

その後、前処置毒性を減らすと同時に免疫抑制効果を高めることを目的として、前処置の内容を変更した次のパイロット臨床試験(22)が実施された。また、この臨床試験では、GVHD の発症を更に低減させるために、移植片に含まれる CD3 陽性細胞レベルを最初のパイロット試験から 1 桁減少させた。すなわち GVHD 発症の閾値として報告された数値 [($<4 \sim <5$) $\times 10^4$ 個/kg] (25, 26) 以下に低下させるために、細胞分離装置を用いて調製された高純度の CD34 陽性細胞集団が使用された。計 43 例の患者に、 10×10^6 個/kg の CD34 陽性細胞と 0.2×10^5 個/kg の CD3 陽性細胞を含むハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞を移植した結果、2 次生着を含む最終的な生着率が 100% となり、Grade II ~ IV の急性 GVHD の発症が 0/41 例、慢性 GVHD の発症が 1/37 例とほぼ完全に GVHD の発症も回避できた。そのパイロット試験の概要を「ペルージャ大学の 2 回パイロット臨床試験」として表 6 に示す(24)。

表 6 ペルージャ大学の第 2 回パイロット臨床試験 (1995-1997)

(Aversa F の論文 24 の Table 2 を転載)

Table 2
The second pilot study (1995-1997)

Conditioning regimen	T-cell depletion :	E-rosette + CD34 selection (Ceprate)																		
<p> sTBI TT -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 days Fludarine ATG HSCT </p>	Graft composition CD34 ⁺ CD3 ⁺	10 $\times 10^6$ kg ⁻¹ 0.2 $\times 10^5$ kg ⁻¹																		
TBI 8 Gy in single dose at 16 cGy/m Thiotepa 10 mg/kg Fludarabine 40 mg/sqm $\times 5$ Rabbit ATG 5 mg/kg $\times 5$	Results Primary engraftment	41 (95%)																		
	Secondary engraftment Overall engraftment Acute GvHD II-IV Chronic GvHD	2 43 (100%) 0/41 1/37																		
	Disease-free survivors: AML ALL	4/20 4/23																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AML</th> <th>All</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients</td> <td>20</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Median age</td> <td>30</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>CR I</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>CR \geq II</td> <td>10</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Relapse</td> <td>7</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>		AML	All	Patients	20	23	Median age	30	22	CR I	3	4	CR \geq II	10	11	Relapse	7	8	
	AML	All																		
Patients	20	23																		
Median age	30	22																		
CR I	3	4																		
CR \geq II	10	11																		
Relapse	7	8																		

更に、Aversa F らは、上記のパイロット臨床試験を経て、目標症例 100 例を対象とした「再発高リスク急性白血病患者におけるフルハプロタイプミスマッチ移植による第 II 相臨床試験」(27)を行い、新たな細胞分離装置を用いることによりワンステップで CD34 陽性細胞を選択的に分離した造血幹細胞を大量に移植することで、移植後の免疫抑制剤を使わなくとも、高い生着率と最小限の GVHD 発症率が達成できることを検証している(表 7)。なお、先の第 2 回パイロット臨床試験において、移植後の免疫系再構築を促進する目的で、2 例に

移植3ヵ月後にドナーTリンパ球をAdd-backしているが、Tリンパ球Add-back量が少量(3×10^4 個/kg)であったにもかかわらず1例でGrade IVの急性GVHDが発症し、死亡に至っている(22)。したがって、上記第II相臨床試験(27)においては、ミスマッチ移植における移植片中に含まれるCD3陽性細胞の閾値として、 3×10^4 個/kgが採用されており、これが以降のT細胞除去ミスマッチ移植における目指すべき閾値と考えられている。

以上、2つのパイロット臨床試験及び上記第II相臨床試験の全ての解析において、ミスマッチ移植における生着率とGVHD発症の課題は克服されたが、非血液疾患死亡率〔全183例において、移植時完全寛解(CR)例では47%、再発例では62%にのぼり、それら死亡例の70%が感染症による〕、及び白血病再発率〔全183例において、移植時にCR1の急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia: AML)又は急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)患者では19%又は22%、CR2以上では36%又は56%、再発例では49%又は90%〕は依然として高く、この観点でのより有効な治療戦略の開発が必須となっている(23)。

**表7 再発高リスク急性白血病患者におけるフルハプロタイプ
ミスマッチ移植による第II相臨床試験 (27)**

患者及び方法	概要
対象患者	AML: 67例 (CR 1: 19、CR 2: 14、CR>2: 9、再発: 25) ALL: 37例 (CR 1: 14、CR 2: 8、CR>2: 2、再発: 13)
前処置	全身照射 + Thiotepa + Fludarabine + ATG
アフエレーシス	末梢血造血幹細胞はG-CSF製剤により動員して採取
CD34陽性細胞分離装置	CliniMACS使用例: 88例 (回収率中央値: 79%、純度: 90%) Isolex使用例: 16例 (回収率中央値: 71%、純度: 95%)
移植後のGVHD予防	免疫抑制剤は使用せず
結果	概要
移植細胞数	CD34陽性細胞数中央値: 13.8×10^6 個/kg [(5.1~29.7) $\times 10^6$ 個/kg] CD3陽性細胞数中央値: 1×10^4 個/kg [(0.04~3.0) $\times 10^4$ 個/kg]
生着率	Overall: 100/101 (Primary: 94/101、Secondary: 6/7)
GVHD発症率	急性GVHD: 8/100、慢性GVHD: 5/70
非血液疾患死亡率	38/104例 (CMV感染死: 14例、Aspergillus感染死: 4例)
再発率(2年後)	移植時CR例: 9/66 (AML: 7/42、ALL: 2/24) 移植時再発例: 17/38 (AML: 10/25、ALL: 7/13)
無病生存率(中央値22ヵ月)	AML患者42例: 48%、ALL患者24例: 46%