

臨床トピックス

同種造血細胞移植後 GVHD 治療の進歩

稲本 賢弘*

内容紹介

同種造血細胞移植後移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) はドナー免疫細胞が引き起こす免疫反応である。急性 GVHD は皮膚、肝臓、消化管が標的となり、慢性 GVHD は自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、眼、口腔、肺、食道、消化管、肝臓、筋肉、関節・筋膜、生殖器、漿膜などの様々な部位が標的となる。近年、GVHD の病態に関する動物モデルの知見が増え、治療標的が明確になってきた。さらに NIH 国際基準が定義されたことで診断や治療効果判定の標準化と薬剤開発のスキームが整備され、現在様々な機序を標的とした分子標的治療薬の開発が世界中で進んでいる。本稿では進歩する GVHD 治療の現状を概説する。

はじめに

GVHD は急性 GVHD と慢性 GVHD に分類され、以前は GVHD 発症時期が移植後 100 日未満と以上で分類が行われていたが、2005 年に国際基準として提唱された NIH 基準により、臨床症状に基づいて区別することが決められ、臓器別に明確な症状や重症度の定義が行われた¹⁾。急性 GVHD は皮膚、肝臓、消化管が標的となり、皮疹、ビリ

ルビン上昇、下痢などの症状を呈する。慢性 GVHD は自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、眼、口腔、肺、食道、消化管、肝臓、筋肉、関節・筋膜、生殖器、漿膜などの様々な部位が標的となる。国際基準を用いることで、より客観的に状況を定義することが可能となり、臨床試験の適格基準、重症度評価や予後予測、全身免疫抑制治療の開始基準を標準化することが出来るようになった。

カルシニューリン阻害薬とメトトレキサートを中心とした従来の GVHD 予防法において、日本人における急性 GVHD の発症頻度は HLA 一致血縁者間移植で Grade II-IV が 3 割、III-IV が 1 割程度であり²⁾、白人よりやや頻度が低い。HLA 不一致、高年齢、女性ドナーから男性患者への移植、末梢血幹細胞移植、骨髄破壊的前処置で発症頻度が増すことが知られる。侵襲臓器としては皮膚、消化管、肝臓の順に多い。慢性 GVHD に関しては NIH 基準を用いて日本人と白人で発症頻度を比較した研究において、日本人は骨髄移植後が 15%、末梢血幹細胞移植後が 27% であり、いずれも白人より頻度が 15% 程度低い³⁾。侵襲臓器としてはいずれの人種も皮膚、口腔の頻度が高く、日本人では眼と肝臓が多い。

I. 病因と病態

急性 GVHD の発症にはホストの抗原提示細胞の存在が必須であることがマウスモデルによって示されている⁴⁾。その後ホストの標的臓器に同種抗原の発現がなくても急性 GVHD が発症することが証明され、ホストの抗原提示細胞と炎症性サ

— Key words —
移植片対宿主病、体外循環式光化学療法、イブリン、
ルキソリチニブ、ベルモスジル

* Yoshihiro Inamoto : 藤田医科大学医学部 造血細胞移植・
細胞療法学 教授

イトカインが必須条件であることが示された⁵⁾。病態は①ホスト抗原提示細胞の活性化, ②ドナー T 細胞の活性化・増殖, ③標的臓器へのホーミング, ④細胞性および炎症性反応の順に進む。この炎症カスケードは移植前処置(大量抗がん剤や全身放射照射)によって生じた消化管などの粘膜障害によって体内に混入した微生物や傷害組織がパターン認識受容体である pathogen-associated molecular pattern (PAMP) や damage/danger-associated molecular pattern (DAMP) に認識されることで, 活性化が修飾される⁶⁾。

慢性 GVHD 発症の根源となる免疫反応は移植直後から始まっていると考えられ, 自然免疫と獲得免疫の両方が関与している。病態は急性炎症に始まり, 慢性炎症・免疫調節不全を経て, 最終的には組織の線維化を来して後遺症を残すという, 3段階で進むモデルが定説となった⁷⁾。基礎研究から判明した Th17 細胞, Tc17 細胞, 制御性 T 細胞, 濾胞性ヘルパー T 細胞, B 細胞シグナル, マクロファージ, 線維化促進因子などの様々な標的に対する治療薬の開発が進んでいる。また, 慢性 GVHD は感染, 日焼け, 外傷などの移植後に受けた機械的刺激が契機となって病態が進行することも知られている⁸⁾。

II. 治療薬の進歩

急性 GVHD も慢性 GVHD も軽症例は局所治療で改善することがあるが, 軽症ではない場合は全身ステロイド治療(プレドニゾロン換算で 0.5~2 mg/kg)を開始するのが現在の標準的治療法である。初回全身治療の奏効割合はいずれも 6~7 割に留まるため, 3~4 割の患者において二次治療が必要となる。GVHD に対する新規治療薬は二次以降の治療を対象として開発が進み, この 10 年で承認された薬剤が数多く登場した。現在本邦において急性 GVHD に対しては抗胸腺グロブリン(anti-thymocyte globulin: ATG), 間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC), ルキシソリチニブが承認されている。慢性 GVHD に対しては体外循環式光化学療法(extracorporeal photopheresis: ECP), イブルチニブ, ルキシソ

リチニブ, バルモスジルが承認されている。急性および慢性 GVHD 二次治療薬の中で無作為化比較試験によって優位性が示されているものはルキシソリチニブのみである。2025 年の米国 NCCN ガイドラインにおいて, ルキシソリチニブはステロイド治療抵抗性の急性および慢性 GVHD の両方に対して category 1 (強く推奨される)の推奨度が記載されている。本稿では新規薬剤を中心に各薬剤の特徴を概説する。

①ルキシソリチニブ

JAK1/2 に選択的な JAK 阻害薬であり, Th1/Th17 のエフェクター細胞の活性化を抑制する一方で, STAT5 の活性化には影響しないため Treg ホメオスタシスへの影響が限定される利点があり, 急性および慢性 GVHD の治療薬として理想的な薬効を有している。

急性 GVHD に関しては, ステロイド抵抗性の患者にルキシソリチニブと従来治療を比較する国際共同無作為化第Ⅲ相試験(REACH2 試験)が行われた⁹⁾。日本を含む世界中から 309 例の患者が参加し, 154 例がルキシソリチニブ群に, 155 例が従来治療群に割り付けられた。主要評価項目である治療後 28 日目の全奏効割合は, ルキシソリチニブ群の方が従来治療群よりも高かった (62.3% vs. 39.4%, $p < 0.001$)。注意すべき有害事象として血小板減少症や貧血が挙げられるが, 用量調整により治療継続が可能であることが多い。

慢性 GVHD に関しては, ステロイド抵抗性の患者にルキシソリチニブと従来治療を比較する国際共同無作為化第Ⅲ相試験(REACH3 試験)が行われた¹⁰⁾。329 例の患者が参加し, 165 例がルキシソリチニブ群に, 164 例が従来治療群に割り付けられた。主要評価項目は 24 週時点の全奏効割合で, ルキシソリチニブ群 49.7% に対し従来治療群 25.6% であり, ルキシソリチニブの優位性が示された。また, Lee 症状スケールを用いて定義した奏効割合もルキシソリチニブ群 24.2% に対し従来治療群 11.0% であり, ルキシソリチニブの優位性が示された。ルキシソリチニブ群の 24 週時点での臓器別奏効割合は消化管, 食道, 口腔, 皮膚, 関節の順で高かつ

た。有害事象としてはルキシソリチニブ群で貧血や感染症がやや多かったが、用量調整により治療の継続が可能であることが多い。

② ECP

ECP は体外に取り出した末梢血単核球に光感受性を高める 8-メトキシソレラン処理をした後に UV-A 照射を行い体内へ戻す治療法である。アフレーシスを要する治療法であるが、重篤な有害事象が少ないのが特徴である。作用機序は、アポトーシスを起こした単核球や樹状細胞を介する抗炎症・免疫抑制作用、制御性 T 細胞誘導による免疫寛容、Th17 細胞の減少などを介して免疫状態を修飾すると考えられている。

海外においてステロイド抵抗性で皮膚病変を有する慢性 GVHD 患者 100 例を対象とした国際共同無作為化第 II 相試験が行われた¹¹⁾。主要評価項目である治療後 12 週の Total Skin Score (TSS) 改善割合は ECP 群 14.5%、対照群 8.5% であったが両群間で有意差はなかったため、海外では慢性 GVHD 治療での薬事承認は得られていない。Post-hoc 解析で、TSS が 25% 以上改善しステロイド投与量を 50% 以上減量できた患者の割合は、ECP 群で有意に高く、3 か月以上治療した症例で改善割合が増すことが追加報告され、本邦ではステロイド抵抗性または依存性およびステロイド不耐容の慢性 GVHD 患者を対象とした治験が実施された。15 例が参加し、24 週目までの予定された ECP 治療スケジュールを完遂できた 12 例中 8 例 (66.7%) で奏効が得られた¹²⁾。

③ イブルチニブ

イブルチニブは bruton tyrosine kinase (BTK) と interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) の両方を抑制する作用を持つため、B 細胞と T 細胞の両者が関与する慢性 GVHD の治療薬として期待できる。米国にてステロイド依存性または抵抗性の慢性 GVHD 患者 42 例において第 II 相試験が行われ、世界で初めて慢性 GVHD 治療薬として薬事承認が得られた薬剤である¹³⁾。皮膚または口腔に活動性 GVHD を有する患者のみが対象で

あったが、6 か月までの最大奏効割合は 67%、奏効が 20 週以上持続した患者が 71% であった。臓器別の最大奏効割合は口腔、皮膚、消化管のいずれにおいても 8 割以上であった。治療により、血清中の炎症関連蛋白、炎症性ケモカイン、増殖・線維化蛋白の抑制も認めた。本邦の治験の対象はステロイド依存性またはステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者 19 例であり、14 例 (73.7%) で奏効が得られた¹⁴⁾。臓器別最大奏効割合は消化管、肝臓、関節、食道、皮膚の順で高かった。注意すべき有害事象として不整脈、筋肉痛、下痢、出血が挙げられる。

④ ベルモスジル

ベルモスジルは、経口の選択的 rho-associated protein kinase (ROCK) 2 阻害薬で、自己免疫疾患における免疫反応を調節する薬効を有する。ROCK2 が活性化すると STAT3 を活性化し、ROR γ t, IRF4, IL-17, IL-21 を増やすことで炎症が悪化するだけでなく、STAT5 を抑制することで制御性 T 細胞を減らす方向に作用する。さらに、ROCK2 は線維芽細胞のコラーゲン産生および細胞増殖を起こす作用も有する。すなわち、ROCK2 の活性化は慢性 GVHD の病態に深く関わっている。

米国にて治療抵抗性の慢性 GVHD に対して第 II 相試験が行われた¹⁵⁾。132 例の患者が参加し、イブルチニブやルキシソリチニブによる治療歴のある患者も多数含まれた。重症例が多いにも関わらず、主要評価項目である最大全奏効割合は 76% であった。臓器ごとの最大奏効割合は関節、消化管、口腔、食道、眼の順で高かった。薬剤投与量や治療抵抗性の程度、前治療数、侵襲臓器数、イブルチニブやルキシソリチニブの使用歴によるサブグループに分けても、奏効割合が 6~8 割と安定していた。重篤な有害事象が少なく、継続性に優れた薬剤であった。本邦での治験は 21 例の患者が参加し、うち 12 例は二次治療としてベルモスジルが使用され、最良全奏効割合は 85.7% であった¹⁶⁾。

おわりに

現在も多数の薬剤の開発や承認が進んでおり、これまでステロイド投与が中心であった GVHD 治療にパラダイムシフトが起きつつある。海外では複数の新薬を用いた併用療法や初回治療にステロイドを含まない治療法の治験や研究が進んでいる。今後の研究結果によって標準治療が大きく変わる可能性があり、患者の予後や QOL 改善につながることを期待される。一方、GVHD は様々な病態機序を有するため、各々の機序を標的にした薬剤になるべく多く承認されることが望まれる。薬剤の種類が増える一方、現時点では個々の患者に対して最も有効性の高い薬剤を予測するためのデータが乏しく、さらなる基礎・臨床研究が必要である。一方、新規治療法の登場によって、治療強化に伴う免疫不全の悪化、薬剤特有の有害事象の出現、原疾患再発リスクの増加などにも注意する必要がある。

利益相反

(講演料) ノバルティスファーマ、ヤンセンファーマ、Meiji Seika ファルマ

(受託研究費) Meiji Seika ファルマ

文 献

- 1) Filipovich AH, et al : National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ; 11 : 945-956.
- 2) Kanda J, et al : Graft-versus-host disease after HLA-matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation : Comparison of North American caucasian and Japanese populations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 ; 22 : 744-751.
- 3) Inamoto Y, et al : Comparison of characteristics and outcomes of late acute and NIH chronic GVHD between Japanese and white patients. *Blood Adv* 2019 ; 3 : 2764-2777.
- 4) Shlomchik WD, et al : Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science* 1999 ; 285 : 412-415.
- 5) Teshima T, et al : Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* 2002 ; 8 : 575-581.
- 6) Ferrara JL, et al : Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009 ; 373 : 1550-1561.
- 7) Cooke KR, et al : The biology of chronic graft-versus-host disease : A task force report from the national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 ; 23 : 211-234.
- 8) Williams KM, et al : National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. The 2020 etiology and prevention working group report. *Transplant Cell Ther* 2021 ; 27 : 452-466.
- 9) Zeiser R, et al : Ruxolitinib for Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1800-1810.
- 10) Zeiser R, et al : Ruxolitinib for Glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 228-238.
- 11) Flowers ME, et al : A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008 ; 112 : 2667-2674.
- 12) Okamoto S, et al : Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2018 ; 108 : 298-305.
- 13) Miklos D, et al : Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017 ; 130 : 2243-2250.
- 14) Doki N, et al : An open-label, single-arm, multicenter study of Ibrutinib in Japanese patients with steroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* 2021 ; 27 : 867. e1-867. e9.
- 15) Cutler C, et al : Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy : the ROCKstar Study. *Blood* 2021 ; 138 : 2278-2289.
- 16) Inamoto Y, et al : An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD. *Am J Hematol* 2024 ; 99 : 1917-1926.