



造血細胞移植

ガイドライン
HLA 不適合血縁者間移植
(第2版)

2018年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

I. ガイドライン改訂の概要	1
II. ドナー選択アルゴリズム	1
1. HLA適合血縁者間移植とHLA1抗原不適合血縁者間移植の比較	1
2. HLA1抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植の比較	2
3. HLAアレル不適合が移植成績に及ぼす影響	2
4. ドナーの選択順位	3
5. 非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植	3
6. HLA2抗原以上不適合血縁者間移植	3
III. HLA1 抗原不適合血縁者間移植	4
1. GVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植におけるHVG方向不適合の意義	5
2. HLA1抗原不適合移植におけるアレル不適合およびHLA-C座不適合の意義	5
3. HLA1抗原不適合移植におけるATG投与の意義	5
IV. アレムツズマブを用いたHLA半合致移植	6
1. レジメン開発におけるこれまでの経緯	6
2. アレムツズマブを用いたHLA2抗原以上不適合移植の成績	6
3. HLAアレル不適合が移植成績に及ぼす影響	6
4. ATGとアレムツズマブの相違点	7
V. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植	7
1. 本法の背景	7
2. PTCY-HLA半合致移植の成績	7
3. Cytokine release syndrome	8
4. PTCY-HLA半合致移植と他の移植方法との比較	9
5. CYによる心毒性	11
VI. ステロイドを含めたGVHD予防とATGを前処置に用いたHLA半合致移植	11
1. レジメン開発におけるこれまでの経緯	11
2. 骨髄破壊的前処置を用いたHLA半合致移植 (haplo-full)	11
3. Reduced-intensity conditioning (RIC)を用いたHLA半合致移植 (haplo-RIST)	12
4. ATG(サイモグロブリン)の投与量に関する考察	13
5. 主たる適応	13
6. 注意すべき合併症	13
7. 抗HLA抗体について	14
参考文献	14

I. ガイドライン改訂の概要

造血幹細胞移植の基本はHLA適合移植であるが、近年、HLA半合致移植が国際的に増加してきている。従来、重症GVHDの発症のため実施が困難であったHLA半合致移植を可能としたのは、造血幹細胞純化法(CD34陽性細胞移植)、抗T細胞抗体(ATGなど)、移植後大量cyclophosphamide(PTCY)法である。現在は、PTCY法が大多数を占め、多くのエビデンスはPTCY法を用いたHLA半合致移植によるものである。その成績は標準的なHLA適合血縁者間および非血縁者間移植、臍帯血移植とほぼ同等と考えられ、欧米では保険償還され、急速に一般診療化してきている。一方わが国においても2013年に開始された全国多施設共同臨床研究において、日本人における安全性と有効性は欧米とほぼ同等であることが示された。わが国ではPTCY法は保険適用外のままであるが、このような国際的な普及状況から、わが国においても対応をとる必要があり、HLA半合致移植の国内外の最新の知見をもとにガイドラインを改定することとした。

II. ドナー選択アルゴリズム

同種造血幹細胞移植に最も適したドナーはHLA型が適合した同胞であるが、完結出生児数が約2にすぎない我が国ではHLA適合血縁ドナーが得られる確率は25%前後であると考えられる。そこで、代替ドナーからの移植として骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植、HLA不適合血縁者間移植、非血縁者間臍帯血移植が開発されてきた。本項ではこれらの移植成績の比較を行い、ドナー選択についてのおおよその考え方を示すが、代替ドナーからの移植成績は施設経験に大きく左右されるため、実際のドナー選択については施設の経験、患者の希望などを踏まえて検討すべきである。

1. HLA適合血縁者間移植とHLA1抗原不適合血縁者間移植の比較

HLA不適合血縁者間移植においては、HLAの不適合によってGVHDの重症度、頻度が高まるが、graft-versus-leukemia(GVL)効果の増強によって移植後の造血器腫瘍の再発が減少することが期待される。過去の海外からのHLA適合血縁者間移植とHLA1抗原不適合血縁者間移植の比較研究の報告では、進行期移植ではHLA適合同胞間移植とHLA1抗原不適合血縁者間移植の生存率に差はないが、病初期の白血病においては両者の成績は同等とする報告とHLA1抗原不適合血縁者間移植の成績が有意に劣るという報告に結果が分かっていた^{1,2)}。日本造血細胞移植学会(JSHCT)に報告された1990年代の血縁者間移植の解析ではグレードIII以上の急性GVHDの発症頻度は、HLA1抗原不適合血縁者間移植で有意に増加したが(25% vs. 8%)、移植後の再発は病初期移植では差がないものの進行期移植では1抗原不適合移植群で有意に再発率が低下し、その結果として、進行期移植においてはGVHDの増加による移植関連死亡率の増加と再発率の低下が相殺されて生存率はほぼ同等になるが、病初期移植においてはGVHDの増加と比較して再発率の低下がわずかであるため生存率はHLA1抗原不適合の存在によって有意に低下するという結果であった³⁾。

諫田らが行った2001年から2008年に行われた移植のJSHCTデータの再検討でも、同様にHLA1抗原不適合移植はHLA適合血縁者間移植よりも成績が劣っていた⁴⁾。しかし、HLA1抗原不適合血縁者間移植においてGVHD予防として抗ヒト胸腺細胞抗体(ATG)を使用することによって治療成績が向上する可能性がある⁵⁾。日本造血細胞移植学会の主導研究として実施されていた、少量のサイモグロブリン(1.25 mg/kg/dayをDay -4と-3に投与)を用いたHLA1抗原不適合血縁者間移植の臨床試験は、2018年2月現在、登録を終了しており、2018年6月に観察期間を終了する予定である。

2. HLA1 抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植の比較

HLA1 抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植の比較については、第一寛解期にHLA適合非血縁者間移植を受けた群は、半年近いコーディネートの期間を通して寛解を維持できた症例だけが選択されているということに注意が必要である。そこで、診断から移植までの期間が180日以上であった症例だけを対象として、HLA1 抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植を比較したところ、病初期白血病においても進行期白血病においても、両者の成績はほぼ同等であった³⁾。しかし、この研究が対象とした移植は1991年から2000年に行われたものであり、非血縁者間移植におけるアレルの適合度は検討されていなかった。そこで、諫田らが2001年から2008年に行われた移植データを用いて、非血縁者間骨髄移植をA、B、C、DRB1の全てのアレルが適合している移植に限定して比較したところ、HLA-A、B、C、DRB1アレル適合非血縁者間骨髄移植の成績は、病初期、進行期ともにHLA(GVHD方向)1抗原不適合血縁者間移植よりも有意に優れており、HLA適合血縁者間移植に匹敵するという結果であった⁴⁾。

3. HLAアレル不適合が移植成績に及ぼす影響

HLA適合同胞移植においては、ほとんどの場合にHLAアレルも適合していることが期待できるが^{3,6)}、HLA1 抗原不適合血縁者間移植では、血清学的検査では1抗原のみの不適合であっても、アレル不適合が別のHLA座に存在する可能性がある。ただし、純粋に1抗原だけの不適合血縁者間移植と、これにアレルの不適合が加わった場合の成績の差に関しては明らかになっていない。HLAのA、B、DRが適合している血縁者でも同胞以外の場合には26%の確率でGVHD方向にアレルレベルの不適合が存在し、GVHDの増加、生存率の低下につながり⁶⁾、その影響の強さは抗原レベルでの不適合と同等である⁷⁾。

非血縁者間移植の場合はルーチンでHLA-A、B、C、DRB1のアレルレベルでの検査が行われる。国内の1990年代の移植成績の解析ではDRB1の単独のアレル不適合はGVHDの発症頻度に大きな影響を及ぼさないが、HLAクラスIのアレル不適合は重症GVHDを発症する危険が高く、適応については慎重に考慮する必要があるとされていた^{8,9)}。しかし、2000～2009年に国内で行われた非血縁者間骨髄移植の解析ではHLA-A、-B、-C、-DRB1の各アレルの不適合間に差はみられなかった。ただし、この研究ではHLA-Cの不適合は抗原レベルの不適合を含んでおり、HLA-Cの抗原レベルの不適合はHLA-A、-B、-DRB1のアレルレベルの不適合と同等と考えてよい。

また、一部のHLAの不適合の組み合わせが特にGVHDの危険度を高めるということが報告されていたが¹⁰⁾、この解析も1990年代のGVHD予防法が確立されていなかった時代の移植を含むという問題点がある。そこで1993～2001年、2002～2007年、2008～2011年の3つの移植時期に分けて再解析したところ、高リスクミスマッチの意義が確認されたのは1993～2001年の移植のみであり、2002年以降の移植では高リスクミスマッチ、低リスクミスマッチの重症GVHDや生存に対する影響は同等であった¹¹⁾。ただし、この研究ではすべての高リスクミスマッチを1群として解析しているため、この中に本当にリスクの高い組み合わせが含まれている可能性は否定できない。同時に、低リスクミスマッチ群の中にも本当にリスクの高い組み合わせが含まれているかもしれないため、現時点では特定の組み合わせに対して安全とも危険とも断定することはできない。

なお、非血縁者間骨髄移植において抗原レベルの不適合とアレルレベルの不適合が移植成績におよぼす影響の差(たとえばDRの1抗原不適合とDRB1の1アレル不適合の影響のちがい)については、海外のデータでも日本国内の予備的解析でも両者の間に大きな差はないという解析結果が報告されている^{12,13,14)}。

4. ドナーの選択順位

以上の結果から、HLA 適合血縁者について優先すべきドナーは、ドナーのコーディネートを待つ余裕があればHLA 適合非血縁ドナー (A、B、C、DRB1 アレル適合) であるが、HLA1 抗原不適合血縁ドナーも有力な候補となる。しかし、移植を必要としながらも、血縁者に1抗原不適合までのドナーが見つからず、日本国内のバンクでもドナーが得られない場合には、HLA1 アレル/抗原不適合非血縁者間移植、海外バンクドナーからの移植、HLA2 抗原以上不適合血縁者間移植、非血縁者間臍帯血移植が候補として考えられる。海外バンクドナーからの移植は最近では減少しているが、HLA が適合していれば国内のHLA 適合非血縁者間移植とほぼ同等の成績が得られており、金銭的な障壁がなければ検討に値する^{15, 16)}。HLA2 抗原以上不適合血縁者間移植や非血縁者間臍帯血移植は一般的にはさらに一段階優先順位が下がる選択肢と考えられているが、施設の経験が豊富であれば第三優先ドナーに近い扱いを行ってもよいと思われる。HLA2 抗原以上不適合血縁者間移植はHLA の不適合による拒絶の増加とGVHDの増加が問題となる。臍帯血移植は2抗原のHLA 不適合があってもGVHDの頻度は許容範囲内であるが、生着不全の確率が高いこと、生着まで長期間を要することが問題点である。また、臍帯血移植に限らず抗原レベルでのHLA の不適合が存在する移植の場合は、患者がその不適合抗原に対する抗HLA 抗体を有していると生着不全の危険性が高まるため、あらかじめ抗HLA 抗体の検査が必要である^{17, 18)}。

表1. 同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位

ただし、非血縁者間臍帯血移植やHLA2 抗原以上不適合血縁者間移植の経験の多い施設ではこれらを第三優先としてよい。

最優先ドナー	HLA 適合血縁者
第二優先ドナー	HLA 遺伝子型適合非血縁者
第三優先ドナー	HLA1 抗原不適合血縁者 HLA1 アレル不適合非血縁者 HLA1 抗原不適合非血縁者 (他のアレルはすべて適合)
第四優先ドナー	非血縁者臍帯血 HLA2 抗原以上不適合血縁者

5. 非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植

日本国内では世界に先駆けて成人領域でも臍帯血移植が積極的に行われてきた。臍帯血移植においては、海外は2ユニットを使用している移植成績の報告が多いことやHLA の適合判定の方法も異なることから、国内成績が重要である。日本国内の骨髄バンクとさい帯血バンクネットワークのデータを用いて、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL) における臍帯血移植とHLA-A、B、C、DRB1 アレル適合非血縁者間骨髄移植の比較が行われた¹⁹⁾。すると、AMLにおいては高い移植関連死亡率のために臍帯血移植の生存率が有意に劣っていたが、ALLでは生存率に有意差はなかった。ただし、第一寛解期移植に限定すると、統計学的な有意差はないもののALLにおいても臍帯血移植でハザード比が1.60 (95 %信頼区間 0.84-3.05) と高く、待機可能であればHLA アレル適合骨髄移植を選択するのが無難と思われる。より近年のデータを含む再解析でも臍帯血移植はHLA 適合非血縁者間移植と比較して大きく劣ることのない成績が示されている²⁰⁾。

6. HLA2 抗原以上不適合血縁者間移植

通常のGVHD 予防方法でのHLA2 抗原以上不適合血縁者間移植の成績は不良であったため³⁾、移植を成功させるために様々な試みが行われている。以前は幹細胞液からT細胞を除去する、あるいは

CD34陽性細胞だけを純化してから移植するという方法が研究され、イタリアの報告では移植後に免疫抑制剤を全く用いなくてもGVHDの発症率は非常に低く(グレードII以上は8%)抑制された^{21, 22)}。しかし、T細胞を失うことによって、拒絶の増加、感染症の増加、再発の増加が問題となった。日本国内では体外でのT細胞除去を行わないHLA不適合移植として、母子間免疫寛容の仮説に基づいたHLA不適合移植²³⁾や、タクロリムスとステロイドの併用などの強力なGVHD予防法を用いたHLA不適合移植(兵庫医大方式)^{24, 25)}、抗CD52モノクローナル抗体であるアレムツズマブ(Campath-1H)を用いたHLA不適合移植などが開発されてきた^{26, 27)}。近年は海外からも体外T細胞非除去HLA不適合移植の報告が増加している。中国や韓国は抗ヒト胸腺細胞抗体(ATG)を用いたHLA不適合移植が、欧米では移植後にシクロホスファミドを投与する(PTCY)ことによってGVHDを抑制するHLA不適合移植が急速に普及し^{28, 29)}、PTCYについては日本国内でも研究が進んでいる^{30, 31)}。

様々な方法が行われているために、臍帯血移植と比較すると、非血縁者間骨髄移植との大規模な比較のデータが乏しいが、PTCYによるHLA不適合血縁者間移植はHLA適合の血縁者間移植や非血縁者間骨髄移植と同等の移植成績が報告されている^{32, 33)}。

また、HLA2抗原以上不適合血縁者間移植のコンセプトとしても、進行期白血病に対してHLA不適合に基づく強力なGVL効果を期待して行われるものと、適合ドナーがいない患者のために不適合ドナーからの移植を安全に行うことを目的として行われるものがあり、病状に応じて区別することが必要であろう。

Ⅲ. HLA1抗原不適合血縁者間移植

1991年から2000年に行われたHLA-A, -B, -DR座1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A, -B, -DR座6抗原適合非血縁者間骨髄移植の比較においては、病初期移植群および進行期移植群ともに両群の生存率に有意差はなかった。そのためHLA1抗原不適合血縁者は非血縁骨髄ドナーが見出せない場合の代替ドナーとして、毎年一定数の移植が行われるようになった³⁾。しかし、非血縁者間骨髄移植においては現在HLA-A, -B, -C, -DRB1座のアレルレベルでの適合ドナーを選択することによりその成績は改善している。

そのため、成人AML、ALL、MDS、CML患者を対象に、GVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A, -B, -C, -DRB1座8アレル適合非血縁者間骨髄移植の比較検討が行われた⁴⁾。その結果、HLA適合非血縁者間移植の成績はHLA適合血縁者間移植の成績とほぼ同等であり、HLA1抗原不適合血縁者間移植の成績は有意に劣ることが示された。

非再発死亡率が1抗原不適合血縁者間移植群で有意に高く、再発率には有意差はなかった。またグレードIII-IV急性GVHDの発症頻度は21%と有意に高かった。死因の比較において、全死因の中でGVHDによる死亡が1抗原不適合血縁者間移植群では17%、非血縁者間移植群では4%と前者で高く、非再発死亡の原因はHLA不適合によるGVHD発症頻度の増加に伴うものであることが明らかとなった。

不適合HLA抗原の種類が生存率に及ぼす影響を検討したところ、HLA-A抗原あるいはHLA-DR抗原不適合移植は非血縁者間移植とほぼ同等の生存率であったが、HLA-B抗原不適合移植においては有意に生存率が低下していた。非再発死亡率がHLA-B抗原不適合群で有意に高く、再発率には有意差はなかった。HLA-B座とHLA-C座は強い連鎖不平衡にあるため、HLA-C座不適合の頻度がHLA-B抗原不適合群で高かったからではないかと考えられる。

以上より、従来のGVHD予防法を用いたGVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植は、8アレル適合非血縁者間骨髄移植より成績は劣るが、その中でも特にHLA-B抗原不適合に留意する必要があることが示された。

1. GVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植におけるHVG方向不適合の意義

HVG方向のHLA不適合に関しては、生着不全およびそれに伴う生存率の低下との関連が懸念される。しかし、GVH方向1抗原不適合移植症例の解析においては、HVG方向の不適合数は生存に有意な影響を及ぼしていなかった。またGVH方向適合HVG方向不適合血縁者間移植の解析において、HVG方向の不適合は生着に負の影響を及ぼしていなかった³⁴⁾。高力価のドナー特異的HLA抗体が存在する場合、そのドナーを避ける必要はあるが、HVG方向複数不適合の存在のみで、そのドナーを避ける必要はないと考えられる。

2. HLA1抗原不適合移植におけるアレル不適合およびHLA-C座不適合の意義

前述の研究では、1抗原不適合の定義はHLA-A, -B, -DR座不適合であり、C座あるいはアレルの不適合は考慮されていない。HLA-C座やアレルの情報が得られる症例は限られており、またHLA-C座の不適合に関しては、HLA-B座とHLA-C座が強い連鎖不平衡になるため、HLA-C座単独の不適合の影響を評価するのは困難と考えられる。

HLA-A, -B, -DRB1座GVH方向抗原適合・1アレル不適合血縁者間移植と1抗原不適合血縁者間移植の移植成績の比較においては、重症急性GVHDの発症頻度および全生存率はほぼ同等であった⁶⁾。したがって抗原適合・1アレル不適合であったとしても1抗原不適合移植とリスクは同等と考える必要がある。

また通常のGVHD予防法を用いたHLA1抗原不適合移植における1アレル不適合群と2アレル不適合群の成績の差に有意差は認められていないが⁴⁾、検出力不足の可能性があり、今後再度検討されるべきである。

3. HLA1抗原不適合移植におけるATG投与の意義

GVHDの発症頻度に影響を与え得る抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(antithymocyte globulin, ATG)の使用の有無に着目し解析が行われた⁵⁾。ATG使用群におけるATGの種類・投与量に関する情報は不十分ではあったが、サイモグロブリンの中央値は2.5 mg/kgであった。ATG使用群の重症急性GVHD発症頻度はATG非使用群と比較して有意に低く、その結果、ATG非使用群より非再発死亡率は低く、生存率は高い傾向にあった。この傾向は病初期移植群、進行期移植群いずれにおいても認められた。臍帯血移植との比較においても、ATG使用群は急性および慢性GVHDの発症頻度が臍帯血移植群とほぼ同等である一方、好中球生着は遅延せず、その結果、生存率は臍帯血移植群より高い傾向にあった。その中でもHLA-B抗原不適合群は、ATG投与により明らかに予後は改善した。このことは、HLA-C座の付加的な不適合があったとしてもATG投与により克服できる可能性を示している。また、HLA1抗原不適合血縁者が存在する場合、移植コーディネートに時間を要することなく適切な時期に移植できること、ドナーリンパ球輸注に関しても協力を得られやすいことを考えると、ATGを用いることで1抗原不適合血縁者間移植の成績はHLA適合非血縁者間移植に匹敵する可能性があり、HLA1抗原不適合血縁ドナーの位置付けが変わる可能性がある。ただ、後方視的解析であり、またATGの種類や投与量に関する情報が不十分であることから、ATGの適切な投与量は不明である。日本造血細胞移植学会が主導する臨床研究として実施されていた、低用量ATG(サイモグロブリン2.5 mg/kg)を用いたGVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植の前方視的試験は、2018年2月現在、登録を終了しており、2018年6月に観察期間を終了する予定である(https://www.jshct.com/modules/facility/index.php?content_id=20)。

IV. アレムツズマブを用いたHLA半合致移植

1. レジメン開発におけるこれまでの経緯

アレムツズマブは、T細胞、B細胞、単球、マクロファージに発現しているCD52分子に対するヒト化モノクローナル抗体である³⁵⁾。慢性リンパ性白血病などの造血器腫瘍の治療の他、多発性硬化症の治療薬などでも注目されているが、ATGと同様に体内でのT細胞除去によるGVHDの予防薬としても期待されている。主に英国で造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを併用することによってGVHDを抑制する臨床試験が先行し^{36, 37)}、HLA不適合非血縁者間移植においても強力なGVHD抑制効果が示された。

2. アレムツズマブを用いたHLA2抗原以上不適合移植の成績

英国の研究結果を受けて、アレムツズマブを用いたHLA2抗原以上不適合血縁者間移植が国内で開始された。12症例(年齢中央値50歳)全例にドナー細胞の生着がえられ、グレードIII以上のGVHDを認めたのは1名だけで、アレムツズマブによる強力なGVHD抑制効果が確認された²⁶⁾。しかし、移植後2ヶ月間にわたって高度のリンパ球減少(特にT細胞)が遷延し、移植後3ヶ月でようやくHLA適合非血縁者間移植と同等のリンパ球数に回復した。ガンシクロビルによってコントロールは可能であったもののサイトメガロウイルス再活性化が高頻度に認められ、また、GVHDの減少によってHLA不適合移植特有の強力なGVL効果が減弱している可能性もあり、アレムツズマブはより低用量で投与することが適切かもしれないということが示唆された。

その後、日本国内でアレムツズマブの移植前処置薬としての適応承認を得るための医師主導治験が実施された。アレムツズマブ0.2 mg/kg/dayの6日間の投与から0.16 mg/kg/dayの6日間の投与に減量され、2010年6月に登録が終了した。11症例全例に生着が確認され、急性GVHDはグレードIとグレードIIが2例ずつであった²⁷⁾。1年生存率は73%で、移植関連死亡は11症例中1例のみに抑制され、安全な移植方法であることが多施設共同治験においても確認された。生着、生存、グレードIII以上の急性GVHDの発症に関して設定された成功基準を満たしたため、今後、医薬品承認申請が行われる予定である。当該用量の安全性、有効性が確認されたが、グレードIII以上の急性GVHDが全く認められなかったことから、再発リスクの高い症例を対象としてアレムツズマブの投与量を0.25 mg/kg/dayの2日間(Day -4と-3)に減量する臨床試験が行われている。Duke大学のRizzieriらもアレムツズマブを用いた骨髓非破壊的HLA不適合移植を行い、GVHDを許容範囲の頻度、重症度に抑制できることを示している³⁸⁾。

アレムツズマブを用いたHLA2抗原以上不適合移植は通常の移植方法(前処置、GVHD予防法)にアレムツズマブを加えるだけで実施できる簡便さが魅力であり、移植後シクロホスファミドによるHLA不適合移植のように移植前処置で用いる薬剤の選択に制限を受けることもない。しかし、2018年2月時点ではアレムツズマブは造血幹細胞移植の前治療としての適応がないため、施設の倫理委員会で承認を得た上で、米国の無償提供プログラムを介して輸入しなければならない。また、現状においては強力なGVL効果を期待する移植方法ではなく、安全かつ簡便にHLA2抗原以上不適合血縁者間移植を実現する移植方法という位置づけとなる。

3. 注意すべき合併症

移植後の免疫回復が遷延するため、特にCMV抗原血症の陽性化の頻度は高いが、抗ウイルス薬によってコントロール可能である。アデノウイルス感染症、EBウイルス感染症などの頻度は低い。また、移植後にステロイドの投与を必要とすることが少ないので、細菌、真菌感染症の増加も観察されていない。

4. ATGとアテムツズマブの相違点

ATGとアテムツズマブは体内でT細胞を除去するという点で、HLA2抗原以上不適合移植において同様の薬効を果たす。しかし、ATGと比較すると、アテムツズマブはB細胞も抑制するため、移植後のEBウイルスによるリンパ増殖性疾患の発症が少ない^{39, 40)}。通常のGVHD予防法にATG 2.5mg/kg/dayの2日間の投与を加えたHLA2抗原以上不適合移植では、12名中1名ずつにグレードII、グレードIIIの急性GVHDが出現し、3名が広範型の慢性GVHDを発症したことから、当該用量のATGはアテムツズマブの0.16 mg/kg/dayの6日間投与よりもGVHD予防効果は弱いと考えられるが、それにもかかわらず12例中4例がEBウイルスの再活性化に対してリツキシマブの投与を必要とした⁴¹⁾。

V. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植

1. 本法の背景

カルシニューリン阻害剤など免疫抑制剤によるGVHD予防効果はT細胞応答性の抑制によってもたらされる。一方、大量シクロホスファミド(cyclophosphamide, CY)を用いたGVHD予防法である移植後シクロホスファミド(posttransplant CY, PTCY)法はT細胞に対する殺細胞効果によってGVHD予防効果をもたらされる。CYに対する感受性は活性化T細胞で高く、静止期T細胞や制御性T細胞、造血幹細胞では低いため、アロ応答性T細胞に選択的に作用する可能性が示唆されているが、まだ確定的ではない⁴²⁻⁴⁴⁾。21世紀初頭にJohns Hopkinsのグループにより臨床応用が開始され、その優れたGVHD抑制効果が示されPTCY-HLA半合致移植は急速に普及することとなった⁴⁵⁾。

2. PTCY-HLA半合致移植の成績

2.1 移植細胞源とドナー選択

開発当初は移植細胞源としてもっぱら骨髄が用いられてきたが、その後末梢血幹細胞も使用されるようになった^{30, 31, 46-50)}。2009年から2014年に米国で実施されたPTCY-HLA半合致移植681例(骨髄移植481例、末梢血幹細胞移植190例)の後方視的解析では、末梢血幹細胞移植では生着率は変わらないものの、生着が有意に早く、grade II-IVのacute GVHD、chronic GVHDが有意に増加するものの非再発死亡率には差がなく、再発率は有意に低いという結果であり、骨髄、末梢血幹細胞ともに同等に安全に使用可能な幹細胞源であるといえる⁵¹⁾。

本邦では全国多施設共同第II相試験(JSCT-Haplo13試験)として実施された、強度減弱前処置を用いたHLA半合致末梢血幹細胞移植の成績が報告されている³⁰⁾。血液悪性疾患患者31例を対象とし生着率87%(初回移植例に限れば100%)、II-IV度の急性GVHDは23%、III-IV度の急性GVHDは3%、慢性GVHDは15%、day100での非再発死亡は19%(初回移植例に限れば11%)と良好な成績であり、日本人においても本法が安全に実施可能であることが示された。ドナー選択については一般的なHLA適合血縁者間移植と同様に若年ドナーのほうが移植成績が良好であることから40歳以下の若年ドナーが好まれる傾向にある⁵²⁾。

2.2 移植前処置

PTCY法は骨髄非破壊的前処置を用いて開発されたが、その後、強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置も用いられるようになった。強度減弱前処置としてはFlu + BU、Flu + MELをベースに少量TBIを併用するものが主体である(表1)^{30, 31, 53)}。骨髄破壊的前処置にはFlu + BU^{31, 48, 54, 55)}、Flu + TBI^{31, 49, 54, 55)}、Flu + BU + MEL⁵⁰⁾などがある(表1)。

本邦では全国多施設共同試験(JSCT-Haplo14試験)として骨髄破壊的前処置または強度減弱前処置を用いたHLA半合致末梢血幹細胞移植の成績が報告されている³¹⁾。血液悪性疾患患者を

対象とし、骨髄破壊的前処置を用いた50例では、生着率98%、II-IV度の急性GVHDは18%、III-IV度の急性GVHDは8%、慢性GVHDは36%、2年時点での全生存率は68%、無イベント生存率は54%、非再発死亡は10%であった。また強度減弱前処置を用いた77例では、生着率94%、II-IV度の急性GVHDは14%、III-IV度の急性GVHDは5%、2年時点での慢性GVHDは27%、2年時点での全生存率44%、無イベント生存率35%、非再発死亡は20%であった。これらの結果から、PTCY法において骨髄破的前処置、強度減弱前処置はいずれも有用であることが示された。

表1. PTCY-HLA 半合致移植に用いられる移植前処置

骨髄非破壊的前処置
Flu (150 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy) [55]
強度減弱前処置
Flu (150 mg/m ²) + BU (6.4 mg/kg) + CY (29 mg/kg) + TBI (2 Gy) [30]
Flu (150 mg/m ²) + BU (6.4 mg/kg) + TBI (4 Gy) [31]
Flu (160 mg/m ²) + MEL (100-140 mg/m ² + thiotepa (5 mg/kg) or TBI (2 Gy) [50]
骨髄破壊的前処置
Flu (150 mg/m ²) + BU (9.6 mg/kg) + thiotepa (10 mg/kg) [54, 55]
Flu (125 mg/m ²) + BU (12.8 mg/kg) + TBI (4 Gy) [31]
Flu (125 mg/m ²) + BU (440-520 mg/m ²) + CY (29 mg/kg) [48]
Flu (120 mg/m ²) + TBI (9.9 Gy) [54, 55]
Flu (90 mg/m ²) + TBI (12 Gy) [31, 49]
Flu (150 mg/m ²) + BU (9.6 mg/kg) + MEL (140 mg/m ²) [50]

2.3 PTCYの投与法

PTCY法はday 3、day 4にCY 50 mg/kg (合計 100 mg/kg)、day5よりタクロリムス(TAC)、MMFを用いることが主流である。PTCYの投与量については、Johns Hopkins グループでの初期の検討でday 3の1日投与群とday 3、day 4の2日投与群を比較し、生存率や急性GVHDに差は認めないものの、extensive typeの慢性GVHDが1日投与群で有意に多かったことから、以後は2日投与(合計100 mg/kg)で行うこととなった経緯がある⁵⁶⁾。

PTCYの投与タイミング、併用する免疫抑制剤については、イタリアのグループからシクロスポリン(CsA)をday0から、MMFをday-1から投与開始し、毒性軽減を目的としてCYの投与間隔を1日あけてday 3、day 5に投与する方法も報告されている^{54, 55)}。CYの投与日の変更や、免疫抑制剤をPTCYよりも前に開始することで、理論上はPTCYの効果が減弱することが危惧されるが、これまでの報告では明らかなGVHDの増加は認めていない。また、カルシニューリン阻害剤の種類については、イタリアのCastagnaらが、Tacを用いた43例とCsAを用いた57例で比較し、好中球生着、全生存率、無増悪生存率、再発率、非再発死亡率に差を認めていない⁵⁷⁾。

3. Cytokine release syndrome

PTCY-HLA半合致移植を施行した症例では移植片輸注後から数日以内に高度の非感染性発熱が認められ、PTCYの投与後速やかに解熱することが報告されている^{30, 48)}。この発熱はアロ応答性T細胞の増殖に関連するcytokine release syndrome (CRS)であり、haploimmunostorm syndromeとも呼ばれる。O'Donnellらはこの非感染性発熱の最高値の中央値は骨髄移植で38.6°Cに対して、末梢血幹細胞

移植で39.7°Cと有意に高いと報告した⁵⁸⁾。ステロイドでこの反応を抑制することでPTCYの効果が減弱する可能性が理論上はあることから、原則としてステロイドは使用せずアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬で対応することが推奨されるが、現時点でステロイド投与によるPTCYの効果が喪失するという根拠を示す臨床データはなく、循環動態が不安定になるような重症例ではステロイドを含めた加療を躊躇すべきではない。CRSの重症度は重症度についてはキメラ抗原受容体発現T細胞(chimeric antigen receptor–modified T cells, CAR-T)療法後のcytokine release syndromeにおける重症度分類が用いられる⁵⁹⁾(表2)。Abboudらの報告ではCRSを発症した65例中9例(12%)がgrade III–IVの重症例で、生着遅延、非再発死亡率の増加から生存率が有意に不良であり、重症例に対する積極的な介入は必要である⁶⁰⁾。重症CRSを発症した例では保険適用外ではあるが抗IL-6受容体抗体であるtocilizumabの有用性も報告されている⁶⁰⁾。

表2. Cytokine release syndrome の重症度分類

Grade	Toxicity
Grade 1	生命に危険を及ぼす症状は認めず全身的な加療を必要としない (例：発熱、嘔気、倦怠感、頭痛、筋肉痛、不快感など)
Grade 2	何らかの介入が必要な状態 (40%未満の酸素投与、補液や低容量の血管収縮薬が必要な血圧低下、CTCAE grade 2の臓器障害のいずれかを有する状態)
Grade 3	積極的な治療介入が必要な状態 (40%以上の酸素投与、高容量または複数の血管収縮薬の併用が必要な血圧低下、CACAE grade 3の臓器障害、CACAE grade 4の高トランスアミナーゼ血症のいずれかを有する状態)
Grade 4	生命に危険を及ぼす状態 (呼吸器管理、高トランスアミナーゼ血症を除くgrade 4の臓器障害のいずれかを有する状態)
Grade 5	死亡

(文献59より引用改変)

4. PTCY-HLA半合致移植と他の移植方法との比較

Ruggeriらは193例のPTCY-HLA半合致移植と115例のATGを用いたHLA半合致移植を後方視的に比較し報告した⁶¹⁾。PTCY-HLA半合致移植でgrade III–IVの急性GVHD発症頻度が低く、graft-versus-host disease-free, relapse-free survival (GRFS)、leukemia-free survival (LFS)が優れているとした。HLA適合移植との比較に関しては、PTCY-HLA半合致移植とHLA適合血縁ドナー(MRD)またはHLA適合非血縁ドナー(MUD)からの移植を後方視的に比較した多くの報告がある(表3)。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)による報告では、非再発死亡割合、再発率、無増悪生存率、全生存率などの移植成績はPTCY-HLA半合致移植とMRDまたはMUDからの移植で同等、GVHD、特に慢性GVHDはPTCY-HLA半合致移植で少ないという結果であった^{32, 33, 62)}。またEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)によるホジキンリンパ腫を対象とした後方視的検討では全生存率、無増悪生存率には有意差は認めないものの、PTCY-HLA半合致移植ではMRDからの移植と比較し再発率が有意に低く、慢性GVHDは同等であるという結果であった⁶³⁾。Guらは9つの臨床試験を対象としたメタアナリシスを行い、PTCY-HLA半合致移植827例とMRDからの移植748例、MUDからの移植683例を比較した⁶⁴⁾。この報告ではPTCY-HLA半合致移植はMRD、MUDからの移植のいずれと比較しても、II–IV度の急性GVHD、III–IV度の急性GVHD、非再発死亡率、再発率、無増悪生存率、全生存率には有意差を認めず、移植後2年時点での中等症～重症の慢性GVHDはPTCY-HLA半合致移植で有意に少ないことが示されている(表4)。これらの結果から現時点で前向き試験での比較試験はないものの、PTCY-HLA半合致

表3. PTCY-HLA 半合致移植とHLA 一致移植の成績の比較

Author	Study type	Number	Disease	Graft	Conditioning regimen	Engraftment	acute GVHD	chronic GVHD	NRM	Relapse	DFS or EFS	OS
Ciurea SO [24]	retrospective, multicenter (CIBMTR)	PTCY n=104	AML(100%)	BM(82%) PBSC(18%)	MAC(100%)	90%	II-IV: 16% III-IV: 7%	28%(1y) 30%(3y)	12%(1y) 14%(3y)	41%(1y) 44%(3y)	-	65%(1y) 45%(3y)
		MUD n=1245	AML(100%)	BM(19%) PBSC(81%)	MAC(100%)	97%	II-IV: 33% III-IV: 13%	45%(1y) 53%(3y)	14%(1y) 20%(3y)	32%(1y) 39%(3y)	-	65%(1y) 50%(3y)
		PTCY n=88	AML(100%)	BM(88%) PBSC(13%)	RIC(100%)	93%	II-IV: 19% III-IV: 2%	27%(1y) 34%(3y)	6%(1y) 9%(3y)	43%(1y) 58%(3y)	-	64%(1y) 46%(3y)
			AML(100%)	BM(11%) PBSC(89%)	RIC(100%)	96%	II-IV: 28% III-IV: 11%	43%(1y) 52%(3y)	16%(1y) 23%(3y)	34%(1y) 42%(3y)	-	60%(1y) 44%(3y)
Ghosh N [25]	retrospective, multicenter (CIBMTR)	PTCY n=180	lymphoma(100%)	BM(93%) PBSC(7%)	RIC(100%)	95%	II-IV: 27% III-IV: 8%	12%(1y)	10%(1y)	37%(3y)	48%(3y)	61%(3y)
		MRD n=807	lymphoma(100%)	BM(2%) PBSC(98%)	RIC(100%)	97%	II-IV: 25% III-IV: 8%	45%(1y)	9%(1y)	40%(3y)	48%(3y)	62%(3y)
Kanate AS [26]	retrospective, multicenter (CIBMTR)	PTCY n=185	lymphoma(100%)	BM(93%) PBSC(7%)	RIC(100%)	94%(d28) 98%(d100)	II-IV: 27% III-IV: 8%	13%(1y) 15%(2y)	11%(1y) 16%(2y)	30%(1y) 34%(2y)	58%(1y) 50%(2y)	76%(1y) 63%(2y)
		MUD without ATG n=491	lymphoma(100%)	BM(6%) PBSC(94%)	RIC(100%)	97%(d28) 98%(d100)	II-IV: 40% III-IV: 12%	51%(1y) 62%(2y)	13%(1y) 18%(2y)	22%(1y) 27%(2y)	65%(1y) 55%(2y)	78%(1y) 69%(2y)
		MUD with ATG n=241	lymphoma(100%)	BM(9%) PBSC(91%)	RIC(100%)	97%(d28) 98%(d100)	II-IV: 49% III-IV: 17%	33%(1y) 37%(2y)	20%(1y) 24%(2y)	27%(1y) 32%(2y)	53%(1y) 44%(2y)	65%(1y) 55%(2y)
									26%(3y)	36%(3y)	38%(3y)	50%(3y)
Martinez C [27]	retrospective, multicenter (EBMT)	PTCY n=98	Hodgkin lymphoma (100%)	BM(61%) PBSC(39%)	RIC(100%)	96%(BM) 97%(PBSC)	II-IV: 33% III-IV: 9%	26%(1y)	17%(1y)	39%(1y)	43%(1y)	67%(1y)
		MRD n=338	Hodgkin lymphoma (100%)	BM(10%) PBSC(89%)	RIC(100%)	94%(BM) 96%(PBSC)	II-IV: 18% III-IV: 6%	25%(1y)	13%(1y)	49%(1y)	38%(1y)	71%(1y)
		MUD n=273	Hodgkin lymphoma (100%)	BM(11%) PBSC(88%)	RIC(100%)	93%(BM) 94%(PBSC)	II-IV: 30% III-IV: 9%	41%(1y)	21%(1y)	32%(1y)	45%(1y)	62%(1y)

表4. PTCY-HLA 半合致移植とMRD、MUDからの移植を比較したメタアナリシス

	PTCY vs MR Relative risk (95 % CI)	PTCY vs MU Relative risk (95 % CI)
II-IV度の急性GVHD (100日)	1.13 (0.63 - 2.02)	0.94 (0.78 - 1.13)
III-IV度の急性GVHD (100日)	0.98 (0.52 - 1.83)	0.95 (0.68 - 1.32)
中等症～重症の慢性GVHD (2年)	<u>0.54 (0.39 - 0.75)</u>	<u>0.70 (0.56 - 0.88)</u>
非再発死亡率 (2年)	0.99 (0.73 - 1.35)	0.83 (0.62 - 1.09)
再発率 (2年)	1.01 (0.88 - 1.16)	0.96 (0.77 - 1.21)
無増悪生存率 (3年)	1.06 (0.93 - 1.22)	1.19 (0.95 - 1.49)
全生存率 (3年)	0.93 (0.83 - 1.04)	1.04 (0.90 - 1.20)

(文献64より引用改変)

移植はHLA一致移植と同等の移植成績であると考えられている。EBMTのAcute Leukemia Working Party (ALWP-EBMT)からは、予後中間群または予後不良群のAMLにおいては、HLA半合致移植はMRDまたはMUDが得られない場合の妥当な選択肢であり、さらに緊急に移植が必要でありMRDが得られない場合にはMUDよりも優先されうるとしている⁶⁵⁾。

5. CYによる心毒性

CYによる心毒性は用量依存的であり、移植前処置などに用いる大量CY (60 mg/kg × 2日間、50 mg/kg × 4日間など)後に起こりうる合併症である。PTCY (50 mg/kg × 2日間)後における心毒性のまとまった報告はまだないが、移植前処置の場合と同様に注意が必要である。CYによる心毒性の重症度は比較的軽微なものから致命的なものまで様々であるが、最も重症な場合には出血性壊死を伴う心外膜心筋炎を発症し、その頻度は1-9%と報告されている⁶⁶⁾。CY投与後数日から数週間以内に急速に症状は進行し、心電図上の低電位、心肥大、胸水、心嚢液貯留を伴う重症心不全となるため致命的な経過となることも多いが、時間経過により可逆的に心機能が回復する可能性も報告されている⁶⁷⁾。

VI. ステロイドを含めたGVHD予防とATGを前処置に用いたHLA半合致移植

1. レジメン開発におけるこれまでの経緯

ステロイドを含めた強力なGVHD予防を用いたHLA半合致移植は、非血縁者間骨髄移植に対するGVHD予防レジメンの検討に由来している。小川らは非血縁者間移植に対して、タクロリムス(TAC)、メソトレキセート(MTX)にメチルプレドニゾロン(mPSL)を併用してGVHD予防を行うことにより、grade II以上の急性GVHDの発症を完全に抑制されることを報告した⁶⁸⁾。この強いGVHD抑制効果を、より免疫学的差異の大きい血縁HLA半合致移植に応用することが試みられた。大阪大学(のちに兵庫医科大学)のグループでは1998年からこのようなHLA半合致移植の開発に取り組み、骨髄破壊的前処置を用いたHLA半合致移植のレジメン(haplo-full)²⁵⁾と、Slavin型のフルダラビン(FLU)/ブスルファン(BU)/抗Tリンパ球抗体(ATG)を基礎としたreduced-intensity conditioning (RIC)のレジメン(haplo-RIC)²⁴⁾の2種類のレジメンが考案された。これらのレジメンは北京グループ及び韓国で行われているものと同様にATGを前処置に用いたHLA半合致移植であるが、本項で述べるレジメンはステロイドをGVHD予防に入れていることがこの移植を特徴づけている。そして特に本邦ではこのレジメンが数多く施行されているため、ステロイドとATGを用いたHLA半合致移植(以下、兵庫医大ハプロ)と呼称することにして、以下に記載する。

2. 骨髄破壊的前処置を用いたHLA半合致移植(haplo-full)

小川らは、FLU/シクロフォスファミド(CY)/全身放射線照射(TBI) 8-10 Gy ±シタラビン(AraC)を前処置とし、GVHD予防としてTAC/mPSL/MTX/ミコフェノレートモフェチル(MMF)の4剤を用いた骨髄破壊的前処置を用いたHLA半合致移植(haplo-full)を行った30例について報告を行った²⁵⁾。全例に速やかな好中球生着が得られ(median day 13, range 10-20 days)、急性GVHDはgrade 0(発症せず)が56.7%、grade II-IIIが36.7%で、grade IVは見られなかった。3年の再発率は20.9%であり、3年の全生存率は49.9%であった。対象となった30例のうち、寛解期(CR)での移植は4例のみであり、残りは非寛解状態での移植であったことを考慮すると、良好な成績と考えられる。一方、ウイルス感染症やTMAをはじめとする治療関連毒性の発症に改善の余地があり、現在ではオリジナルのレジメンにATGを加え、移植後のGVHD予防のステロイドをmPSL 2 mg/kg/dayから1 mg/kg/dayに減量し、MMFを省略したレジメン(haplo-full with ATG)が用いられている(図1)。

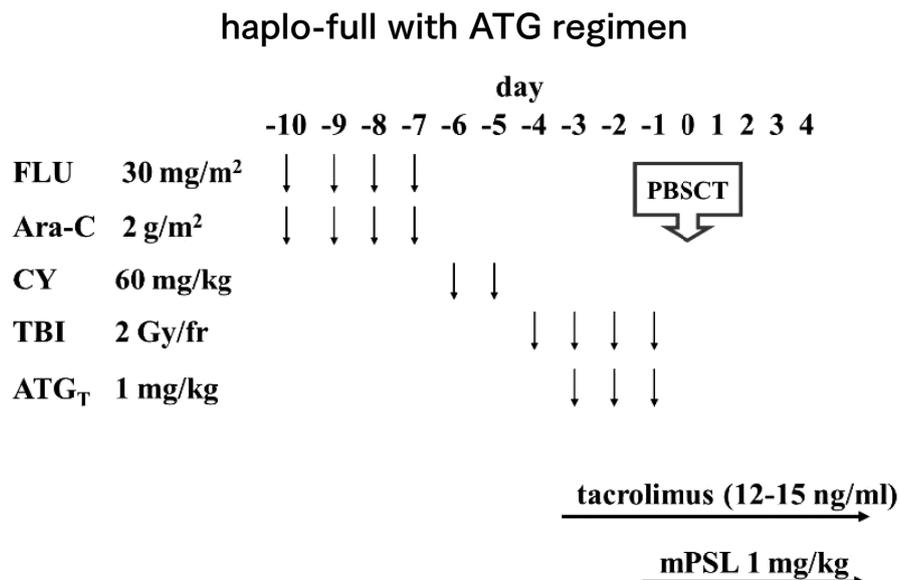


図1. 兵庫医科大学の骨髄破壊的HLA半合致移植の現行レジメン (haplo-full with ATG)

FLU: fludarabine, Ara-C: cytarabine, CY: cyclophosphamide, TBI: total body irradiation, PB: peripheral blood stem cells, ATG: anti-T cell globulin (サイモグロブリン), TAC tacrolimus, mPSL: methylprednisolone

3. Reduced-intensity conditioning(RIC)を用いたHLA半合致移植 (haplo-RIC)

小川らは、FLU/BU/ATGを前処置とし、GVHD予防としてTAC/mPSLを用いたreduced-intensity conditioning (RIC)のHLA半合致移植 (haplo-RIC)を行った26例について報告を行った²⁴⁾。1例を除いた全例に速やかな好中球生着が得られ(6例は好中球が1000を下回らず、全体ではmedian day 12, range -20 days)、急性GVHDはgrade 0(発症せず)が60.0%、grade Iが20.0%、grade IIが20.0%で、grade IIIとgrade IVは見られなかった。3年の再発率は27.1%であり、3年の生存率は55%であった。対象となった26例のうち、CR/CPでの移植は9例であり、残りは非寛解状態での移植であったことを考慮すると、良好な成績と考えられる。

同じグループの池亀らは、同様にFLU/BU/ATG(この試験ではゼットブリン 8 mg/kg)を前処置とし、GVHD予防としてTACとmPSL 1 mg/kgを用いた兵庫医大方式のhaplo-RIC移植における第I/II相多施設前向き試験の結果を報告した⁶⁹⁾。対象は34例のハイリスク造血器悪性腫瘍で、7例は再移植例であった。拒絶は1例(生着率97.1%)で、好中球生着の中央値はday 11、急性GVHD II-IV発症率、extensive GVHD発症率、1年のTRM率はそれぞれ30.7%、20%、26.5%であった。14例(41.2%)が再発し、day 100生存率は88.2%、1年生存率は寛解期移植で62.5%、非寛解期移植で42.3%となった。

同様にステロイドをGVHD予防に加えたHLA半合致移植を用いて、菊田らは小児ハイリスク白血病14例(移植後再発6例、寛解導入不能3例、不応性再発2例、第2寛解期3例)に対する良好な成績を発表している⁷⁰⁾。前処置は症例に応じ様々であるが、基本的にATG(サイモグロブリン 2.5 mg/kg)が入り、GVHD予防はTAC+sMTX+mPSL 1 mg/kgである。これによると、14例中全例に生着(中央値day 14)が得られ、2年の無イベント生存率50%、再発率43%、移植関連死亡7%、急性GVHD II-IV 71%、急性GVHD III-IV 14%であり、亡くなった例の死因は再発2例、EBV-LPD 1例であった。

以上より、このレジメンによる生着や安全性は十分担保されることが示されたが、本来HLA半合致移植に期待されているような非寛解例、移植後再発例といった絶対的予後不良例に対してはまだ改善の余地があり、現在ではFLU/AraC/ATGにアルキル化剤としてメルファラン(MEL)またはBUを用い、TBI 3Gyを追加した強化haplo-RICレジメン(FAMC-T)が用いられている(図2)。

感染に対するドナーリンパ球輸注 (DLI) の効果がみられるケースがあるが^{76, 77)}、HLA半合致移植後のDLIについては、重篤なGVHDが惹起される可能性があり、慎重にならざるを得ない。移植後再発に対するDLIとしては、Johns Hopkins大学がPosttransplant CY (PTCY) を用いたHLA半合致移植後のDLIについてまとめている⁷⁸⁾。これらはすべて移植後再発に対する治療的DLIであり、半数以上がDLI前に化学療法や放射線治療を併用している。40例中29例は $CD3^+ 1 \times 10^6/kg$ の量が入れられている。40例中10例で急性GVHDが発症し、そのうち6例がgrade III-IVであった。12例(30%)が完全寛解を得たとされている。

7. 抗HLA抗体について

HLA不適合移植においては、患者の持つ抗HLA抗体がドナーグラフトを拒絶する可能性が示されている。細胞数の少ない臍帯血移植においては、抗HLA抗体、特にドナー特異的抗HLA抗体(DSA)が存在すると、生着率は50-60%に低下することが示された^{17, 79)}。この報告では抗HLA抗体の有無のcutoff値をmean fluorescent intensity (MFI) 1,000に設定している。一方細胞数が臍帯血移植のおよそ10倍入るHLA半合致移植においても、抗HLA抗体が生着に影響するかどうか注目されたが、兵庫医科大学¹⁸⁾、北京大学⁸⁰⁾、およびMDアンダーソン癌センター⁸¹⁾の各施設におけるHLA半合致移植においても、抗HLA抗体、特にDSAの存在が生着率を低下させることが判明している。ただしHLA半合致移植における抗HLA抗体のcutoff値は3,000-5,000とされており、臍帯血移植のcutoff値よりは高く設定できる可能性が考えられる。現在そのcutoff値を設定する研究や、抗HLA抗体をいかに低下させるかについての研究がすすめられている。

参考文献

1. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Human immunology*. 1990; 29 (2) : 79-91.
2. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 15 (5) : 1767-1777.
3. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade(1991-2000). *Blood*. 2003; 102(4) : 1541-1547.
4. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012; 119 (10) : 2409-2416.
5. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2013;27 (2) :286-294.
6. Fuji S, Kanda J, Kato S, et al. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2014; 49 (9) : 1187-1192.
7. Fuji S, Kanda J, Kato S, et al. A single high-resolution HLA mismatch has a similar adverse impact on the outcome of related hematopoietic stem cell transplantation as a single low-resolution HLA mismatch. *American journal of hematology*. 2015; 90 (7) : 618-623.
8. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen(HLA)

- allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*. 2002; 99 (11) : 4200-4206.
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. The New England journal of medicine*. 1998; 339 (17) : 1177-1185.
 10. 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 (7) : 2235-2241.
 11. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014; 20 (4) : 526-535.
 12. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110 (13) :4576-4583.
 13. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004; 104 (9) : 2976-2980.
 14. Kato S, Atsuta Y, Morishima Y, et al. Comparison between HLA allelend antigen mismatched unrelated bone marrow transplantation in 6183 JMDP recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: S208 (abstr PH-P224).
 15. 森毅彦, 岡本真一郎. 各種造血幹細胞移植の利点と欠点 海外バンクドナーからの移植. *臨床血液* 2002; 43: 438-441.
 16. Ichinohe T, Iida M, Kanda Y, et al. Outcomes of hematopoietic celltransplantation from overseas unrelated donors are comparable to bone marrow or cord blood transplantation from domestic unrelated donors: a retrospective matched-pair cohort study. 17th Meeting of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Hyderabad, India; 2012.
 17. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*. 2010; 116 (15) : 2839-2846.
 18. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone marrow transplantation*. 2012; 47 (4) : 508-515.
 19. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009; 113 (8) : 1631-1638.
 20. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (2) : 330-338.
 21. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *The New England journal of medicine*. 1998; 339 (17) : 1186-1193.
 22. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23 (15) : 3447-3454.
 23. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members

- linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood*. 2004; 104 (12) : 3821-3828.
24. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched(haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Experimental hematology*. 2008; 36 (1) : 1-8.
 25. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006; 12 (10) : 1073-1084.
 26. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005; 79 (10) : 1351-1357.
 27. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *American journal of hematology*. 2013; 88 (4) : 294-300.
 28. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010; 16 (4) : 482-489.
 29. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006; 107 (8) : 3065-3073.
 30. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (9) : 1646-1652.
 31. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2018. [Epub ahead of print]
 32. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015; 126 (8) : 1033-1040.
 33. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34 (26) : 3141-3149.
 34. Kanda J, Ikegame K, Fuji S, et al. Haploidentical and Matched Sibling Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with HLA-Homozygous Haplotypes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (11) : 2031-2037.
 35. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. 1988; 332 (6162) : 323-327.
 36. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2000; 96 (7) : 2419-2425.
 37. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune

- reconstitution. *Blood*. 2002; 99 (12) : 4357–4363.
38. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25 (6) : 690–697.
 39. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009; 113 (20) : 4992–5001.
 40. Cohen J, Gandhi M, Naik P, et al. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *British journal of haematology*. 2005; 129 (2) : 229–239.
 41. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2017; 22 (3) : 129–135.
 42. Mayumi H, Umesue M, Nomoto K. Cyclophosphamide-induced immunological tolerance: an overview. *Immunobiology*. 1996; 195 (2) : 129–139.
 43. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Science translational medicine*. 2013; 5 (211) : 211ra157.
 44. Ganguly S, Ross DB, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Donor CD4+ Foxp3+ regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. *Blood*. 2014; 124 (13) : 2131–2141.
 45. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14 (6) : 641–650.
 46. Bhamidipati PK, DiPersio JF, Stokerl-Goldstein K, et al. Haploidentical transplantation using G-CSF-mobilized T-cell replete PBSCs and post-transplantation CY after non-myeloablative conditioning is safe and is associated with favorable outcomes. *Bone marrow transplantation*. 2014; 49 (8) : 1124–1126.
 47. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014; 20 (6) : 890–895.
 48. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18 (12) : 1859–1866.
 49. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (7) : 1299–1307.
 50. Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-, and Melphalan-Based Conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.

- 2016; 22 (3) : 499–504.
51. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017; 35 (26) : 3002–3009.
 52. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, et al. Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017.
 53. Brammer JE, Khouri I, Gaballa S, et al. Outcomes of Haploidentical Stem Cell Transplantation for Lymphoma with Melphalan-Based Conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (3) : 493–498.
 54. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013; 19 (1) : 117–122.
 55. Bacigalupo A, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone marrow transplantation*. 2015; 50 Suppl 2: S37–39.
 56. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002; 8 (7) : 377–386.
 57. Castagna L, Bramanti S, Furst S, et al. Tacrolimus compared with cyclosporine A after haploidentical T-cell replete transplantation with post-infusion cyclophosphamide. *Bone marrow transplantation*. 2016; 51 (3) : 470.
 58. O'Donnell P, Raj K, Pagliuca A. High fever occurring 4 to 5 days post-transplant of haploidentical bone marrow or peripheral blood stem cells after reduced-intensity conditioning associated with the use of post-transplant cyclophosphamide as prophylaxis for graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (1) : 197–198.
 59. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124 (2) : 188–195.
 60. Abboud R, Keller J, Slade M, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (10) : 1851–1860.
 61. Ruggeri A, Sun Y, Labopin M, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica*. 2017; 102 (2) : 401–410.
 62. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127 (7) : 938–947.
 63. Martinez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017; 35 (30) : 3425–3432.
64. Gu Z, Wang L, Yuan L, et al. Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (38) : 63574–63586.
 65. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102 (11) :1810–1822.
 66. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature reviews Clinical oncology*. 2009; 6 (11) : 638–647.
 67. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991; 9 (7) : 1215–1223.
 68. Ogawa H, Soma T, Hosen N, et al. Combination of tacrolimus, methotrexate, and methylprednisolone prevents acute but not chronic graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2002; 74 (2) : 236–243.
 69. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, et al. Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (8) : 1495–1505.
 70. Kobayashi S, Ito M, Sano H, et al. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation is highly efficacious for relapsed and refractory childhood acute leukaemia. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2014; 24 (5) : 305–310.
 71. Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, et al. Powerful graft-versus-leukemia effects exerted by HLA-haploidentical grafts engrafted with a reduced-intensity regimen for relapse following myeloablative HLA-matched transplantation. *Transplantation*. 2004; 78 (3) : 488–489.
 72. Ikegame K, Mukouchi C, Kunitomi A, et al. Successful treatment of bcr/abl-positive acute mixed lineage leukemia by unmanipulated bone marrow transplantation from an HLA-haploidentical (3-antigen-mismatched) cousin. *Bone marrow transplantation*. 2003; 31 (12) : 1165–1168.
 73. Ikegame K, Tanji Y, Kitai N, et al. Successful treatment of refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia by unmanipulated stem cell transplantation from an HLA 3-loci mismatched (haploidentical) sibling. *Bone marrow transplantation*. 2003; 31 (6) : 507–510.
 74. Walter RB, Buckley SA, Pagel JM, et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. *Blood*. 2013; 122 (10) : 1813–1821.
 75. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34 (4) : 329–336.
 76. Yoshihara S, Kato R, Inoue T, et al. Successful treatment of life-threatening human herpesvirus-6 encephalitis with donor lymphocyte infusion in a patient who had undergone human leukocyte antigen-haploidentical nonmyeloablative stem cell transplantation. *Transplantation*. 2004; 77 (6) : 835–838.
 77. Kawakami M, Nakata J, Ohguro N, et al. A case of immune recovery vitritis induced by donor leukocyte infusion for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *European journal of haematology*. 2005; 75 (4) : 352–354.
 78. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for

- patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014; 20 (3) : 314-318.
79. Takanashi M, Fujiwara K, Tanaka H, Satake M, Nakajima K. The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. *Transfusion*. 2008; 48 (4) : 791-793.
 80. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *Journal of hematology & oncology*. 2015; 8: 84.
 81. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (8) : 1392-1398.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 HLA不適合血縁者間移植（第2版）ガイドライン作業部会

- * 池亀 和博（兵庫医科大学内科学講座血液内科）
- 豊嶋 崇徳（北海道大学大学院医学研究院内科部門内科学分野血液内科学教室）
- 神田 善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター血液科）
- 諫田 淳也（京都大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）
- 杉田 純一（北海道大学大学院医学研究院内科部門内科学分野血液内科学教室）

* 部会長・執筆者

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成30年2月～）

- * 宮本 敏浩（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
- 池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）
- 上村 智彦（原三信病院血液内科）
- 鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）
- 加藤 光次（九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科）
- 小林 光（長野赤十字病院血液内科）
- 笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）
- 澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）
- 澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）
- 長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
- 増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

* 委員長

日本造血細胞移植学会 HLA不適合血縁者間移植（第2版）

発行日 平成30年9月25日
発行者 日本造血細胞移植学会
