

【本邦におけるミスマッチ移植の現状と課題】

近年行われた日本国内の調査によると、HLA 1 座不一致血縁者間移植は特殊な GVHD 予防を実施しなくても移植が可能であったが、2 座以上の不一致を伴う移植においては通常の GVHD 予防のみを行った場合には生存率が大きく低下した (図 4) (28)。

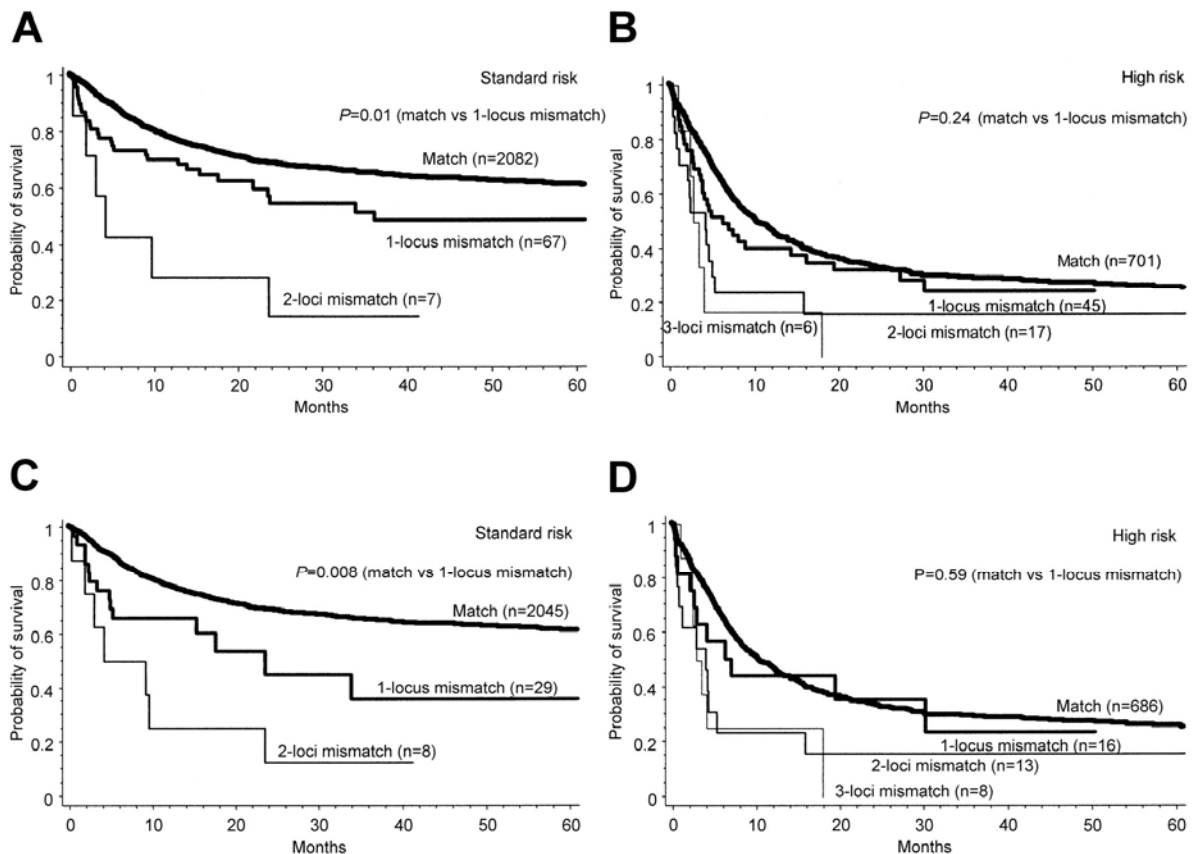


図 4 血縁者間移植の HLA 不一致度と全生存率 (28)

移植後の全生存率を血清レベルでの不一致度 (A-B) 及び DNA レベルでの不一致度 (C-D)、並びに病期 (A、C: スタンダードリスク、B、D: ハイリスク) に従い分類した。HLA 一致と HLA 1 座不一致群間での P 値を示した。

HLA 2 座以上の不一致血縁者間移植を成功させるために様々な試みが行われているが、日本国内では、体外での T 細胞除去又は CD34 陽性細胞純化を用いたミスマッチ移植、母子間免疫寛容の仮説に基づいたミスマッチ移植、強力な GVHD 予防法を用いたミスマッチ移植、及びアレムツズマブ (CAMPATH-1H) を用いた in vivo での T 細胞除去によるミスマッチ移植の応用・研究が進んでいる。

①体外での T 細胞除去又は CD34 陽性細胞純化を用いたミスマッチ移植

本邦では、Yamasaki S らが、1996～2002 年に 20 の施設において、HLA 2～3 座不一致血縁ドナー由来 PBSC 移植を受けた 50 例の高リスク造血器悪性腫瘍患者の臨床成績をレトロスペクティブに解析した結果を報告している (29)。これによると、18 例は PBSC をそのまま移植されており、残りの 32 例は CD34 陽性細胞を分離して移植されている (表 8)。また、骨髄破壊的前処置例が 31 例であるのに対して、骨髄非破壊的前処置が 19 例に施された (表 9)。解析の結果、移植後 28 日以上生存した 39 例の内、好中球生着に至った症例は 37 例 (95%) であり、生着しなかった例は 39 例中 2 例 (5%) 及び生着後に拒絶された例は 37 例中 3 例 (8%) であった (表 10)。CD34 陽性細胞を分離して移植した症例では、Grade II～IV の急性 GVHD の発症が、PBSC 投与症例に比し、有意に低かった (表 10)。一方、移植後 1 年までに 28 例 (56%) が移植関連合併症による死亡に至り、その中では感染症によるものが 30% と主要因であった (表 11)。以上から、本邦においても、ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植の治療法を確立する上で、特に感染症を含む治療関連死の回避が重要課題であることが示されている。

表 8 患者及びドナー背景と造血幹細胞移植の実態

(Yamasaki S らの論文 29 の Table 1 を改変)

(n=50)	細胞分離無し (n=18)	CD34 陽性細胞分離 (n=32)	
		CliniMACS (n=17)	Isolex (n=15)
Relationship of donor to patient			
Father/mother	1/7	2/2	3/2
Sibling	5	9	9
Son/daughter	0/5	3/1	0/0
Aunt	0	0	1
Disease at transplant			
AML	2	9	6
ALL	1	2	3
MDS	4	0	2
CML	4	3	1
NHL	6	2	3
MM	1	1	0
Prior autologous PBSCT/allogeneic HSCT	3/4	2/3	5/0
Median graft size (range)			
Nucleated cell dose ($\times 10^7$ /kg)	78.2 (11.3-324.0)	0.71 (0.36-1.4)	0.38 (0.19-0.56)
CD34+ cell dose ($\times 10^6$ /kg)	4.2 (1.5-9.5)	6.8 (2.9-13.5)	4.4 (0.67-9.8)
CD3+ cell dose (/kg)	2.7×10^8 (1.3-5.4)	2.8×10^4 (0.30-5.0)	4.9×10^4 (1.7-24.7)
Median follow-up (range) (months)	2.5(0.10-15.4)	3.8(0.20-16.8)	2.7(0.30-35.5)