

In conclusion, we identified four HLA-C and six HLA-DPB1 mismatch combinations which decrease the risk of relapse in patients following HSCT. Eight of 10 GVL combinations were different from those responsible for severe acute GVHD. In particular, all six GVL combinations in HLA-DPB1 were different. Further, pairs with these GVL combinations of HLA-DPB1 had significantly better OS compared to completely matched pairs. These findings suggest that donor selection according to these results could separate the occurrence of GVL from acute GVHD, especially in HLA-DPB1. Further, amino acid substitutions on specific positions responsible for this decreased risk of relapse were also elucidated in HLA-C, but not in HLA-DPB1. Our finding that specific amino acid substitutions decrease the risk of relapse might be key to elucidating the mechanism of the decrease risk of relapse due to GVL on the basis of the HLA molecule.

Acknowledgments

We thank the staff members of the transplant centers, donor centers and the Japan Marrow Donor Program office for their generous cooperation; Ms Ryoko Yamauchi for the data management; and Drs. Toshitada Takahashi and Setsuko Kawase for their expert technical assistance.

This study was supported in part by Health and Labor Science Research Grant (Research on Allergic disease and Immunology) from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Grant-in-Aid for Cancer Research (19-1) from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

Authorship

Contributions: T.K., Y.M., T.S., S.O. and Y.K. participated in the conception of this study, K.K., H.I. and H.S. in the execution for histocompatibility, Y.M. and S.K. in the execution for transplantation, T.K. and K.M. for statistical data analysis. T.K. and Y.M. wrote the paper; and all authors checked the final version of the manuscript.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

Correspondence: Yasuo Morishima, Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya ,464-8681, Japan, E-mail: ymorisim@aichi-cc.jp.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

References

1. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med.* 1979;300:1068-1073.
2. Gale RP, Horowitz MM. Graft-versus-leukemia in bone marrow transplantation. The Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1990;6 Suppl 1:94-97.
3. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75:555-562.
4. Carella AM, Beltrami G, Corsetti MT, et al. Reduced intensity conditioning for allograft after cytoreductive autograft in metastatic breast cancer. *Lancet.* 2005;366:318-320.
5. Bregni M, Doderio A, Peccatori J, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood.* 2002;99:4234-4236.
6. Ueno NT, Cheng YC, Rondon G, et al. Rapid induction of complete donor chimerism by the use of a reduced-intensity conditioning regimen composed of fludarabine and melphalan in allogeneic stem cell transplantation for metastatic solid tumors. *Blood.* 2003;102:3829-3836.
7. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:371-380.
8. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007;110:2235-2241.
9. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. *N Engl J Med.* 1998;339:1177-1185.
10. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med.* 1999;18:695-706.
11. Coviello V, Boffess M. Cumulative incidence estimation in the presence of competing risks. *Stata J.* 2004;4:103-112.

12. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc [B]*. 1972;34:187-220.
13. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496-497.
14. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Annals of Statistics*. 1979;7:1-26.
15. Manly BFJ. *Randomization, Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology*. London: Chapman and Hall; 1997.
16. Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2007;110:4560-4566.
17. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:315-328.
18. Weichold FF, Jiang YZ, Dunn DE, et al. Regulation of a graft-versus-leukemia effect by major histocompatibility complex class II molecules on leukemia cells: HLA-DR1 expression renders K562 cell tumors resistant to adoptively transferred lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice/nonobese diabetic mice. *Blood*. 1997;90:4553-4558.
19. Gribben JG, Guinan EC, Boussiotis VA, et al. Complete blockade of B7 family-mediated costimulation is necessary to induce human alloantigen-specific energy: a method to ameliorate graft-versus-host disease and extend the donor pool. *Blood*. 1996;87:4887-4893.
20. Blazar BR, Taylor PA, Panoskaltis-Mortari A, Gray GS, Vallera DA. Coblockade of the LFA1:ICAM and CD28/CTLA4:B7 pathways is a highly effective means of preventing acute lethal graft-versus-host disease induced by fully major histocompatibility complex-disparate donor grafts. *Blood*. 1995;85:2607-2618.
21. Hogan KT, Clayberger C, Bernhard EJ, et al. Identification by site-directed mutagenesis of amino acid residues contributing to serologic and CTL-defined epitope differences between HLA-A2.1 and HLA-A2.3. *J Immunol*. 1988;141:2519-2525.
22. Mattson DH, Shimojo N, Cowan EP, et al. Differential effects of amino acid substitutions in the beta-sheet floor and alpha-2 helix of HLA-A2 on recognition by alloreactive viral peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol*.

1989;143:1101-1107.

23. Shimojo N, Cowan EP, Engelhard VH, Maloy WL, Coligan JE, Biddison WE. A single amino acid substitution in HLA-A2 can alter the selection of the cytotoxic T lymphocyte repertoire that responds to influenza virus matrix peptide 55-73. *J Immunol.* 1989;143:558-564.

24. Tynan FE, Elhassen D, Purcell AW, et al. The immunogenicity of a viral cytotoxic T cell epitope is controlled by its MHC-bound conformation. *J Exp Med.* 2005;202:1249-1260.

25. Macdonald WA, Purcell AW, Mifsud NA, et al. A naturally selected dimorphism within the HLA-B44 supertype alters class I structure, peptide repertoire, and T cell recognition. *J Exp Med.* 2003;198:679-691.

26. Shaw BE, Marsh SGE, Mayor NP, Madrigal JA. Matching status at amino acid positions 57 and 65 of the HLA-DPB1 beta chain determines outcome in recipients of unrelated donor haematopoietic stem cell transplants. *Blood.* 2004;104:236A-236A.

27. Steven GE, Peter P, Linda DB. *The HLA Facts Book.* London: Academic Press; 2000.

28. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002;295:2097-2100.

29. Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:75-87.

Table 1. Patient Characteristics.

Table 1. Patient Characteristics.

	A locus		B locus		C locus		DRB1 locus		DQB1 locus		DPB1 locus		
	Total	Match	Mismatch	Match	Mismatch	Match	Mismatch	Match	Mismatch	Match	Mismatch	Match	Mismatch
4643	4018	625	4351	292	3308	1335	3718	925	3597	1046	1584	3059	
Patient Age (median, y)	31.5	31.8	29.6	31.7	28.3	31.8	30.9	31.7	30.9	31.7	30.8	31.8	31.4
Sex (Donor/Patient)													
Male/male	1904	1673	231	1769	135	1387	517	1551	353	1492	412	678	1226
Male/female	923	789	134	874	49	650	273	734	189	704	219	299	624
Female/male	894	747	147	843	51	634	260	693	201	672	222	268	626
Female/female	922	809	113	865	57	637	285	740	182	729	193	339	583
Disease													
ALL	1464	1267	197	1372	92	1051	413	161	303	1132	332	452	1012
AML	1371	1360	211	1478	93	1114	457	1255	316	1224	347	274	997
CML	979	827	152	905	74	682	297	779	200	746	233	343	636
Malignant lymphoma	564	507	57	536	28	43	146	468	96	49	118	192	372
Multiple myeloma	65	57	8	60	5	418	22	55	10	446	16	23	42
Risk of leukemia relapse*													
Standard risk	1684	1485	199	1588	96	1184	500	1375	309	1322	362	572	1112
High risk	1909	1607	302	1772	137	1365	544	1485	424	1451	458	642	1267
Disease other than leukemia	1050	926	124	991	59	759	291	858	192	824	226	370	680
GvHD prophylaxis													
Cyclosporin-based	2503	2159	344	2346	157	1802	701	2107	396	2030	473	881	1622
Tacrolimus-based	2140	1859	281	2005	135	1506	634	1611	529	1567	573	703	1437
ATG													
ATG	152	112	40	135	17	102	50	110	42	118	34	51	101
Non-ATG	4491	3906	585	4216	275	3206	1285	3608	883	3479	1012	1533	2958
Preconditioning													
TBI regimen	3687	3175	512	3445	242	2623	1064	2933	754	2834	853	1242	2445
Non-TBI regimen	956	843	113	906	50	685	271	785	171	763	193	342	614

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia and TBI, total body irradiation.

*Standard risk for leukemia relapse was defined as the status of the 1st CR of AML and ALL and the 1st CP of CML at transplant, while high risk was defined as a more advanced status than standard risk in AML, ALL and CML. Disease other than leukemia was defined as other than ALL, AML and CML.

Table 2. Impact of HLA Mismatches in Allele Level on Relapse

Table 2. Impact of HLA Mismatches in Allele Level on Relapse

	All diseases		
	N	HR (95% CI)	P
HLA-A matched	4018	1.00 (Ref.)	
HLA-A 1 allele mismatched	597	1.00 (0.82-1.22)	0.99
HLA-A 2 alleles mismatched	28	0.79 (0.28-2.28)	0.67
HLA-B matched	4351	1.00 (Ref.)	
HLA-B 1 allele mismatched	288	1.06 (0.79-1.41)	0.7
HLA-B 2 alleles mismatched*	4	-	-
HLA-C matched	3308	1.00 (Ref.)	
HLA-C 1 allele mismatched	1212	0.68 (0.58-0.80)	<0.001
HLA-C 2 alleles mismatched	123	0.43 (0.24-0.75)	0.003
HLA-DRB1 matched	3718	1.00 (Ref.)	
HLA-DRB1 1 allele mismatched	866	0.93 (0.74-1.18)	0.56
HLA-DRB1 2 alleles mismatched	59	1.18 (0.53-2.63)	0.68
HLA-DQB1 matched	3597	1.00 (Ref.)	
HLA-DQB1 1 allele mismatched	958	1.12 (0.90-1.40)	0.30
HLA-DQB1 2 alleles mismatched	88	0.73 (0.35-1.52)	0.40
HLA-DPB1 matched	1584	1.00 (Ref.)	
HLA-DPB1 1 allele mismatched	2190	0.80 (0.70-0.92)	0.002
HLA-DPB1 2 alleles mismatched	869	0.62 (0.51-0.75)	<0.001

HR indicates hazard ratio and CI, confidence interval.

Each group was compared with the matched group in each locus after adjusting for other matching status of HLA, sex (donor-recipient pairs), patient age (linear), donor age (linear), type of disease, risk of leukemia relapse (standard, high and diseases other than leukemia), GVHD prophylaxis, (CSP vs. FK), ATG (ATG vs. no ATG) and preconditioning (TBI vs. non-TBI).

*Comprehensive analysis could not be performed due to the small number of cases.

Table 3. GVL Mismatch Combinations.

Table 3. GVL Mismatch Combinations.

Mismatch combination, donor-recipient	N	HR (95% CI)	P
Cw*0102-Cw*1402*	13	-	-
Cw*0801-Cw*0102*	10	-	-
Cw*1402-Cw*0304	20	-	-
Cw*1502-Cw*1402	43	0.28 (0.09-0.88)	0.030
DPB1*0402-DPB1*0201*	54	0.32 (0.12-0.87)	0.026
DPB1*0501-DPB1*0201*	301	0.67 (0.50-0.91)	0.009
DPB1*0501-DPB1*0401*	48	0.36 (0.13-0.98)	0.046
DPB1*0501-DPB1*0402*	112	0.55 (0.33-0.93)	0.026
DPB1*0901-DPB1*0201*	43	0.37 (0.14-0.96)	0.042
DPB1*1301-DPB1*0201*	20	-	-

HR indicates hazard ratio and CI, confidence interval.

For example, Cw*0102-Cw*0303 mismatch combination meant that the donor has HLA-Cw*0102, recipient has HLA-Cw*0303 and another HLA-Cw allele of each donor and recipient was identical.

Each mismatch pair in HLA-Cw was compared with the HLA-Cw allele match, and each mismatch pair in HLA-DP was compared with the HLA-DP allele match. All indicated results were concurrently significant in both base analysis and validation analysis using bootstrap resampling.

*mismatch combinations which were not significantly associated with a higher occurrence of severe aGVHD in our previous study (Reference No. 8). However, the Cw*0102-Cw*1402 mismatch combination has a marginal effect on the occurrence of severe aGVHD; that is, Cw*0102-Cw*1402 was significantly associated with a higher occurrence of severe aGVHD in base analysis, but not in validation analysis.

HR was not estimated due to the lack of an event in this group.

Table 4. Clinical Importance of GVL Mismatch Combinations in HLA-DPB1 Mismatch.

Table 4. Clinical Importance of GVL Mismatch Combinations in HLA-DPB1 Mismatch.

All diseases	N	aGVHD		Relapse		OS	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
HLA-DPB1 matched	864	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
HLA-DPB1 1 allele mismatched	808	1.34 (1.03-1.74)	0.028	0.83 (0.68-1.01)	0.068	0.96 (0.83-1.12)	0.62
GVL mismatch combination	258	1.18 (0.81-1.73)	0.375	0.47 (0.33-0.67)	<0.001	0.75 (0.59-0.94)	0.012
ALL	N	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
HLA-DPB1 matched	250	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
HLA-DPB1 1 allele mismatched	263	1.56 (0.96-2.54)	0.067	0.85 (0.6-1.19)	0.33	1.10 (0.85-1.43)	0.48
GVL mismatch combination	80	1.27 (0.63-2.57)	0.5	0.75 (0.45-1.26)	0.28	0.95 (0.65-1.39)	0.8
AML	N	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
HLA-DPB1 matched	308	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
HLA-DPB1 1 allele mismatched	264	1.47 (0.9-2.39)	0.13	0.83 (0.61-1.14)	0.26	0.95 (0.74-1.23)	0.72
GVL mismatch combination	89	1.25 (0.62-2.5)	0.54	0.44 (0.24-0.78)	0.006	0.71 (0.48-1.06)	0.1
CML	N	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
HLA-DPB1 matched	176	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
HLA-DPB1 1 allele mismatched	162	1.25 (0.74-2.14)	0.41	0.69 (0.40-1.20)	0.19	0.93 (0.65-1.33)	0.69
GVL mismatch combination	54	1.13 (0.51-2.47)	0.66	0.14 (0.03-0.55)	0.005	0.50 (0.25-0.98)	0.041

OS indicates overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia and CML, chronic myeloid leukemia

Each group was compared with the HLA-DPB1 matched group. Confounders considered were sex (donor-recipient pairs), patient age (linear), donor age (linear), type of disease, risk of leukemia relapse (standard, high and diseases other than leukemia), GVHD prophylaxis, (CSP vs. FK), ATG (ATG vs. no ATG) and preconditioning (TBI vs. non-TBI).

Table 5. Impact of Position and Type of Amino Acid Substitution of HLA Molecules on Relapse.

Table 5. Impact of Position and Type of Amino Acid Substitution of HLA Molecules on Relapse.

Position and kind of amino acid substitution (Donor-Recipient)	N	HR (95% CI)	P
HLA-C locus			
Ser9C-Tyr9C	152	0.53 (0.30-0.92)	0.024
Phe99C-Tyr99C	153	0.52 (0.30-0.91)	0.022
Arg156C-Leu156C*	225	0.59 (0.37-0.92)	0.020
HLA -DPB1 locus			
No significant substitutions			

HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval; Tyr, tyrosine; Phe, phenylalanine; Ser, serine; Leu, leucine and Arg, arginine.

The impact of position and type of amino acid substitution in HLA molecules was evaluated in pairs with HLA one-locus mismatch in HLA-C and -DPB1 separately. For example, Tyr9C-Ser9C indicated amino acid substitutions of position 9 in the HLA-C molecule in which the donor had tyrosine and the patient serine. The impact of position and kind of amino acid substitution in each HLA molecule was evaluated in pairs with HLA one locus mismatch in each HLA locus separately. Pairs which substituted a specific amino acid at each position were compared with amino acid matched pairs at that position.

All indicated results were concurrently significant in both base analysis and validation analysis using bootstrap resampling.

*Specific amino acid substitutions which were significantly associated with a higher occurrence of severe aGVHD in our previous study (Reference No. 8).

These 2 specific amino acid substitutions, Tyr9C-Ser9C and Tyr99C-Phe99C, were strongly linked in our sample.

Figure legends

Figure 1. Impact of individual HLA locus mismatches on relapse

Cumulative incidence of relapse rate for each HLA locus. Solid line: matched pairs in each locus; Short broken line: 1 allele mismatched pairs in each locus; dotted line: 2 alleles mismatched pairs in each locus.

Figure 2. Clinical importance of GVL mismatch combinations in HLA-DP mismatch.

Kaplan-Meier estimates of survival according to HLA-DPB1 mismatch status. Solid line: HLA-DPB1 matched pairs; Short broken line: HLA-DPB1 1 allele mismatched but not GVL mismatch combinations; dotted line: HLA-DPB1 1 allele mismatched (GVL mismatch combinations). All groups are HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 matched pairs.

Figure 1.

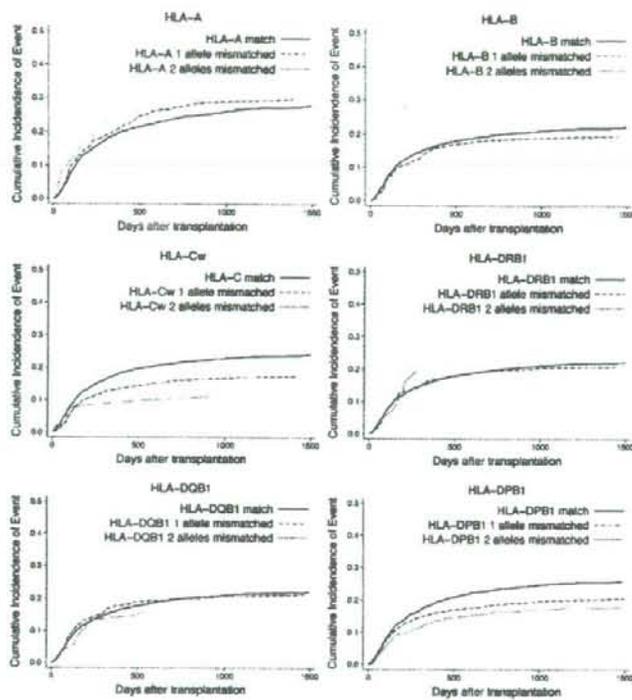
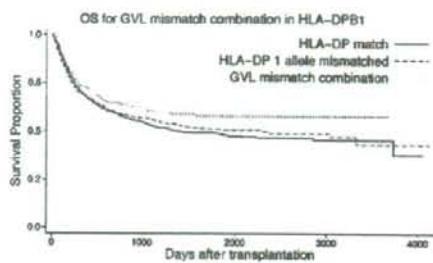


Figure 2.



4. 移植造血幹細胞のソース (骨髄移植・末梢血幹細胞移植・臍帯血移植について)

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学教授 加藤俊一

key words hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow, peripheral blood stem cell, cord blood stem cell

動 向

造血幹細胞移植は多様化が進み、移植細胞源として骨髄幹細胞に加えて末梢血幹細胞と臍帯血幹細胞が加わり、血縁ドナーのみならず非血縁ドナーからの移植が増加し、さらには移植前処置として従来の骨髄破壊的前処置の他に骨髄非破壊的前処置が普及している。

このような多様化により従来は造血幹細胞移植の実施が不可能であった症例にも移植の可能性が拡大された一方で、個々の症例では移植細胞源やドナーの選択について迷うことも多くなっている。

造血幹細胞移植は1960～70年代に骨髄移植として開発され、1980年代後半から1990年代前半に末梢血幹細胞移植が開発された。末梢血幹細胞移植では骨髄移植と比較し、全身麻酔や手術室を必要としないことや、移植後の生着が早く、入院期間の短縮や輸血回数の減少などの利点から実施数が増加し、欧米の多くの国では非血縁者間においても骨髄移植よりも多くなっている。しかし、慢性GVHDの頻度が高く長期生存例のQOLを低下させることや、当初期待されていた白血病再発抑制効果の増強についての疑問などから、わが国の血縁者間造血幹細胞移植においては骨髄移植とほぼ同数で推移している。

臍帯血移植は、第3の造血幹細胞移植として1990年代前半に血縁者間で、1990年代後半から非血縁者間での実施数が増加している。骨髄移植や末梢血幹細胞移植と比較して、ドナーへの負担がないことや、冷凍保存してあるために必要時に迅速に移植ができるという利点から、緊急性の高い症例を中心にして実施が拡大されている。当初は小児患者を中心に行われていた臍帯血移植は2000年代に入り成人にも適用されるようになり、わが国では高齢成人における移植の増加が著しい。

本稿においては、国内外の造血幹細胞移植の実施状況に関する最近の動向について概説し、移植成績についても言及する。

A. 3つの移植法の比較

骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植の利点と欠点などについて、骨髄移植を基準にして比較したものを表1に示した。移植医療の現場では、それぞれの施設の方針や経験に基づいて、このような特徴を考慮しながら移植細胞源やドナー源を選択している。

表1 細胞源による移植法の特徴

	骨髄移植	末梢血幹細胞移植	臍帯血移植
ドナーへの負担	全身麻酔	G-CSF投与	なし
ドナーの合併症	骨痛, その他	脾腫, その他	なし
ドナー確保確率 (日本の状況)	血縁で20~30% 非血縁で50~80%	血縁で20~30% 非血縁では未実施	血縁ではまれ 非血縁では90%以上
HLA適合性	完全一致が理想	完全一致が理想	一部不一致でも可能
移植細胞数の確保	ほぼ安定して可能	可能だが個人差あり	制限有り
移植実施までの期間	非血縁者間で長い	やや短縮可能	迅速に実施可能
生着速度	標準	早い	遅い
GVHD	標準	急性: 骨髄と同等? 慢性: 頻度高い	急性: 重症例少ない 慢性: 頻度が低い
感染症	高い	高い	より高い
遺伝性疾患の伝達	きわめて低い	きわめて低い	可能性あり
同一ドナーからの再移植	血縁では可能性あり 非血縁では別ドナー	血縁では可能性あり	不可能 別のドナーから可能
DLI 可能	可能	原則として不可能	

B. 国内外の移植実施状況

1. CIBMTR(国際造血幹細胞移植研究センター)

欧米における造血幹細胞移植の実施状況をCIBMTRの登録データに基づいて図1に示した。

aが同種移植全体, bが非血縁者間移植, それぞれ左が20歳以下, 右が20歳超で, 1997~2001年(前期)と2002~2006年(後期)の時代別に3つの細胞源の%を示したものである。

同種移植全体でみると, 20歳以下では3つの細胞源の順位は前期と後期に変化はないが, 20歳超では後期に末梢血幹細胞移植が大幅に増加していることがわかる。

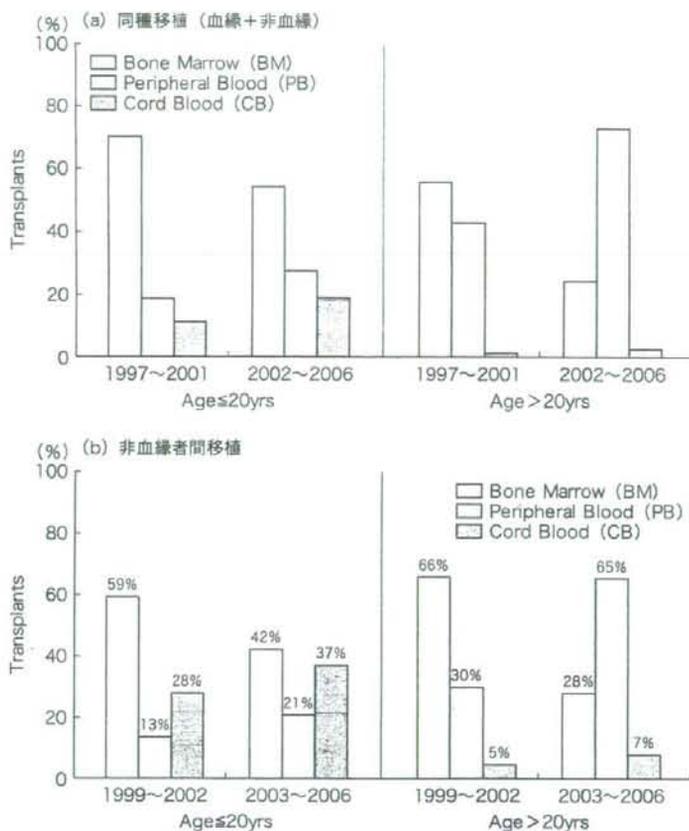
非血縁者間移植でみると, 20歳以下では後期で臍帯血移植が増加し, 全体の1/3を占めているが, 成人では末梢血幹細胞移植の大幅な増加とは対照的にわずかな増加にとどまっている。

なお, CIBMTRのデータは全世界の同種造血幹細胞移植の約40%を掌握しているといわれている。

2. わが国における移植実施状況

わが国における造血幹細胞移植は日本造血細胞移植学会, 日本小児血液学会, 骨髄バンク, 日本さい帯血バンクネットワークの4つのレジストリーで把握されていたが, 2006年から4つのレジストリーが一元化されることになり, 2005年移植分から新しい電子媒体登録となっている。図2aは日本造血細胞移植学会によるすべての移植登録の推移を示したものであるが, 一元化によりそれまで登録割合が少なめであった自家(自己)移植数が大幅に増加している。同種移植をドナー別・細胞源別にみると, 血縁者間では2000年から2003年にかけて末梢血幹細胞移植が増加したが, 同種末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの増加や生存率が骨髄移植と変わらないか, むしろ低めであることなどが報告されるにしたがって減少し始め, 2004年以降は骨髄移植とほぼ同数で推移している。

非血縁者間移植については骨髄バンクと日本さい帯血バンクネットワークによって正確な移植数が把握されているデータを, 2008年6月末現在

図1 全世界における造血幹細胞移植の最近の動向¹⁾

で図2bに示したが、非血縁者間臍帯血移植は2003年に急速に移植数が増加し、以後非血縁者間骨髄移植とほぼ同数で推移している。

この急激な移植数の増加は成人、特に50歳代の成人における移植の増加によるもので、その背景にはいわゆる団塊の世代が白血病やリンパ腫などの造血器腫瘍に罹患する好発年齢に達したこと、骨髄非破壊的移植法が普及し高齢者においても積極的に造血幹細胞移植が適用されるようになったことなどの需要の問題と、成人における臍帯血移植の初期成績が良好であることなどが影響

しているものと考えられる。

なお、このような成人における臍帯血移植の増加により、世界全体で行われている非血縁者間臍帯血移植の約1/3がわが国で行われているという事実も特筆に値する。

C. 移植成績

異なった細胞源による移植成績の比較は重要な問題であるが、後方視的な解析には一定の限界があり、また前方視的臨床研究には多くの困難を伴

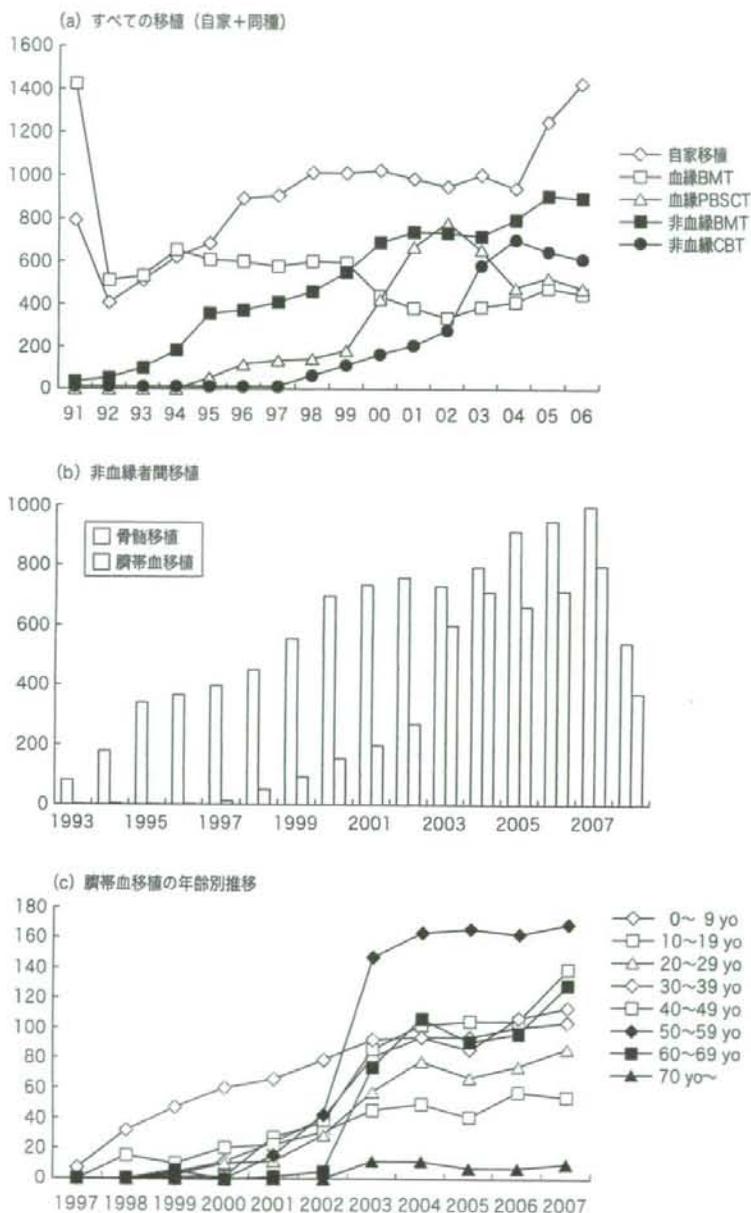


図2 わが国における造血幹細胞移植の動向
 (日本造血細胞移植学会²⁾, 骨髄バンク³⁾, 日本さい帯血バンクネットワーク⁴⁾)

い、3者あるいは2者を正確に比較した研究は少ないのが現状である。

本稿では最近(2005年以降)の報告に焦点をあてながら、従来の報告との異同を含めながら解説していくこととする。

1. 骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

IBMTRによる後方視的解析⁵⁾、シアトルグループによる前方視的ランダム化研究⁶⁾、わが国における後方視的解析⁷⁾などにより、同胞間における末梢血幹細胞移植は骨髄移植よりも早い生着がえられ、慢性GVHDはやや増加するものの、生存率において有意の差が認められないことが報告されて以来、種々の医療上の利点から同胞間だ

けでなく非血縁者間移植においても末梢血幹細胞移植の実施数が増加した。

しかし、非血縁者間においては科学的な比較検討がなされないままに導入が進められていることに一部から批判的な意見があり、NMDPとCIBMTRは非血縁者間における骨髄移植(N=586)と末梢血幹細胞移植(N=331)の成績を比較した⁸⁾。その結果、末梢血幹細胞移植ではII~IV度の重症急性GVHDの頻度(58% vs 48%)と慢性GVHDの頻度(56% vs 42%)が骨髄移植よりも有意に高く(図3)、移植関連死亡(TRM)、白血病再発率、粗生存率、白血病無再発生存率には両者に差が認められなかった。末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの高頻度は生活の質に影響

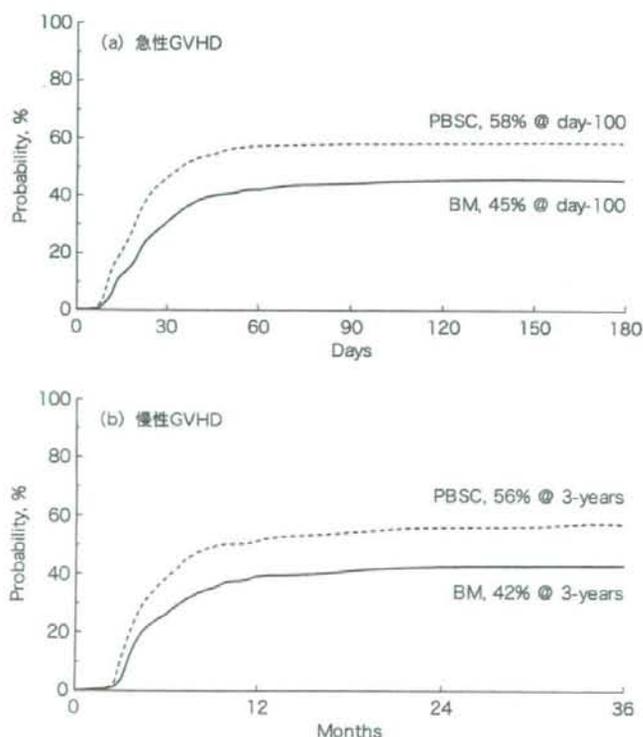


図3 非血縁者間骨髄移植と非血縁者間末梢血幹細胞移植におけるGVHD⁸⁾

響を与えるだけでなく、関連する合併症などによる有害事象の頻度を高める危険性があり、十分な注意が必要であることを示唆している。

2. 非血縁者間骨髄移植と

非血縁者間臍帯血移植の比較

非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植の比較の報告は成人領域が先行し、2004年に米国とヨーロッパから2つの論文がNew England Journal of Medicineに掲載された^{9,10)}。いずれも非血縁者間臍帯血移植は非血縁者間骨髄移植と比較して遜色ないかわずかに劣る成績であるという結論であった。

わが国においても東京大学医科学研究所から単一施設における両者の成績の比較検討がなされ、非血縁者間臍帯血移植の方が非血縁者間骨髄移植よりも生存率が優れていることが報告され、世界の注目をあびることになった¹¹⁾。

CIBMTRは米国で行われた小児急性性白血病における非血縁者間骨髄移植 (N = 282) と非血縁

者間臍帯血移植 (N = 503) の成績を、HLAの一致度により比較解析した¹²⁾。HLAの一致度の定義は骨髄移植ではアリルレベルで行われ、116例がHLA-A・B・C・DRB一致、166例がミスマッチであった。臍帯血移植においては、A, B, DRB1の抗原レベルで定義され、35例が一致、201例が1抗原不一致、267例が2抗原不一致であった。

白血病無再発5年生存率はHLA一致骨髄移植が38%、不一致骨髄移植が37%、一致臍帯血移植が60%、1抗原不一致臍帯血移植で移植細胞数の少ない群が36%、細胞数が多い群が45%、2抗原不一致臍帯血移植が33%であった (図4)。

移植関連死亡 (TRM) は2抗原不一致臍帯血移植で有意に高く、ついで移植細胞数が少ない1抗原不一致群でTRMが高かった。一方、再発率は2抗原不一致臍帯血移植群が最も低かった。

わが国における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植の比較では、小児と成人、急性リンパ性白血病と急性骨髄性白血病で成績が異なって

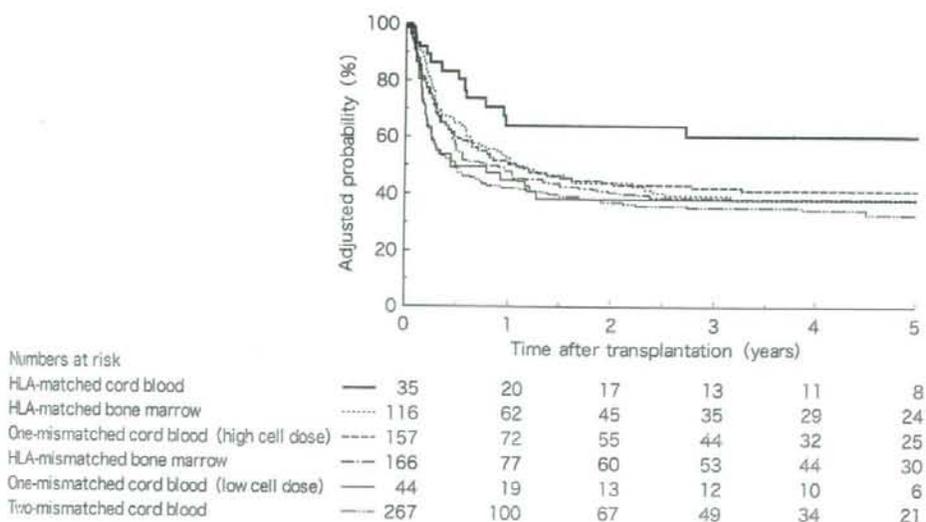


図4 小児急性性リンパ性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植の比較¹²⁾

いる。また、HLAアレル一致非血縁者間骨髄移植の成績が欧米よりも良好であることから、両者の差異を同列で論じることはできない。

3. わが国からの報告

非血縁者間骨髄移植におけるHLA適合性の意義についてはMorishimaらによって優れた研究が次々と報告されているが、その詳細は本書の他稿を参照していただきたい。

非血縁者間臍帯血移植においては系統的なデータ解析によりわが国独自の成績が明らかにされている。一部は論文化され、国際的な医学誌に発表されている。

Narimatsuらは1072例の臍帯血移植における移植後2年における慢性GVHDの発症率が28%であり、生存あるいは白血病無再発生存率のいずれにも有利に働いていることを報告した¹³⁾。また多変量解析による慢性GVHDのリスク因子として、高体重、HLA抗原不適合数、骨髄破壊的前処置、II～IV度の急性GVHD発症などが明らかにされた。

Nagamura-Inoueらは、従来欧米では不良とされていた慢性骨髄性白血病(N=86)における臍帯血移植の成績を解析した結果、移植後2年の生存率が慢性期移植例で71%、移行期で59%、急転期で32%であり、同胞間あるいは非血縁者間骨髄移植と比較しても遜色がないことを報告した¹⁴⁾。

このような全国データによる解析の他に単一施設からの報告も多くなされ、国際的にも大きな関心が寄せられている。

D. 細胞源の選択とドナーの選択

造血幹細胞移植の細胞源とドナーが多様化する中で、どのような基準で移植細胞とドナーを選択すればよいかについては一定のコンセンサスはまだないが、個々の症例の条件と各施設の考え方に

合わせて判断していくことになるであろう。

一般的に言えば、家族内にHLA適合ドナーが得られる場合にはそのドナーが第1選択になり、得られない場合には代替ドナーを探すという原則は変わらない。

1. HLA一致同胞ドナーからの移植

病初期の寛解期では骨髄を、進行期の症例では末梢血幹細胞を選択するという現行の考え方がしばらくは続くものと思われるが、最終的にはドナーやレシピエントの選択に委ねることや、施設毎の事情が優先することもあるかもしれない。

2. 非血縁ドナーからの移植

1～2カ月内に移植を急がなければならない場合には臍帯血移植を第1選択とし、それ以上時間的に余裕がありHLAアレルマッチの骨髄ドナーが存在する場合には、非血縁者間骨髄移植を第1選択としながらコーディネートを進めるといった施設が多いと考えられる。

アレルマッチドナーがない場合に、クラスIアレルマッチ・クラスIIアレルまたは抗原ミスマッチの非血縁骨髄移植ドナーを選択するか、非血縁者間臍帯血移植を選択するか問題となってくる。このような場合には単純に両者の優劣を論じることはできず、非血縁者間骨髄移植においてはミスマッチアレルの組み合わせが重症GVHDのリスクが高い組み合わせか、非血縁者間臍帯血移植においては存在する臍帯血のCD34陽性細胞数が充分であるかなどを考慮して細胞源とドナーを選択することが必要となる。

むすび

造血幹細胞移植における細胞源の多様化とそれぞれの移植法における進歩について、最近の論文を紹介しながら解説した。