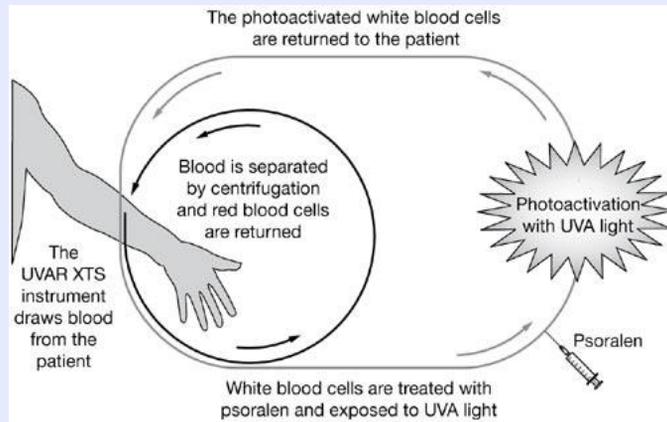
日本造血細胞移植学会雑誌 第1巻 第2号 (2012) より

慢性GVHDに対する治療

ステロイド剤が標準治療法であるが、ステロイド剤は長期投与に伴う有害事象も多く、有効性も十分とはいえないため、新たな治療法の開発が必要である。

ステロイド抵抗性の場合、確立された治療法はなく、カルシニューリン阻害薬やMMF、sirolimus、ECP、alemtuzumab, etanercept, hydroxychloroquine, pentostatin, 高用量 methylprednisoloneパルス療法, 低用量MTXなどが使用されている。

Extracorporeal photopheresis procedure

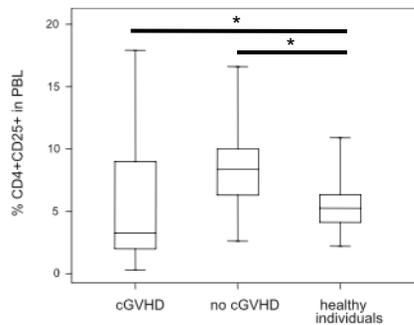


Marshall SR (2006) Technology Insight: ECP for the treatment of GVHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol* 3: 302–314

nature
CLINICAL
PRACTICE **ONCOLOGY**

移植後免疫寛容におけるTregsの役割

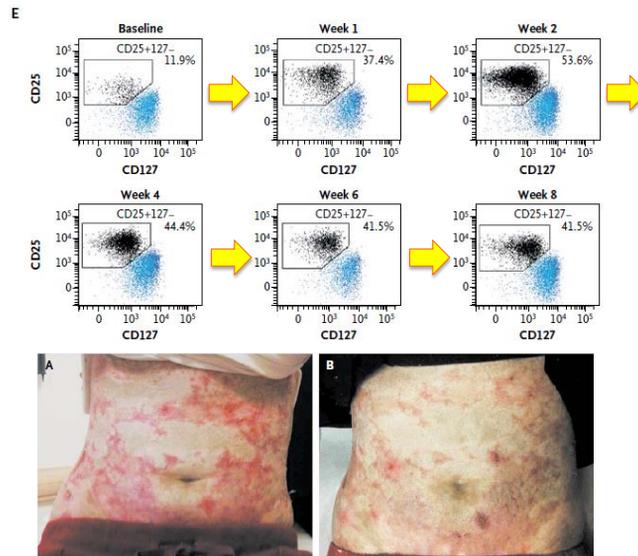
慢性GVHDではTreg比率が低下。



Zorn E. et al. *Blood*. 2005; 106: 2903-2911.

Matsuoka K. et al. *J Clin Invest*. 2010; 120: 1479-1493.

IL-2の投与はTregの増加を促し、慢性GVHDを軽減させる



Koreth J. et al. NEJM 2011

治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対する 低用量インターロイキン-2(IL-2)皮下投与の第 I / II a 相試験

治験実施施設

岡山大学病院 血液・腫瘍内科

札幌医科大学附属病院 腫瘍・血液内科

東京都立駒込病院 血液内科

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

千葉大学医学部附属病院 血液内科

名古屋大学医学部附属病院 血液内科学

関西医科大学附属枚方病院 第1内科

国立病院機構南岡山医療センター 血液内科

愛媛県立中央病院 血液内科

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対する 低用量インターロイキン-2(IL-2)皮下投与の第 I / II a 相試験

対象 ステロイド不応性/不耐性の慢性GVHD患者(評価可能症例 最大18例)

選択基準

- 骨髄破壊的又は骨髄非破壊的な前処置法による同種造血幹細胞移植を受けた患者
- 移植日から180日以上が経過した患者
- ステロイド治療に不応性または不耐性の慢性移植片対宿主病(慢性GVHD)^{#1}の患者
#1:過去にプレドニゾン相当量として1.0mg/kg 連日2週, 0.5mg/kg 連日4週, 1.0mg/kg 隔日4週 のいずれかの治療に反応がない、あるいは継続困難な患者。慢性GVHDの広範囲/限局型の別、また重症度分類、障害臓器を問わない。
- 登録前2週間は、ステロイドの投与量を変更していない患者
- 登録前4週間は、他の免疫抑制剤(カルシニューリン阻害剤、シロリムス、ミコフェノール酸モフェテル)の追加投与、投与量の変更、中止がなされていない患者。ただし、カルシニューリン阻害剤については、カルテに記載された目標血中濃度に応じた承認用法・用量内の調節は許容される。
- 主要臓器に重篤な機能障害がない患者(登録前の同一日の検査値)
成長因子投与又は輸血されていない状態にて、以下の骨髄機能を有すること
絶対好中球数(ANC: absolute neutrophil count) > 1000/mm³
血小板数 > 50,000/mm³
総リンパ球数 > 400/mm³
AST^{#2} < 2 × 施設基準正常上限
総ビリルビン^{#2} < 2.0 mg/dl
クレアチニン[Cr]^{#3} < 2 × 施設基準正常上限
#2. 肝機能検査(LFT: liver function test)異常が活動性慢性GVHDによるものであり、他の原因を否定できる場合は、登録可能である。ただし、肝機能異常が活動性慢性GVHDの唯一の症状である患者は、治療登録前に肝生検でGVHDを診断することを必須とする。
#3. 米国で関連臨床試験において、腎機能低下症例においてIL-2投与後に重篤な血栓性微小血管障害(TMA: thrombotic microangiopathy)の発症が報告されている。
- 同意取得日の年齢が、18歳以上の患者
- 生殖能のある男性又は女性は、本試験の投与期間中及び投与完了後6ヶ月間にわたって適切な避妊を実施することが可能な(同意した)患者
- 自らの自由意思で試験参加の同意を書面で取得可能な患者。20歳未満の被験者の場合には、被験者自身に加え、代諾者(被験者の両親或いは法定代理人等)の同意を署名で取得すること。

除外基準

- 投与中のコルチコステロイド量がプレドニゾン相当量として1 mg/kg/日を上回る患者
- 登録前4週間に以下の薬剤を慢性GVHD治療の目的で投与された患者
TNFα阻害剤
ボルテゾミド
抗CD 20 抗体(リツキシマブ)
イマチニブ(但し、Ph-ALL移植後の維持療法としてcGVHD発症前から投与されている症例は、これを除外しない)
- 登録前4週間に以下の試験的治療を実施した患者
ECP療法(体外循環式光化学療法: extracorporeal photopheresis)
UV療法(紫外線/光線: Ultraviolet)
タミバロテン内服
その他の試験的治療
- 登録前180日間に以下の薬剤を使用した患者
抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin, ATG)、抗CD52抗体(Alemtuzumab)、抗CD3抗体(OKT 3)、抗CCR 4抗体(Mogamulizumab)
抗CD 25 抗体(Basiliximab, denileukin difftox)、抗CD 30 抗体(brentuximab vedotin)、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体
このほか、制御性T細胞の動態に影響を与えられ得る抗体医薬
- 活動性悪性疾患の再発が疑われる患者
- 活動性感染症のコントロールが不良であると主治医により判断される患者
- 余命が3ヶ月間未満であると予想される患者
- 妊婦又は授乳婦
- IL-2投与の来院スケジュールを遵守できない患者
- コントロール不良の狭心症又は症候性うっ血性心不全(NYHA分類III又はIV)の既往または合併している患者(NYHA: New York Heart Association)
- 臓器移植(同種移植片)のレシピエントである患者
- HLA-A, B, DRの血清型6座で2座以上不適合であるドナーより移植を受けた患者(ただし、臍帯血移植におけるHLA 2 座以上不適合は、これを除外しない)
- CTCAE Grade3以上の不安定狭心症、心筋梗塞、深部静脈血栓症、脳梗塞の既往のある患者
- 抗凝固療法中の患者
- 移植急性期に重症のTMA(破碎赤血球が見られ、血清クレアチニン値が正常上限の2倍を超える上昇を伴う)の既往がある患者
- 原疾患が、IL-2受容体であるCD25を発現する血液腫瘍である症例
- この他、主治医により本試験に適さないと判断される患者

治験デザイン

治療抵抗性cGVHDに対する少量IL-2皮下投与の第I/IIa相試験

導入期のTreg増加を維持する隔日IL-2投与による安全性の担保と安定的なTreg増加



主要評価項目

- ① IL-2皮下投与の4週間投与時の最大耐量 (MTD: maximum tolerated dose) の決定
- ② 3ヶ月の治療効果維持生存率 (Failure Free Survival; FFS) を指標とする有効性の検討

副次評価項目

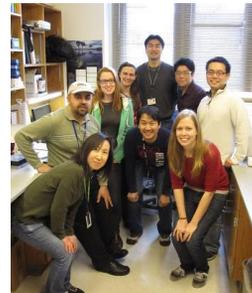
- ① IL-2皮下投与の12週間におけるCTCAE ver. 4.0に基づく安全性の検討
- ② NIH治療効果判定基準、及びステロイド減量効果に基づく臨床効果の検討
- ③ IL-2皮下投与の制御性T細胞数の増加を指標とした免疫学的効果の検討

謝辞

関西医大第一内科



University of Pennsylvania
Kambayashi Lab



ご清聴ありがとうございました。