

造血細胞移植と免疫応答に 関する研究

「免疫・アレルギー等研究事業」臓器移植部門研究報告

【小寺班】造血細胞移植と免疫応答に関する研究

総合研究報告	主任研究者	小寺 良尚	名古屋第一赤十字病院 骨髓移植センター長	133
総括研究報告	主任研究者	小寺 良尚	名古屋第一赤十字病院 骨髓移植センター長	138
分担研究報告				
〔テーマ1〕造血細胞移植の供給率の向上				
1-1 造血細胞移植の供給率と成績向上に関する研究	………	小寺 良尚	名古屋第一赤十字病院 骨髓移植センター長	143
1-2 海外骨髓バンクドナーを用いた骨髓移植の整備と成績向上に関する研究	………	池田 康夫	慶応義塾大学医学部 血液内科教授	148
〔テーマ2〕移植抗原群のDNA化 [°] と免疫応答				
2-1 HLAのDNA化 [°] の普及に関する研究	………	笹月 健彦	九州大学生体防御医学 研究所遺伝部門教授	156
2-2 HLA以外のヒトアロ抗原に関する研究	………	十字 猛夫	日本赤十字社 中央血液センター所長	160
2-3 移植抗原とGVHD, GVLに関する研究	………	森島 泰雄	愛知県がんセンター病院 血液化学療法部長	165
〔テーマ3〕HLA不適合移植				
3-1 新規 [°] ザイムを用いた難治性白血病に対する遺伝子治療	………	浅野 茂隆	東京大学医科学研究所 病態薬理研究部教授	170
3-2 HLA不適合移植並びに自家造血幹細胞移植の評価と適応に関する研究	………	小川 啓恭	大阪大学医学部 分子病態内科学助教授	171
〔テーマ4〕同種末梢血幹細胞移植				
4-1 同種末梢血幹細胞移植に関する臨床的研究	………	原田 実根	岡山大学医学部 第二内科教授	176
4-2 同種末梢血幹細胞移植における血球及び免疫学的再構築－骨髓移植との比較－	………	堀田 知光	東海大学医学部 血液リウマチ内科教授	182
〔テーマ5〕同種末梢血幹細胞移植				
5-1 造血幹細胞のex vivo増幅と臨床応用に関する研究	………	中畑 龍俊	京都大学大学院 医学研究科教授	186
5-2 精製造血幹細胞移植の確立と普及に関する研究	………	河 敬世	大阪府立母子保健総合 医療センター小児内科部長	191

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）

総合研究報告書

造血細胞移植と免疫応答に関する研究

主任研究者 小寺良尚（名古屋第一赤十字病院骨髄移植センター長）

研究要旨 我が国の非血縁者間骨髄移植の成績は同胞間移植の成績と等しく、海外の成績より勝っていて、治療効率が高いことを確認した。HLA-A,B 遺伝子学的適合が移植成績を向上させることを確認した。HLA-C 座抗原、マイナー抗原（HA-1）が GVL（移植造血細胞の抗白血病効果）に関るとの示唆を得た。民間臍帯血バンクの臍帯血採取、保存に関する規準を整備しつつ、それらを介した非血縁者間臍帯血移植を実施した。HLA 一座不適合非血縁者間移植を開始した。同種末梢血幹細胞移植、DLT（ドナーリンパ球輸注）療法の基盤を構築した。精製造血幹細胞移植を実施、評価し、体外増幅造血幹細胞の臨床応用に備えた。

研究組織

分担研究者

小寺良尚 名古屋第一赤十字病院骨髄移植センター長

笹月健彦 九州大学生体防御研究所遺伝学部門教授

十字猛夫 日本赤十字社中央血液センター所長

森島泰雄 愛知県がんセンター血液化学療法部部長

池田康夫 慶應義塾大学内科学教授

浅野茂隆 東京大学医科学研究所病院長

原田実根 岡山大学医学部第二内科教授

加藤俊一¹⁾ 東海大学医学部小児科助教授

西平浩一¹⁾ 神奈川県立こども医療センター腫瘍科母子保健室長

原 宏¹⁾ 兵庫医科大学輸血部教授

小川啓恭²⁾ 大阪大学分子病態内科学助教授

堀田知光²⁾ 東海大学医学部血液リウマチ内科教授

河 敬世²⁾ 大阪府立母子保健総合医療センター小児内科部長

中畑龍俊 京都大学大学院医学研究科教授

¹⁾ 1997, 1998 年度

²⁾ 1999 年度

A. 研究目的：

多様化する造血細胞移植の成績向上と普及に関わる要因を主として免疫学的視点より研究する。即ち、1. 非血縁者間骨髄移植を支持する骨髄バンクシステムを拡充整備し骨髄移植医療の供給率を高める。2. 非血縁患者—ドナー間の HLA DNA タイピングを推進し至適ドナーの供給に資する。3. 非血縁者間臍帯血移植を実践する。4. HLA 適合ドナーの得られない患者において HLA 不適合移植を実施しその成績向上に必用な要因を検討する。5. 同種末梢血幹細胞移植法を確立し非血縁ドナーに応用する体制を造る。6. 造血幹細胞の ex vivo 増幅と

精製造血幹細胞移植法の検討を行う。

B.研究方法：

1. 日本骨髄バンクシステムのコンピューター化による強化、海外骨髄バンクとの提携拡大、患者相談窓口の運営等により移植医療の供給率の向上を図る。2. 約 1000 例の非血縁者間骨髄移植例における患者、ドナーの HLA DNA 解析が行われたので、血小板抗原群、マイナー抗原系も含めた解析をすすめ、その適合、不適合性の意義を検討する。3. 全国主要地域に存在する臍帯血バンクの相互利用システムを造り、非血縁者間臍帯血移植を実践する。4. HLA 不適合非血縁者間骨髄移植を実施し、その成績向上に必要な要因を検討する。5. 血縁者間末梢血幹細胞移植の症例が蓄積されつつあるので、それを解析し、同法を非血縁者間移植に適用する上で満たさなければならない条件を検討する。6. 精製多能性幹細胞移植を実施するとともに、それらの *ex vivo* 増幅と臨床応用の条件を検討する。

(倫理面への配慮：臨床試験の実施に当っては研究班のプロトコルを各施設倫理委員会で承認を受けた後、患者、ドナーに文書で同意を得た上で実施している。患者、ドナーの検体の利用に関しては、日本骨髄バンク、各臍帯血バンクを介して両者の同意が得られている。)

C.研究結果：

1. 2000 年 2 月現在日本骨髄バンクは 126,000 人のドナーと 8,900 人の患者を仲介し、患者の 28% に当る 2,491 人に非血縁者間骨髄移植を実施した。これらを解析した結果、その成績が 1) 急性白

血病においては HLA 遺伝的適合同胞間骨髄移植と等しい、2) 慢性白血病では、HLA が DNA レベルまで適合したドナーを選ぶことにより成績が改善する、3) NMDP により実施された白人間の非血縁者間骨髄移植の成績と比べると、全病型、病期において、我が国の方が一段優れている、ことが明らかになった。又、血縁者間骨髄移植における DLT 有用性の確立に基づき、非血縁者間における DLT 実施システムを構築した。海外骨髄バンクドナーから移植を受けた 56 例を解析した結果、症例はリスクの高いものが多かったが、無病生存率は国内ドナーからの移植と比べ有意差を認めなかった。1997 年 12 月に開設した日本骨髄バンク患者相談窓口への相談件数は 1999 年 7 月現在で累計 908 件であり、最近では月 60-70 件で推移している。相談時期は、ドナー検索中のものが 22.5% と最も多く、相談内容としては経済的問題が 22% を占めた。日本骨髄バンクにおける患者登録から移植実施まで期間(現在中央値：約 200 日)を短縮すべくコーディネートシステムのコンピューター化を開始し、その第一ステップとして、初期検索と、患者登録作業がインターネット上で可能となるシステムを構築した。

2. 非血縁者間骨髄移植例の内、初期の 440 組の解析により、HLA Class-I、特に A 抗原が DNA レベルで適合していることが GVHD を減らし、生存率を向上させることが明らかになった。又、その後の 980 組に関して、DRB1 および DQB1 の不一致が、生存及び GVHD 発症に与える影響を解析した結果、DRB1、DQBI の一致、不一致群間で 3 年生存率

に有意差はなかったが、GVHD の発症に関しては、DRB1 不一致が有意差を示し、GVHD 発症の危険因子となることが示唆された。同じ症例を対象として、急性GVHD非発症例におけるHLA DNA タイピング結果と移植後白血病再発との関係を検討したところ、全て適合例 113 例における再発率は 31.1%、A 又は B 不適合例 25 例のそれは 31.5%、DRB1 又は DQB1 不適合例のそれが 35.8%であったのに対し、C 不適合例の再発率は 9.3%であって、同種移植においてGVHD と GVL が分け得る可能性を示す初めての臨床知見を得た。マイナー抗原 HA-1 の役割につき、血縁者間骨髓移植例を対象として検討したところ、HLA が全て遺伝的に適合して HA-1 も適合している 20 例と、HA-1 は不適合である 7 例との間で、前者において 37%に再発を見たのに対し、後者は 0%であり、このマイナー抗原が GVL に関与している可能性が示された。

3. 民間臍帯血バンク (9 施設) のネットワーク化に基づいて実施された非血縁者間臍帯血移植 52 例を解析し、1) 生着率は 79%である、2) HLA 適合度は 4/6 適合まで許容範囲内にある、3) GVHD の発症率は 10.4%に止まったが、HLA 不適合度に応じて増加する、4) 腫瘍性疾患の生存率は 60.2%であって、骨髓移植と変わらない、との結果を得た。

4. HLA 血清学的一座不適合移植では単一施設で行なわれた 6 例中 4 例 (全て DR 座不適合) が生存しており、少なくとも Class-II 抗原の血清学的一座不適合移植までは非血縁者間でも可能であるとの示唆を得た。

5. 同種末梢血幹細胞移植の全国調査の

結果、79 施設より 275 例の報告があった。末梢血幹細胞動員、採取時のドナーにおける副作用としては、骨痛、腰痛：79%、倦怠感：23%、血小板減少：55% (内 50,000/ μ L 以下への低下例：7%)、肝機能障害：53%、が頻度の多いものであった。解析対象患者 198 例において、生着不全が 3 例(2%)に見られたが、血液学的回復は骨髓移植に比べ明らかに早かった。Grade-III, IV 度の急性GVHD が 14.5%に見られ、慢性GVHD は 64.8%に見られた。白血病症例における 2 年生存率は、スタンダードリスク群で 70%、ハイリスク群で 25%と予想された。

6. HLA 二座以上不適合血縁ドナーから精製血幹細胞 (CD34+細胞) 移植が、単一施設で 33 例に行われ、内 12 例が生存中で全体の 4 年生存率は 31%であったが、非腫瘍性疾患(6 例)では 67%、悪性腫瘍のスタンダードリスク(6 例)では 42%、ハイリスク(21 例)では 19%であって、HLA 二座以上不適合ドナーからも、幹細胞を精製すれば移植が可能であることが確認された。IL-6/sIL-6R、SCF を基本とした方法により、ヒト造血幹細胞の増幅が得られるか否かが、NOD/SCID マウスを用いて検討された。培養前の臍帯血由来 CD34+を移植したマウスに比し、IL-6/sIL-6R、SCF and/or FL,TPO 存在下で 1 週間培養後の細胞を移植したマウスでは、常により多くのヒト細胞が骨髓、脾臓、末梢血中に見られ、本培養法によりヒト造血幹細胞の著明な ex vivo 増幅が得られることが示された。

D. 考察：

1. 我が国において非血縁者間骨髓移

植は欧米以上に効率の良い医療であり、今後コーディネートシステムの改善、HLA 一部不適合非血縁ドナーの供給、患者年齢制限の撤廃等により移植医療の供給率を高めることは、意義のある事業と考える。

2. HLA DNA タイピングの結果、HLA-A、B が DNA レベルで適合していることが、良好な予後につながることで、Class-II が不適合の場合、GVHD は多くなるが予後には影響が無いことが確認されたと考える。HLA-C 座抗原や HA-1 等マイナー抗原の不適合が、むしろ再発抑制的に働くという新しい知見は、これらが不適合なドナーを選ぶことにより移植成績を向上させるということ以上に、GVL の標的抗原や作用機序を解明する上での好個のモデルとなるであろう。

3. 複数の民間臍帯血バンクのネットワークを介して患者-臍帯血の HLA 照合が中央化されたことにより、HLA 適合臍帯血を得る確立が向上し、時間が短縮され、これら経験は公的臍帯血バンクの設立に際して生かされた。

4. HLA 血清学的一座不適合非血縁者間骨髄移植の可能性と限界を検討することは、同移植法の供給率の向上を図る上で必須である。今年度の初期的検討では、少なくとも Class-II 抗原的一座不適合移植は可能であるとの示唆を得た。今後は不適合移植適応規準を定めていくことが必要であろう。

5. 同種末梢血幹細胞移植が健康保険の適用を受けた現在、ドナーの中、長期安全性を確認するためのドナーフォローアップシステムを全国規模で構築するとともに、骨髄移植より頻度が高いとされる GVHD の制御につき検討が必要であ

る。

6. 精製 CD34+細胞移植は、HLA 二座以上不適合移植を余技無くされる症例において、GVHD の担当細胞である T 細胞を有効に、且つ比較的簡便に除去しつつ一定の生着率を確保し得る最も現実的な方法である。生着率を更に向上させ、移植後の免疫学的再構築の促進、再発の抑止を図るには、一旦除去された T 細胞を一部再輸注することが必要であり、こうした技術の検討と実践は将来の成分移植、細胞治療に関する基礎となるものと思われる。造血幹細胞、造血前駆細胞の *ex vivo* 増幅に関しては、略基礎的検討が終わっており、臨床応用するための条件を検討する時期に来ていると考える。

E. 結論：

日本骨髄バンク並びに海外骨髄バンクからの HLA-DNA レベルまで適合したドナーからの非血縁者間骨髄移植の成績は少なくとも急性白血病においては HLA 遺伝的適合同胞間骨髄移植と同等になっており造血幹細胞移植を必要とする患者にとって第一選択肢である。HLA Class-I を DNA レベルで適合させることにより移植成績は向上する。他方、HLA Class-II 一座不適合非血縁者間骨髄移植は生存率を下げることなく可能であると思われる。臍帯血移植は特に小児の腫瘍性疾患に対しては骨髄移植に匹敵する効果が得られる。同種末梢血幹細胞移植はドナーを全身麻酔と骨髄穿刺術から開放し、且つ患者における血液回復は骨髄移植よりも速やかである。精製造血幹細胞移植は可能であり、体外増幅幹細胞移植実施への準備が整いつつある。

F.研究発表 :

1. 論文発表

1) Kodera Y, Morishima Y, Kato S, Kawa K, Okamoto S, Harada M, Asano S, Juji T, Sasazuki T, Takaku F and other 10 authors for the Japan Marrow Donor Program: Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors(UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 24: 995-1003, 1999.

2) Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, Inoko H, Akaza T, Kodera Y, Takaku F and 6 other authors: Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. New Engl J Med. 339: 1177-1185, 1998.

3) Juji T, Akaza T, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y, Takaku F and 7 other authors: Human platelet alloantigen(HPA)-5a/b mismatch decreases disease-free survival in unrelated bone marrow transplantation. Tissue Antigens. 54: 229-234, 1999.

4) Nishihira H et al. Unrelated umbilical cord blood stem cell transplantation, a report from Kanagawa Cord Blood Bank, Japan. Int J Hematol. 68: 193-202, 1998.

5) Murata M, Harada M, Kato S, Ogawa H, Okamoto S, Kodera Y and 4 other authors: Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant 24: 1065-1071, 1999.

6) 原田実根、小寺良尚 他 10名 : 本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査 : 現状と問題点. 臨床血液、40 : 1160-1167、1999.

7) Ueda T, Nakahata T and other 8 authors: Ex vivo expansion of human NOD/SCID-repopulating cells by stem cell factor, Flk2/Flt3 ligand, thrombopoietin, interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor. J Clin Invest. In press.

2. 学会発表

1) 塩原信太郎、小寺良尚 他 4名 : 同種移植後再発例に対する DLT 療法の長期予後. 第 61 回日本血液学会、東京、1999.

2) 村田誠、小寺良尚 他 8名 : マイナー組織適合性抗原 HA1 と GVL 効果. 第 22 回日本造血細胞移植学会、広島、1999.

G. 知的所有権の取得状況 :

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）

総括研究報告書

造血細胞移植と免疫応答に関する研究

主任研究者 小寺良尚（名古屋第一赤十字病院骨髄移植センター長）

研究要旨 我が国の非血縁者間骨髄移植の成績は同胞間移植の成績と等しく、海外の成績より勝っていて、治療効率が高いことを確認した。HLA-C 座抗原、マイナー抗原（HA-1）が GVL（移植造血細胞の抗白血病効果）に関する示唆を得た。HLA 一座不適合非血縁者間移植を開始した。同種末梢血幹細胞移植、DLT（ドナーリンパ球輸注）療法の基盤を構築した。精製造血幹細胞移植を実施、評価し、体外増幅造血幹細胞の臨床応用に備えた。

研究組織

分担研究者

小寺良尚 名古屋第一赤十字病院骨髄移植センター長

笹月健彦 九州大学生体防御研究所遺伝学部門教授

十字猛夫 日本赤十字社中央血液センター所長

森島泰雄 愛知県がんセンター血液化学療法部部长

池田康夫 慶應義塾大学内科学教授

浅野茂隆 東京大学医科学研究所病院長

原田実根 岡山大学医学部第二内科教授

小川啓恭 大阪大学分子病態内科学助教授

堀田知光 東海大学血液リウマチ内科教授

中畑龍俊 京都大学大学院医学研究科教授

河 敬世 大阪府立母子保健総合医療センター小児内科部長

A.研究目的：

多様化する造血細胞移植の成績向上と

普及に関わる要因を主として免疫学的視点より研究する。即ち、1. 非血縁者間骨髄移植を支持する骨髄バンクシステムを拡充整備し骨髄移植医療の供給率を高める。2. 非血縁患者—ドナー間の HLA DNA タイピングを推進し至適ドナーの供給に資する。3. HLA 適合ドナーの得られない患者において HLA 不適合移植を実施しその成績向上に必用な要因を検討する。4. 同種末梢血幹細胞移植法を確立し非血縁ドナーに応用する体制を造る。5. 造血幹細胞の ex vivo 増幅と精製造血幹細胞移植法の検討を行う。

B.研究方法：

1. 日本骨髄バンクシステムのコンピューター化による強化、海外骨髄バンクとの提携拡大、患者相談窓口の運営等により移植医療の供給率の向上を図る。2. 約 1000 例の非血縁者間骨髄移植例における患者、ドナーの HLA DNA 解析が行われたので、血小板抗原群、マイナー抗原系も含めた解析をすすめ、その適合、不適合性の意義を検討する。3. HLA

不適合非血縁者間骨髄移植を実施し、その成績向上に必要な要因を検討する。4. 血縁者間末梢血幹細胞移植の症例が蓄積されつつあるので、それを解析し、同法を非血縁者間移植に適用する上で満たさなければならない条件を検討する。5. 精製多能性幹細胞移植を実施するとともに、それらの *ex vivo* 増幅と臨床応用の条件を検討する。

(倫理面への配慮：臨床試験の実施に当っては研究班のプロトコールを各施設倫理委員会で承認を受けた後、患者、ドナーに文書で同意を得た上で実施している。患者、ドナーの検体の利用に関しては、日本骨髄バンクを介して両者の同意が得られている。)

C. 研究結果：

1. 2000年2月現在日本骨髄バンクは126,000人のドナーと8,900人の患者を仲介し、患者の28%に当たる2,491人に非血縁者間骨髄移植を実施した。これらを解析した結果、その成績が1) 急性白血病においてはHLA遺伝的適合同胞間骨髄移植と等しい、2) 慢性白血病では、HLAがDNAレベルまで適合したドナーを選ぶことにより成績が改善する、3) NMDPにより実施された白人間の非血縁者間骨髄移植の成績と比べると、急性骨髄性白血病第一寛解期移植5年生存率が、日本骨髄バンク：NMDP＝75%：25%、急性リンパ性白血病では60%：30%、慢性骨髄性白血病では55%：39%、と、我が国の方が一段優れている、4) 年齢別成績を解析した結果、加齢の影響は比較的少ない、ことが明らかになった。又、血縁者間骨髄移植における検討より、DLT有用性が確認

されたので、非血縁者間移植における同治療法の適応を、A 適応：E-BLPD、CML細胞遺伝学的又は慢性期再発、B 適応：MDS、急性白血病再発後の寛解期、C 適応：その他、と定め、非血縁ドナーからリンパ球を採取出来る体制を構築した。新たに正式提携成った韓国骨髄バンクを含め海外の骨髄バンクとの協力が推進され、NMDPから53例、台湾骨髄バンクから5例の移植が実施された。解析対象56例は、リスクの高いものが多かったが、無病生存率は国内ドナーからの移植と比べ有意差を認めなかった。1997年12月に開設した日本骨髄バンク患者相談窓口への相談件数は1999年7月現在で累計908件であり、最近では月60-70件で推移している。患者における相談時期は、ドナー検索中のものが22.5%と最も多く、相談内容としては経済的問題が22%を占めた。日本骨髄バンクにおける患者登録から移植実施まで期間(現在中央値：約200日)を短縮すべくコーディネートシステムのコンピューター化を開始し、その第一ステップとして、初期検索と、患者登録作業がインターネット上で可能となるシステムを構築した。

2. 非血縁者間骨髄移植例980組に関して、DRB1およびDQB1の不一致が、生存及びGVHD発症に与える影響を解析した結果、DRB1、DQBIの一致、不一致群間で3年生存率に有意差はなかったが、GVHDの発症に関しては、DRB1不一致が有意差を示し、GVHD発症の危険因子となることが示唆された。同じ症例を対象として、急性GVHD非発症例におけるHLA DNAタイピング結果と移植後白血病再発との関係を検討した

ところ、全て適合例 113 例における再発率は 31.1%、A 又は B 不適合例 25 例のそれは 31.5%、DRB1 又は DQB1 不適合例のそれが 35.8%であったのに対し、C 不適合例の再発率は 9.3%であって、同種移植において GVHD と GVL が分け得る可能性を示す初めての臨床知見を得た。マイナー抗原 HA-1 の役割につき、血縁者間骨髄移植例を対象として検討したところ、HLA が全て遺伝的に適合していて HA-1 も適合している 20 例と、HA-1 は不適合である 7 例との間で、前者において 37%に再発を見たのに対し、後者は 0%であり、このマイナー抗原が GVL に関与している可能性が示された。更に同じ症例を解析対象として血小板抗原 (HPA-5) の役割について検討した結果、HPA-5 の不適合は GVHD の頻度を高め、移植後の生存率を悪くすることが明らかになった。

3. HLA 血清学的一座不適合移植では単一施設で FK506 予防投与下に行なわれた 6 例中 4 例 (全て DR 座不適合) が生存しており、少なくとも Class-II 抗原の血清学的一座不適合移植までは非血縁者間でも可能であるとの示唆を得た。

4. 同種末梢血幹細胞移植の全国調査の結果、79 施設より 275 例の報告があった。末梢血幹細胞動員、採取時のドナーにおける副作用としては、骨痛、腰痛：79%、倦怠感：23%、血小板減少：55% (内 50,000/ μ L 以下への低下例：7%)、肝機能障害：53%、が頻度の多いものであった。解析対象患者 198 例において、生着不全が 3 例(2%)に見られたが、血液学的回復は、好中球 $>500/\mu$ L までの中央値：11 (7-53) 日、血小板 $>20,000/\mu$ L のそれが 14 (8-304) 日と、骨髄移

植に比べ明らかに早かった。Grade-III、IV度の急性 GVHD が 14.5%に見られ、慢性 GVHD は限局型が 33.3%、全身型が 31.3%、合計 64.8%に見られた。白血病症例における 2 年生存率は、スタンダードリスク群で 70%、ハイリスク群で 25%と予想された。同種骨髄移植との、血球回復と免疫学的動態に関する経時的比較では、末梢血幹細胞移植群において 3 血球系の再構築までの時間が明らかに短縮し、感染症の頻度、輸血総数とも少なかった。

5. HLA 二座以上不適合血縁ドナーから精製造血幹細胞 (CD34+細胞) 移植が、単一施設で 33 例に行われた。末梢血由来の精製造血幹細胞移植例 25 例、骨髄由来のそれが 8 例であり、それぞれの結果は以下のごとくであった；造血回復：好中球 $>500/\mu$ L；Day12、Day14、網状赤血球 $>1\%$ ；Day18、Day25、血小板 $>20,000/\mu$ L；Day27、Day37、急性 GVHD Grade-III、IV；12.5%に併発したが 1 例を除き制御可能、33 例の内 12 例が生存中で全体の 4 年生存率は 31%であるが、非腫瘍性疾患(6 例)では 67%、悪性腫瘍のスタンダードリスク(6 例)では 42%、ハイリスク(21 例)では 19%；以上のことから、HLA 二座以上不適合ドナーからも移植を可能とする技術の基盤が確認された。IL-6/sIL-6R、SCF を基本とした方法により、造血幹細胞の増幅が得られるか否かが、NOD/SCID マウスを用いて検討された。培養前の臍帯血由来 CD34+を移植したマウスに比し、IL-6/ s IL-6R、SCF and/or FL,TPO 存在下で 1 週間培養後の細胞を移植したマウスでは、常により多くのヒト細胞が骨髄、脾臓、末梢血中

に見られ、中には骨髓中の 60%以上がヒト型であり、20%以上が CD34+細胞であるマウスも見られた。これらのことから、本培養法によりヒト造血幹細胞の著明な *ex vivo* 増幅が得られることが示され、臨床応用への準備が開始された。

D. 考察 :

1. 我が国において非血縁者間骨髓移植は欧米以上に効率の良い医療であり、今後コーディネートシステムの改善、HLA 一部不適合非血縁ドナーの供給、患者年齢制限の撤廃等により移植医療の供給率を高めることは、意義のある事業と考える。

2. HLA DNA タイピングの結果、HLA-C 座抗原や HA-1 等マイナー抗原の不適合が、むしろ再発抑制的に働くという新しい知見は、これらが不適合なドナーを選ぶことにより移植成績を向上させるということ以上に、GVL の標的抗原や作用機序を解明する上での好個のモデルとなるであろう。

3. HLA 血清学的一座不適合非血縁者間骨髓移植の可能性と限界を検討することは、同移植法の供給率の向上を図る上で必須である。今年度の初期的検討では、少なくとも Class-II 抗原的一座不適合移植は可能であるとの示唆を得た。今後は不適合移植適応規準を定めていくことが必要であろう。

4. 同種末梢血幹細胞移植が健康保険の適用を受けた現在、ドナーの中、長期安全性を確認するためのドナーフォローアップシステムを全国規模で構築するとともに、骨髓移植より頻度が高いとされる GVHD の制御につき検討が必要である。

5. 精製 CD34+細胞移植は、HLA2 座以上不適合移植を余技無くされる症例において、GVHD の担当細胞である T 細胞を有効に、且つ比較的簡便に除去しつつ一定の生着率を確保し得る最も現実的な方法である。生着率を更に向上させ、移植後の免疫学的再構築の促進、再発の抑止を図るには、一旦除去された T 細胞を一部再輸注することが必要であり、こうした技術の検討と実践は将来の成分移植、細胞治療に関する基礎となるものと思われる。造血幹細胞、造血前駆細胞の *ex vivo* 増幅に関しては、略基礎的検討が終わっており、臨床応用するための条件を検討する時期に来ていると考える。

E. 結論 :

日本骨髓バンク並びに海外骨髓バンクからの HLA-DNA レベルまで適合したドナーからの非血縁者間骨髓移植の成績は少なくとも急性白血病においては HLA 遺伝的適合同胞間骨髓移植と同等になっており造血幹細胞移植を必要とする患者にとって第一選択肢である。HLA Class-II 一座不適合非血縁者間骨髓移植は比較的安全に行なえるものと思われる。同種末梢血幹細胞移植はドナーを全身麻酔と骨髓穿刺術から開放し、且つ患者における血液回復は骨髓移植よりも速やかである。精製造血幹細胞移植は可能であり、体外増幅幹細胞移植実施への準備が整いつつある。

F. 研究発表 :

1. 論文発表

- 1) Kodera Y, Morishima Y, Kato S, Akiyama Y, Sao H, Matsuyama T, Kawa K, Sakamaki H, Nakagawa S,

Hirabayashi N, Dohi H, Okamoto S, Hiraoka A, Gondo H, Tsuchida M, O H, Harada M, Asano S, Juji T, Sasazuki T and Takaku F for the Japan Marrow Donor Program. Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors(UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 24: 995-1003, 1999.

2) Juji T, Watanabe Y, Ishikawa Y, Fujiwara K, Tonami H, Tanaka H, Satake M, Akaza T, Tadokoro K, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y and Takaku F. Human platelet alloantigen(HPA)-5a/b mismatch decreases disease-free survival in unrelated bone marrow transplantation. *Tissue Antigens.* 54: 229-234, 1999.

3) Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, Tsuchiya S, Sakamaki H, Akiyama Y and Kodera Y. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 24: 1065-1071, 1999.

4) 原田実根、竹中克斗、中尾真二、青墳信之、沢田仁、品川克至、笠井正晴、井関徹、村田誠、岡本真一郎、兵頭英出夫、小寺良尚。本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査：現状と問題点。臨床血液、

40 : 1160-1167、1999.

5) Ueda T, Yoshino H, Hisakawa H, Mitsui T, Manabe A, Tanaka R, Kobayashi K, Ito M, Tsuji K, Nakahata T. Ex vivo expansion of human NOD/SCID-repopulating cells by stem cell factor, Flk2/Flt3 ligand, thrombopoietin, interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor. *J Clin Invest.* In press.

2. 学会発表

1) 塩原信太郎、高橋聡、矢部晋正、井本しおん、中尾真二、小寺良尚。同種移植後再発例に対する DLT 療法の長期予後。第 61 回日本血液学会、東京、1999.

2) 村田誠、恵美宣彦、飯田浩充、熱田由子、今釜静香、寺倉精太郎、西田徹也、笠井雅信、濱口元洋、小寺良尚。マイナー組織適合性抗原 HA1 と GVL 効果。第 22 回日本造血細胞移植学会、広島、1999.

G. 知的所有権の取得状況：

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

分担研究報告

研究課題 造血細胞移植の供給率と成績の向上に関する研究

分担研究者	小寺良尚	名古屋第一赤十字病院骨髓移植センターセンター長
研究協力者	浜口元洋	名古屋第一赤十字病院内科副部長
	猪子英俊	東海大学医学部分子生命科学教授
	佐治博夫	京都府血液センター研究部長
	松山孝治	名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科部長
	赤座達也	日本赤十字社中央血液センター研究部長
	加藤俊一	東海大学医学部小児科助教授
	吉田 喬	富山県立中央病院内科部長
	小島勢二	名古屋大学大学院医学研究科発達加齢医学講座教授
	佐尾 浩	名鉄病院内科部長
	三谷史生	三谷史生事務所
	橋本明子	日本つばさ協会

研究要旨：

多様化する造血細胞移植の中でも主力である非血縁者間骨髓移植の我が国における成績が海外成績より良好であることを示した。HLA 不適合非血縁者間骨髓移植並びに比較的高齢者に対する移植を実施し、その成績向上に必要な条件を検討した。マイナー抗原 HA1 が GVL (Graft vs Leukemia) に関与する可能性を示した。移植後再発に有用な DLT (Donor Leukocyte Transfusion) の、非血縁者間移植における実施システムを造った。同種末梢血幹細胞ドナーの安全性を確認するための全国調査を行なった。骨髓バンク患者相談窓口を介して移植前後の患者の実態調査を実施した。骨髓バンクシステムのコンピューター化を開始した。

A. 研究目的：

多様化する造血細胞移植の中でも主力となる非血縁者間同種移植を支持する骨髓バンクを拡充整備し、それに基づく骨髓移植医療の供給率を高めつつ、これら非血縁者間移植の合併症である拒絶と移植片対宿主病 (GVHD) 並びに移植後再発の至適制御法を確立することによりその成績向上を図る。同種末梢血幹細胞移植におけるドナーの安全性を確認し、同移植法を非血縁者間移植

に応用するための基盤を整備する。造血細胞移植に関わる患者、患者家族が有する問題を把握、解析することにより造血細胞移植療法の円滑な実施に資する。

B. 研究方法：

1) 現在までに実施された我が国の非血縁者間骨髓移植成績を解析し、海外成績と疾患、病期別に比較する。2) コンピューター化されつつあるドナー検索システムを用い、

HLA 適合ドナーの有無を早期に把握し、適合ドナーの居ない患者に対して HLA 一部不適合非血縁者間骨髄移植を実施する。3) 現在までに行われた比較的高齢者における非血縁者間骨髄移植例を解析し、リスクファクターを明らかにするとともに、成績向上に必用な条件を明らかにする。4) DLT を非血縁者間移植へ応用するに当たっての条件を検討するとともに、DLT の作用機序につき検討を加える。5) 同種末梢血幹細胞ドナー（血縁）の長期安全性に関する全国調査を行なう。6) 当班研究事業として開設された骨髄バンク患者相談窓口（Patient Advocacy）を介して移植前後の患者の実態調査を実施する。

（倫理面への配慮： 臨床試験の実施に当たっては研究班のプロトコルを各施設倫理委員会で承認を受けた後、患者、ドナーに文書で同意を得た上で実施している。患者、ドナーの検体の利用に関しては、日本骨髄バンクを介して両者の同意が得られている。）

C. 研究結果：

1) 日本骨髄バンクは現在までに 126,000 人を超えるドナーと 8,900 人の患者を仲介し、登録患者の 28% に当たる 2,491 名に非血縁者間骨髄移植を実施した。そしてこれらの内初期の 1,000 例を解析し、1999 年の年次総会で開示された米国骨髄バンク（NMDP）の移植成績と比較した結果、全病型、病期において我が国の成績が、現段階では優れていることが明らかになった（表—1、2）。

2) 6 例の HLA 血清学的一座不適合非血縁者間骨髄移植を実施した。HLA-B 座不適合が 1 例、残りは HLA-DR 不適合であった。6 例中 5 例が FK-506 の予防的投与を受けた。6 例中 4 例（67%）、Class-II 不適合 5 例中 4 例（80%）が生存している（表—3）。 3) 比較的高

齢者（40 歳以上）における非血縁者間骨髄移植成績を解析した結果、白血病スタンダードリスクにおいては加齢による影響は顕著ではなかった（表—4）。 4) 血縁者間骨髄移植において、移植後の合併症 E-BLPD（EB ウイルス関連 B リンパ球増殖製疾患）並びに慢性骨性白血病等の慢性期再発等に DLT が有用であることが明らかになったので、非血縁者間骨髄移植にも同法を適用するため、ドナー並びに患者の同意を条件に、以下の基準を策定した； A 適応： E-BLPD、CML 細胞遺伝学的又は慢性期再発、 B 適応： MDS、急性白血病再発後の寛解期、 C 適応： その他、そしてこれらに基づき、日本骨髄バンク認定病院の内、アフエレーシスの設備と経験の整った 21 施設に非血縁ドナーからの採取を依頼した。又、DLT が臨床上有用であることの理論的根拠を求めると行った、白血病細胞を含む造血細胞に強く発現されるマイナー抗原 HA1 の、適合、不適合別の GVHD 発症率、白血病再発率を検討したところ（HLA 遺伝的適合同胞間骨髄移植例において）、不適合例では GVHD の頻度は高まることなく、再発が起こらないことが明らかになり、このマイナー抗原が、DLT に代表される GVL 現象に関与している可能性が示唆された（表—5）。 5) 1997 年 8 月までに 18 施設、20 科において施行された同種末梢血幹細胞ドナー 95 名に対しドナーの中、長期安全性を確認する目的で全国調査を行ない、表—5 に示す結果を得た。 6) 1997 年 12 月に開設した日本骨髄バンク患者相談窓口（Patient Advocacy）への相談件数は 1999 年 7 月現在、累計 908 件であり、最近では月 60-70 件で推移している。患者における相談時期は、ドナー検索中のものが 22.5% と最も多く、相談内容としては経済的問題が 22% を占めた。

D. 考察：

1) 我が国において非血縁者間骨髄移植は欧米以上に効率の良い医療であり、今後コーディネートシステムの改善、HLA 一部不適合非血縁ドナーの供給、患者年齢制限の廃止等により本医療の供給率を高めることは意義ある事業と考える。2) DLT が健康保険の適用を受け、非血縁者間骨髄移植においてもその実施を可能とするシステムが構築されたことは、移植後再発患者たちにとって朗報となろう。HA-1 等マイナー抗原の不適合が、むしろ再発抑制的に働くという新しい知見は、これらが不適合なドナーを選ぶことにより移植成績を向上させるということ以上に、GVL (DLT) の標的抗原や作用機序を解明する上での好個のモデルとなるであろう。3) HLA 血清学的一座不適合非血縁者間骨髄移植の可能性と限界を検討することは、同移植法の供給率の向上を図る上で必須である。今年度の初期的検討では、少なくとも Class-II 抗原的一座不適合移植は可能であるとの示唆を得た。今後は不適合移植適応規準を定めていくことが必要であろう。4) 同種末梢血幹細胞移植が健康保険の適用を受けた現在、ドナーの中、長期安全性を確認するためのドナーフォローアップシステムを全国規模で構築することが必要である。5) 患者相談窓口 (Patient Advocacy) の需要は大きく、相談内容の主要なものに医療費の問題がある。造血細胞移植に関する患者負担金のあり方、健康保険との兼合いについて、今後はより系統的、理論的、巨視的に考え続けていかなければならない。

E. 結論：

日本骨髄バンクを介した移植成績は海外に勝り、効率の良い治療法である。HLA Class-

II 一座不適合非血縁者間骨髄移植は比較的安全に行なえるものと思われる。白血病スタンダードリスク移植における加齢の影響は少ない。DLT は移植後再発等に対し有用であり、非血縁者間骨髄移植においても実施可能となった。血縁者間同種末梢血幹細胞移植ドナーの初期例における中期安全性が確認された。今後は長期安全に関する全国的なフォローアップシステムの構築が必要である。患者相談窓口を恒常的に設置することが必要であり、造血細胞移植に関する医療費の諸問題の解決が急がれる。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Kodera Y, Morishima Y, Kato S, Akiyama Y, Sao H, Matsuyama T, Kawa K, Sakamaki H, Nakagawa S, Hirabayashi N, Dohi H, Okamoto S, Hiraoka A, Gondo H, Tsuchida M, O H, Harada M, Asano S, Juji T, Sasazuki T and Takaku F: Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 24: 995~1003, 1999.
- 2) Murata M, Nishida T, Haneda M, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Hamaguchi M, Minami M and Kodera Y: A new preconditioning regimen with melphalan, busulphan and total body irradiation followed by low-dose immunosuppressant in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 105: 799~802, 1999.
- 3) Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi

S, Ogawa H, Okamoto S, Tsuchiya S, Sakamaki H, Akiyama Y and Kodera Y : Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant. 24: 1065~1071, 1999.

4) Suzuki R, Kuroda H, Komatsu H, Hosokawa Y, Kagami Y, Ogura M, Nakamura S, Kodera Y, Morishima Y, Ueda R, Seto M. Selective usage of D-type cyclins in lymphoid malignancies. Leukemia, 13: 1335-1342, 1999.

5) Masaoka T, Hiraoka A, Okamoto S, Kodera Y, Cao LX, Lu DP, Chen YC, Chen PM, Kim DJ, Chiu E, Liang R, The A. Asian Pacific cooperative study of allogeneic bone marrow transplantation. Int J Hematol. 70: 190-192, 1999.

6) Harada S, Suzuki R, Uehira K, Yatabe Y, Kagami Y, Ogura M, Suzuki H, Oyama A, Kodera Y, Ueda R, Morishima Y, Nakamura S, Seto M. Molecular and immunological dissection of diffuse large B cell lymphoma: CD5+ and CD5- with CD10+ groups may constitute clinically relevant subtypes. Leukemia 13: 1441-1447, 1999.

7) 小寺 良尚 : HLA 不適合骨髄移植. 医学のあゆみ, 190: 552~555, 1999.

8) 原田実根、竹中克斗、中尾真二、青埴信之、沢田仁、品川克至、笠井正晴、井関徹、村田誠、岡本真一郎、兵頭英出夫、小寺良尚. 本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査: 現状と問題点. 臨床血液, 40: 1160-1167, 1999.

2. 学会発表

1) 塩原信太郎、高橋聡、矢部晋正、井本

しおん、中尾真二、小寺良尚: 同種移植後再発例に対するDLT療法の長期予後. 第61回日本血液学会総会、東京、1999.

2) 小寺良尚. 造血細胞移植におけるGVHD予防. 第22回日本造血細胞移植学会総会、広島、1999.

3) 村田誠、恵美宣彦、飯田浩充、熱田由子、今釜静香、寺倉精太郎、西田徹也、笠井雅信、

濱口元洋、小寺良尚. マイナー組織適合性抗原HA1とGVL効果. 第22回日本造血細胞移植学会総会、広島、1999.

4) 西田徹也、熱田由子、今釜静香、寺倉精太郎、濱口元洋、南三郎、小寺良尚. HLA血清学的一座不適合非血縁者間骨髄移植の検討. 第41回日本臨床血液学会総会、秋田、1999.

5) 寺倉精太郎、熱田由子、今釜静香、西田徹也、濱口元洋、南三郎、小寺良尚. 高齢者における非血縁者間同種骨髄移植成績. 第41回日本臨床血液学会総会、秋田、1999.

G. 知的所有権の取得状況:

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表-1

Comparison of the results of allogeneic bone marrow transplantation between JM DP and NMDP. (5 years survival, ():n)

	JM DP	NMDP
ANLL		
1-CR	75% (92)	25% (264)
2-CR	55% (89)	28% (344)
>3-CR	37% (27)	9% (741)
Non-CR	0% (103)	
ALL		
1-CR	60% (130)	34% (282)
2-CR	46% (112)	32% (487)
>3-CR	38% (30)	24% (232)
Non-CR	12% (112)	6% (341)

表-2

Comparison of the results of UR-BMT between JM DP and NMDP. (5 years survival, ():n)

	JM DP	NMDP
CML		
1-CP	55% (276)	39% (1650)
2-CP	49% (25)	20% (658)
ACC	45% (57)	
BC	0% (31)	5% (140)
Aplasia		
0-9 y.o.	100% (21)	36% (288)
10-19	43% (49)	
20-29	55% (26)	
30-39	30% (10)	
40-50	33% (3)	

表-3

HLA血清学的不適合非血縁者間骨髄移植

平成11年1月以降、日本骨髄バンクはHLA血清学の一部不適合ドナーの仲介を開始した。これはHLA-DNAレベル適合ドナーの供給を可能にするべくドナープールの更なる拡大を図る一方、血清学的適合ドナーすら得られない患者に対し移植の機会を与えるべく採られた措置である。

成績(単一施設)

Pt No	Age	Disease	HLA mismatch	GVHD prophylaxis	Neutro. 2500	acute GVHD (skin, gut, liver)	chronic GVHD	outcome
1	20	CML 3rd BC	B	MTX + CsA	18	IV (4.5, 2)	N.E.	60days, dead
2	41	MDS(CMML, over)	DR	MTX + FK506	21	I (1.0, 0)	None	620days, alive
3	44	CML(CP)	DR**	MTX + FK506	12	II (5.0, 0)	None	156days, alive
4	53	CML(CP)	DR**	MTX + FK506	14	II (5.0, 0)	None	116days, alive
5	49	CML(CP)	DR	MTX + FK506	13	IV (4.5, 0)	N.E.	54days, dead
6	49	MDS(CMML, over)	DR**	MTX + FK506	21	N.E.	N.E.	30days, alive

表-4

比較的高齢者(40歳以上)に対する非血縁者間骨髄移植

1. 非血縁者間骨髄移植の年齢別成績

年齢	急性骨髄性白血病			急性リンパ性白血病			慢性白血病	
	1-CR	2-CR	Non-CR	1-CR	2-CR	Non-CR	1-CP	ACC, BC
1-9	67	-	0	59	52	20	40	52
10-19	82	-	11	51	55	16	70	33
20-29	80	-	0	77	28	11	55	31
30-39	60	-	17	48	50	0	61	27
40-	83	-	23	51	0	0	45	13

II. 前治療の工夫とMini-BMT

1) TBI量の減量: CA+CY+TBI, BU+CY+TBIレジムにおいて TBI10-12Gyを7.5Gyに減量する。

2) Fludarabinoを用いたTBIを除外した前治療レジム。

いずれも移植後再発の早期診断と、再発早期のDLTを前提とする。

表-5

移植後再発対策 -マイナー抗原HA-1の果たす役割-

Correlation of HA-1 incompatibility with acute GVHD All patients

Grade	Incompatible (n=12)	Compatible (n=47)
0	7 (58%)	16 (34%)
I	5 (42%)	22 (47%)
II	0 (0%)	8 (17%)
III	0 (0%)	1 (2%)
IV	0 (0%)	0 (0%)

Patients with standard-risk leukemia

Grade	Incompatible (n=7)	Compatible (n=20)
0	4 (57%)	10 (50%)
I	3 (43%)	8 (40%)
II	0 (0%)	2 (10%)
III	0 (0%)	0 (0%)
IV	0 (0%)	0 (0%)

再発率

表-6

同種末梢血幹細胞移植 -ドナーの長期安全性に関する全国調査-

1. 対象および方法: 1997年8月までに18施設20科において施行された同種末梢血幹細胞ドナー95例に対しアンケートをもとに調査、解析した。12月現在の有効回答は46例、男女比27:19、年齢9-60(Med.41)歳、観察期間27-89(Med. 37)ヶ月である。

II. 結果:

- 現在の社会生活: 学生9例、仕事26例、家事7例、仕事+家事3例、死亡1例(提供後41ヶ月目に胃がんで死亡)。
- 現在の病気: 子宮筋腫+貧血1例、アトピー性皮膚炎1例、アトピー性皮膚炎+気管支喘息1例、胃潰瘍1例、生理不順1例。
- 血液学的検査値異常(実施し得た23例について): 白血球数: 正常21例、異常2例(感冒、アトピー性皮膚炎)、分画: 正常19例、異常2例(同左)、赤血球数: 正常23例、異常0例(但、Hb低値2例)、血小板数: 正常23例、異常0例。
- 末梢血幹細胞、骨髄両方の提供を経験した22例において、もし再々提供を依頼されたとしたらどちらを希望するかとの問いに対し: 末梢血幹細胞提供: 15例、骨髄提供: 4例、どちらもよい: 1例、どちらも希望しない: 1例、わからない: 1例。

分担研究報告

海外骨髄バンクドナーを用いた骨髄移植の整備と成績向上に関する研究

分担研究者 池田康夫	慶應義塾大学医学部内科 教授
研究協力者 岡本真一郎	慶應義塾大学医学部内科 講師
赤座達也	日本赤十字中央血液センター研究部部長
松尾恵太郎	愛知県がんセンター研究所疫学部
浜島信之	愛知県がんセンター研究所疫学部

研究要旨：海外骨髄バンクドナーを用いた移植の位置づけを明らかにすることを目的として、1997年4月から1999年12月までに海外および JMDP（日本骨髄バンク）を介して非血縁者間骨髄移植を受けた625症例を対象に多変量解析を行った。その結果、外国人から日本人への移植という因子は、急性移植片対宿主病の発症に関しては、独立した有意な危険因子であったが、生存率、無病生存率に関しては、有意な因子として同定されなかった。これより GVHD のより効率的な制御法の確立が海外ドナーの移植成績向上には不可欠であること、そして現時点においては、海外ドナーを用いた移植も国内ドナーを用いた移植と同様に治療戦略上に位置づけられる事が示唆された。

A. 研究目的

造血幹細胞移植に用いられる造血幹細胞発源の多様化が進んでいるが、各々の幹細胞源の至適利用 (optimized use) の為には、十分な臨床データを蓄積することが不可欠である。海外骨髄バンクのドナーを造血幹細胞源とすることによって、国内でドナーを見いだせない患者の約50%~60%に移植の機会を拡大することが出来る。しかし、民族学的背景の異なる海外ドナーを用いた移植を、他の造血幹細胞源を用いた移植との比較において治療戦略のどこに位置づけるかは、必ずしも明らかにされていない。この点を明らかにする

ことを目的として海外骨髄バンクドナーを用いた移植成績と JMDP ドナーを用いた成績との retrospective は、比較検討を行った。

B. 研究方法

1997年4月から1999年12月までに海外骨髄バンク (NMDP, TCMDR, DKMS) より移植を受けた57例と同時期に JMDP を介して国内ドナー移植を受けた568例を解析対象とした。

海外ドナーからの移植を受けた57例中データの評価可能な56例の患者背景を表1に示す。前回の解析同様、進行病期の白血病患者

が約半数を占めていた。日本人以外の外国人患者が2例含まれていた。移植前処置は、TBIを含む前処置が46例で施行されていた。移植片対宿主病 (GVHD) 予防は23例で、CSP+MTX が、15例で FK506+MTX、18例でその他の方法が用いられていたが、T細胞除去骨髄の移植が施行された症例はなかった。

海外ドナーからの移植と国内ドナーを用いた移植の比較については、全症例(624例)を対象とした多変量解析を行い、生存率、無病生存率、急性GVHDの頻度、非再発死亡率について外国人日本人間の移植が危険因子となり得るかを検討した。

ドナーの由来以外に検討した因子は、年齢(40歳以上 vs 未満)前処置(TBIを含む前処置 vs それ以外)GVHD予防(CSP+MTX vs FK506+MTX vs その他)、HLA allele disparity (match vs mismatch)、疾患(白血病 standard risk vs 白血病 high risk vs MDS vs lymphoma CR vs lymphoma non-CR vs SAA vs その他)である。無病生存率および、非再発死亡率の解析には、Cox proportional Hazard Model を用い、GVHD の解析には Logistic Model を用いた。

C. 研究結果

海外ドナーからの移植成績を国内ドナーからの移植成績と Kaplan-Meyer 法による生存率曲線で比較すると、海外ドナーを用いた移植で有意に生存率が低下していた。(P=0.037) (図1) 同様の解析を白血病患者(n=453+45)について行ってみると、やはり海外ドナーを用いた移植で無病生存率が有意に低下していた。(Log rank p=0.017 Wilcoxon p=0.009)

多変量解析では、年齢、allele mismatch、白血病 high risk が独立した予後不良因子として、MTX-FK506 による GVHD 予防が予後改善因子として明らかとなったが、外国人から日本人への移植は有意な危険因子ではなかった。白血病における無病生存率に関しても同様に外国人から日本人への移植は有意な予後因子として同定されなかった(表2)。海外ドナーを用いた移植では56例中17例に非再発死亡が認められたが、ここでも外国人から日本人への移植は危険因子として同定されなかった(Hazard ratio 1.32. P=0.31)。

次に外国人から日本人への移植がGVHD発症のリスクになるか否かを検討した。海外ドナーを用いた移植では、評価可能41例において、中等症(Grade II \leq)急性GVHDが58%、重症(Grade III \leq)急性GVHDが29%の頻度で認められた。外国人から日本人の移植が中等症・重症急性GVHD発症の独立した危険因子であることが明らかとなった。(表3) また、GK506+MTXは、GVHDの発症に予防的にCSP+MTXあるいはFK506+MTX以外のGVHD予防法は、GVHDを増加させた。海外ドナーからの移植を受けた56例を対象として、HLA Class II allele disparityがGrade II-IV、III-IV急性GVHDの危険因子になるか否かを検討した(表4)。日本人—日本人間移植と異なり、Class II allele disparityは、急性GVHD発症の独立した危険因子であることが示唆された。しかし、Class II allele disparityは、生存率、無病生存率には有意な影響を及ぼさなかった。(生存率 hazard ratio 1.23 P=0.219、無病生存率 hazard ratio 1.42 p=0.452)