

## 単一施設における HLA 不一致 NIMA(non-inherited maternal antigen)相補的血縁者間造血幹細胞移植 13 例の検討

濱口 元洋 加藤 千明 横澤 敏也 寺澤 晃彦 鈴木 伸明  
青木恵津子 大橋 春彦 永井 宏和

母児免疫はアロ移植片たる胎児の生着が寛容される現象であり、経胎盤的に有核細胞の交換があることが知られており、母児間の特殊な免疫寛容/不応状態が推測されている。母児間相互の不適合 HLA 抗原に対して「現象的適合性」が得られていることになり、母児はハプロ不一致でも HLA ミスマッチ移植のよい選択肢になるとされる。

我々は血液学的に High リスクの 10 症例、Standard リスクの 3 症例に対し、T リンパ球を除去せずに HLA 不一致 NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植を実施し、13 例中 11 例に生着を認めた。生着を認めた 11 例のうち 8 例(73%)は急性 GVHD を発症せず、3 例(27%)に Grade II の急性 GVHD を発症したが、それらの症例も mPSL 投与でコントロール可能であった。また、4 例に慢性 GVHD, Extensive タイプを発症した。High リスクの 3 症例が再発し、死因となった。

HLA2-3 座不適合ドナーであってもコントロール可能な GVHD の範囲であり、また、現在 5 例(38%)が生存中(6 年生存率は High リスク 27%, Standard リスク 67%)であり、従来の HLA 一致血縁者間や非血縁者間骨髓移植の成績とほぼ同等である可能性を示した。血縁者間または日本骨髓バンクに HLA 一致のドナーが存在せず、移植を急ぐ患者には HLA 不一致 NIMA 相補的關係となる血縁者は十分にドナーとして適応と考えられる。

**キーワード：**HLA 不一致, NIMA, 造血幹細胞移植

### はじめに

母児免疫はアロ移植片たる胎児の生着が寛容される現象であり、経胎盤的に有核細胞の交換があり、分娩直前にはすべての例に相互の有核球キメリズムが証明されたとの報告がある<sup>1)</sup>。そのキメリズムは分娩後も維持され(Long term feto-maternal microchimerism という)<sup>2)~4)</sup>。母児間移植では HLA (human leukocyte antigen) 不一致であっても拒絶・GVHD (Graft-versus-host disease: 移植片対宿主病) が起こりにくいとされる。従って、HLA 不一致移植でも選択的 CD34 陽性細胞処理もしくは T リンパ球除去などの処理を行わずに造血幹細胞移植を実施することができる<sup>5)</sup>。玉木らの報告<sup>6)</sup>では、母児間移植は父子間移植の約 2 倍の生存率が得られている。さらに HLA 部分不一致血縁者間造血幹細胞移植の解析にて、非遺伝母 HLA 抗原(NIMA: non-inherited maternal antigen)不一致同胞間における急性 GVHD の発症は非遺伝父 HLA 抗原(NIPA: noninherited paternal antigen) 不一致同胞間よりも有意に低率であったと報告されている<sup>7)</sup>。

同種移植においてドナーが見つからない(血縁者間

または日本骨髓バンクで見つからない)ことはよく起こり、近年急速に普及した非血縁者間臍帯血移植に関しても成人における評価はまだ限られている<sup>8)</sup>。この母児間移植が非血縁者間骨髓移植と同等かそれ以上に安全な方法であることが判明したなら、移植ドナーの拡大につながり、非常に有益なことと考えられる。Ichinohe らにより 2004 年に我が国における NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植(35 例)の成績が報告され<sup>9)</sup>、GVHD リスクが許容範囲であり、ドナーとして採択できる移植と示唆した。我々は 2000 年から 2006 年までの 7 年間に国立病院機構名古屋医療センター血液内科にて 13 例の NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植を実施し、その成績について検討した。

### 症例および方法

#### 1. 症例およびドナー

2000 年から 2006 年に血液悪性疾患にて国立病院機構名古屋医療センター血液内科に入院し、T リンパ球を除去せずに HLA 不一致 NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植を受けた症例 13 例を解析した。症例の選択基

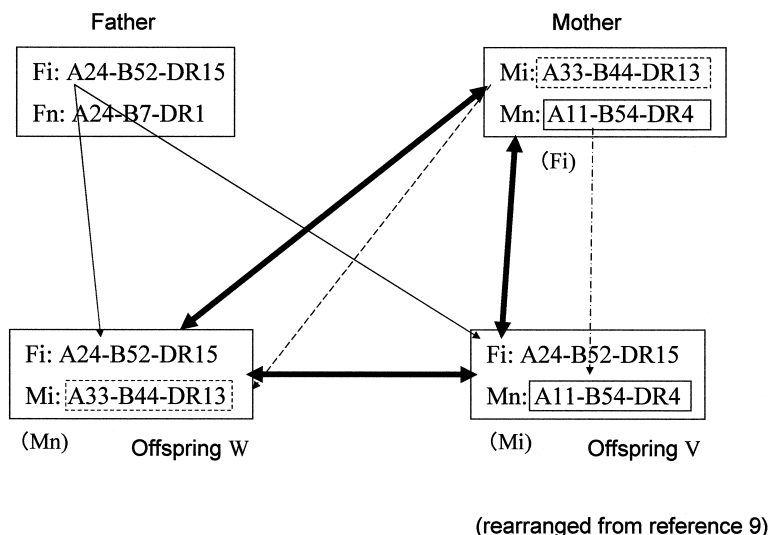


Fig. 1 A scheme of the immunotolerant triangle among family members<sup>9)</sup>. Fi [A, B, DR] shows the inherited paternal HLA haplotype to offspring-W and V. Fn shows the noninherited paternal HLA haplotype to offspring-W and V. Similarly, Mi shows the inherited maternal HLA haplotype to offspring-W. Mn shows the noninherited maternal HLA haplotype to offspring-W. (Mn) means microchimeric NIMA (noninherited maternal antigen) for offspring-W. With regard to offspring-W, the mother and offspring-V are acceptable donors. A bold arrow shows the relationship of immunotolerance between the mother and offspring, and between the NIMA-mismatched siblings, who shared the inherited paternal HLA haplotype.

準は、①白血病，悪性リンパ腫などの進行性の血液・造血器悪性疾患を有する患者，②移植適応と判断されるもののHLA一致の血縁者，骨髓バンクドナーが見つからない患者，③骨髓バンク登録では時間的余裕がない患者とした。また，ドナーの候補はFig. 1に示すように免疫寛容の理論上，母子間もしくは父由来HLAハプロタイプを共有する同胞間とした。母は，マイクロキメリズム理論より子の父由来HLAハプロタイプ (Fi) を認識し，子は非遺伝母由来HLAハプロタイプを認識するため，トライアングルの間の母，子のHLAはそれぞれ (Fi), Mn, Mi, Fi, (Mn), Mi または Fi, Mn, (Mi) と類似する (( ) はマイクロキメリズム)。母由来HLAハプロタイプを共有し，父由来HLAハプロタイプが違う同胞間の場合はドナー候補としなかった。すべての症例にHLA不一致NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植について説明し，文書にて同意を得た。細胞ソースとなる骨髓，末梢血の選択は，ドナーの希望により決定した。

マイクロキメリズムの証明はHLA研究所，佐治博夫先生に患者・ドナーの検体を送付し，検査を依頼した<sup>10)</sup>。

## 2. 前処置治療，GVHD予防

前処置治療は患者の疾患，病期，年齢などを考慮し様々な治療を採択した (Table 1)。近年の症例においては，Fludarabin + Melphalan の RIST (前処置軽減治療)

に TBI2Gy を追加した。急性 GVHD 予防は全例に短期 MTX (Methotrexate) + FK506 (tacrolimus) を使用した。細胞ソースとしての骨髓 (BM) は，患者/ドナーの血型不一致時，血液成分分離装置 Fresenius AS204 を用いて単核球分離された。また，同様に末梢血幹細胞 (PBSC) 採取をドナーに G-CSF 投与後 4 日目と 5 日目に Fresenius AS204 にて行い，CD34 数をフローサイトメトリーにて算出した。

GVHD の評価は標準診断基準に従って診断した。

## 3. 生存率，有意差検定

生存率は Kaplan-Meier 法で検定した。また，Fischer's exact test にて有意差検定を行った。

## 結 果

### 1. 症例およびドナー

症例およびドナーの一覧を Table 1 に示す。移植患者 13 例の年齢は 16 歳から 60 歳 (中央値 37 歳)，ドナーは 13 歳から 64 歳 (中央値 32 歳)。患者の疾患は急性骨髓性白血病 (AML) 7 例 (2ndCR 1 例，非寛解または治療不応 6 例)，急性リンパ性白血病 (ALL) 1stCR 1 例，慢性骨髓性白血病 (CML) の後期慢性期 1 例，加速期 1 例，急性転化 1 例，慢性骨髓単球性白血病 (CMML) の急性白血病化 1 例，血球貪食症候群 (HPS: hemophagocytic syndrome) 1 例であった。Standard

Table 1 Characteristics of patients undergoing stem cell transplantation from a NIMA-complementary related donor

| case | patient age, sex | donor age, relation | disease  | disease status | HLA-mismatch | detection of microchimerism | stem cell | cell count (/kg)        | regimen               | engraftment | aGVHD    | cGVHD | outcome      | cause of death     |
|------|------------------|---------------------|----------|----------------|--------------|-----------------------------|-----------|-------------------------|-----------------------|-------------|----------|-------|--------------|--------------------|
| 1    | 49F              | 19, son             | AML (M1) | NCR            | A (DNA), DR  | ND                          | BM        | TNC: $3.3 \times 10^8$  | BU + CY + TBI (10Gy)  | +           |          | Ext.  | alive        |                    |
| 2    | 41M              | 64, mother          | AML (M2) | NCR            | A            | +                           | BM        | MNC: $5.0 \times 10^7$  | BU + CY + TBI (10Gy)  | +           | grade II |       | death (71d)  | TAM                |
| 3    | 25M              | 48, mother          | HPS      | NCR            | B, DR*       | +                           | PBSC      | CD34: $8.5 \times 10^6$ | Mel + TBI (7.5Gy)     | EF          | NE       | NE    | death (16d)  | EF                 |
| 4    | 26M              | 27, brother         | ALL (L2) | 1stCR          | B*, DR (DNA) | ND                          | PBSC      | CD34: $2.6 \times 10^6$ | CA + CY + TBI (12Gy)  | +           |          |       | death (242d) | TAM, renal failure |
| 5    | 32M              | 58, mother          | CML      | CP             | B, DR        | +                           | PBSC      | CD34: $6.9 \times 10^6$ | CA + CY + TBI (12Gy)  | +           | grade II | Ext.  | alive        |                    |
| 6    | 37F              | 32, brother         | AML (M1) | 2ndCR          | A*, B, DR    | +                           | PBSC      | CD34: $6.9 \times 10^6$ | BU + CY + TBI (10Gy)  | +           |          | Ext.  | alive        |                    |
| 7    | 49F              | 43, brother         | CML      | AP             | B, DR        | ND                          | PBSC      | CD34: $5.0 \times 10^6$ | CY + TBI (10Gy)       | EF          | NE       | NE    | death (17d)  | EF                 |
| 8    | 50F              | 18, daughter        | CMMoL    | NCR            | A, B, DR*    | +                           | PBSC      | CD34: $6.0 \times 10^6$ | BU + CY + TBI (10Gy)  | +           |          |       | death (388d) | relapse            |
| 9    | 60F              | 31, son             | AML (M2) | NCR            | A, B, DR**   | ND                          | BM        | MNC: $1.0 \times 10^8$  | Flu + Mel + TBI (2Gy) | +           |          |       | death (166d) | fungal infection   |
| 10   | 20M              | 23, brother         | AML (M7) | NCR            | A*, B**, DR  | ND                          | PBSC      | CD34: $4.2 \times 10^6$ | CY + TBI (12Gy)       | +           |          | Ext.  | alive        |                    |
| 11   | 21M              | 46, mother          | AML (M2) | NCR            | B**, DR      | ND                          | PBSC      | CD34: $2.3 \times 10^6$ | Flu + Mel + TBI (2Gy) | +           |          |       | death (101d) | relapse            |
| 12   | 41M              | 43, sister          | AML (M4) | NCR            | A, B*, DR    | ND                          | PBSC      | CD34: $6.2 \times 10^6$ | Flu + Mel + TBI (2Gy) | +           |          |       | death (97d)  | relapse            |
| 13   | 16F              | 13, brother         | CML      | BC             | B*, DR*      | ND                          | BM        | TNC: $4.2 \times 10^8$  | CY + TBI (12Gy)       | +           | grade II |       | alive        |                    |

(\*: hetero to homo, \*\*: homo to hetero)

HLA: human leukocyte antigen, GVHD: graft-versus-host disease, AML: acute myelocytic leukemia, HPS: hemophagocytic syndrome, ALL: acute lymphoblastic leukemia, CML: chronic myelocytic leukemia, AP: accelerated phase, CMMoL: chronic myelomonocytic leukemia, NCR: non complete remission, CP: chronic phase, BC: blast crisis, BM: bone marrow, PBSC: peripheral blood stem cell, BU: busulfan, CY: cyclophosphamide, TBI: total body irradiation, Mel: melphalan, CA: cytosine arabinoside, EF: engraftment failure, Ext: extensive type, TAM: transplantation-associated myeloangiopathy, TNC: total nuclear cell, MNC: mononuclear cell, ND: not done, NE: not evaluated.

リスク3例(AML2ndCR, ALL1stCR, CML-CP), High リスク10例であった。13例中12例は1回目の造血幹細胞移植であったが、症例11は、HLA一致同胞より2度の末梢血幹細胞移植(移植後再発にて)を実施したが、2回目の再発となりドナーを母に替えて3回目の移植を行った。

HLAの血清学的不一致については、GVH方向には一致であってもHVG方向に2座不一致であるドナー(B, DRがヘテロ to ホモとなる)も今回は検討症例に追加した。純粋に血清1座不一致(A抗原)は1例であった。2例に遺伝子学的不一致をAまたはDRに認めた。母からの造血幹細胞移植が4例、子から母またはNIMA相補的同胞間の移植がそれぞれ3例と6例であった。母がドナーである患者の年齢(中央値25歳(21~41歳))は、子または同胞がドナーである患者(中央値41歳(16~60歳))に比し若かった。

マイクロキメリズム理論における母子間のリンパ球交流でのIPA, NIMA抗原のHLA認識について、5例検査を依頼し5例とも(100%)に証明されたため、症例9以降の移植例ではマイクロキメリズムの検査を実施しなかった。

## 2. 生着

2例(15%)に生着不全を認めた。症例3は25歳、男性(HPS)。入院時WBC  $50 > /\text{mm}^3$ , RBC  $212 \times 10^4 /\text{mm}^3$ , Hb 6.1g/dl, Plts  $2.9 \times 10^4 /\text{mm}^3$ , フェリチン 3,514 ng/ml。連日39~40℃の発熱を認め、骨髓穿刺所見では造血細胞を全く認めず、血球を貪食したマクロファージが多数存在したため、血球貪食症候群(HPS)と診断。ステロイド治療に全く反応せず、速やかな造血幹細胞移植が適応と考えられた。前処置治療(Mel 180mg/m<sup>2</sup> + TBI 7.5Gy)後に  $8.5 \times 10^6 /\text{kg}$  の末梢血幹細胞を母より移植したが、生着不全、肺炎にてDay 16に死亡。Day 15の骨髓所見でも残存マクロファージによる貪食像が確認された。

症例7は49歳、女性(CML-AP)。インターフェロン、グリベックの治療に不応となり、Blastの増加と骨髓線維化を認め、加速期と診断。日本骨髓バンクでドナーが見つからず、NIMA相補的2座不一致の同胞より造血幹細胞移植を選択した。CY + TBI (10Gy)の前処置治療の後、  $5.0 \times 10^6 /\text{kg}$  の末梢血幹細胞を移植したが、全く細胞の増加が認められず、全身状態が悪化しDay 17に死亡。2例ともHVG方向2座(B, DR)不

Table 2 No difference in survival or risk of GVHD and EF between bone marrow and peripheral blood stem cell

| stem cell | survival    | aGVHD (gradeII-) | cGVHD (Ext.) | engraftment failure |
|-----------|-------------|------------------|--------------|---------------------|
| BM        | 2/4 (50%)   | 2/4 (50%)        | 1/4 (25%)    | 0/4 ( 0%)           |
| PBSC      | 3**/9 (33%) | 1*/7 (14%)       | 3**/7 (43%)  | 2/9 (22%)           |

\*: 1 case for standard risk

\*\*: 2 cases for standard risk

Table 3 No difference in survival or risk of GVHD in disparity of HLA

| disparity of HLA (GVH direction) | survival     | aGVHD (gradeII-) | cGVHD (Ext.) |
|----------------------------------|--------------|------------------|--------------|
| 0 Ag mismatched                  | 1/1 (100%)   | 1/1 (100%)       | 0/1 ( 0%)    |
| 1 Ag# mismatched                 | 0*/3 ( 0%)   | 1/2 ( 50%)       | 0/2 ( 0%)    |
| 2 Ag# mismatched                 | 4**/8 ( 50%) | 1*/7 ( 14%)      | 4**/7 (57%)  |
| 3 Ag mismatched                  | 0/1 ( 0%)    | 0/1 ( 0%)        | 0/1 ( 0%)    |

#: Including HLA-DNA mismatch \*: 1 case for standard risk

\*\*: 2 cases for standard risk

一致であった。

他の 11 例は生着を確認し、好中球の回復も中央値 14 日 (11~18 日) であった。

### 3. GVHD

急性 GVHD は生着した 11 例に評価できた。8 例 (73%) は急性 GVHD を発症せず、3 例 (27%) に grade II を認めた。しかし、この 3 例とも mPSL (メチルプレドニゾロン) 125mg の追加投与にて速やかに軽快した。Grade III, IV の重症タイプに進行した症例はなかった。ドナーが母、子または NIMA 相補的同胞による急性 GVHD 発症率に差は認められなかった。Table 2, 3 に示すように骨髓 (BM) と末梢血幹細胞 (PBSC) では急性 GVHD の発症率に差を認めなかった ( $p=0.21$ )。GVH 方向の HLA 不一致抗原数では 2 座, 3 座不一致に特に GVHD 発症率が高いこともなく ( $p=0.22$ )、全体としてマイクロキメリズム理論によるドナー間、HLA 抗原不一致数で差は認められなかった。

慢性 GVHD は 4 例 (36%) に Extensive タイプを発症した。うち 1 例 (症例 5) は移植後 5 年以上経過し、皮膚硬化症に陥っている。1 例 (症例 6) は BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) を発症し、プレドニゾロン内服を続行中である。末梢血幹細胞移植と骨髓移植では慢性 GVHD の発症率においても差は認められなかった ( $p=0.55$ ) (Table 2)。

### 4. 生存率, 死因

2007 年 2 月現在 13 例中 5 例 (38%) が生存中、5 例とも disease free である (経過観察期間の中央値 4 年 7 カ月 (6 カ月~6 年)。生存曲線を Fig. 2 に示す。Kaplan-Meier 法による全症例の移植後 6 年生存率は 36% (Fig. 2-A), 病期別の寛解または慢性期である Standard リス

クでは 67%, 非寛解または急性転化期の High リスクでは 27% であった (Fig. 2-B)。NIMA 相補的同胞からの移植で 6 例中 3 例生存 (50%, うち 2 例は High リスク) しているが、母子間または子母間移植ではそれぞれ 25%, 33% であった ( $p=0.70$ )。

一方、8 例が死亡した。死因について Table 4 に示す。2 例は生着不全が主因となった。ともに末梢血幹細胞移植であった。GVHD による死亡はなく、治療関連である TAM (Transplantation associated microangiopathy: 移植関連微小血管障害) で 2 例、真菌の全身感染症が 1 例であった。再発を 3 例に認めた。症例 8 は移植後 1 年経過し骨髓は寛解であったが、中枢神経に再発を認めた。症例 11 は移植後再発を繰り返し、母にドナーを替えたが再発した。移植後染色体検査 (異性間 FISH) 上ドナータイプ 98.0% (移植後 Day28) が最高値であった。

移植後 100 日までの早期死亡は生着不全 2 例, TAM 1 例, 再発 1 例の計 4 例 (31% 早期死亡率) であった。

## 考 察

移植適応であるにもかかわらず、血縁者間または日本骨髓バンクで HLA 一致ドナーが見つからないことは多く認められ、骨髓バンクから血清学的不一致移植の選択や近年急速に普及した非血縁者間臍帯血移植などの造血幹細胞移植が増えてきている。しかし、それらの成績はまだ成人領域で確立されてはいない<sup>8)11)</sup>。また、ドナー選択の幅を広げる意味で HLA 不一致血縁者間、特に GVH 方向 2, 3 抗原不一致の血縁者からでも T リンパ球を除去せずに進行期の血液疾患患者に対し、移植が行われるようになってきている<sup>7)9)12)13)</sup>。Ogawa

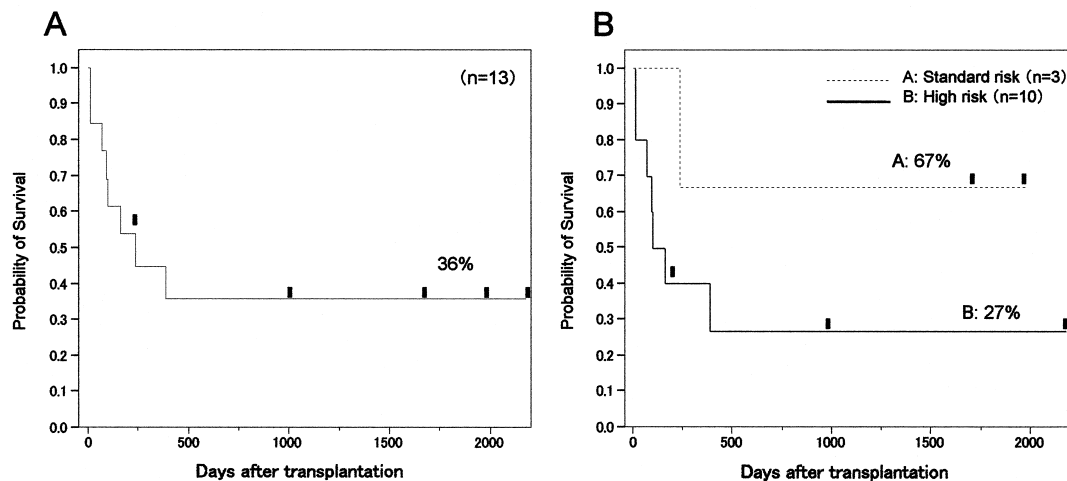


Fig. 2 Probability of survival in patients who underwent T cell-replete NIMA-complementary stem cell transplantation. Kaplan-Meier estimates of overall survival in 13 patients who underwent HLA-haploidentical SCT from a microchimeric NIMA-mismatched donor for hematologic malignancies. (A) All patients; (B) comparison according to disease status at transplantation.

Table 4 Cause of death among patients who received stem cell transplantation from NIMA-complementary related donor

| Days after transplantation | EF | Treatment-related events |           |     | relapse |
|----------------------------|----|--------------------------|-----------|-----|---------|
|                            |    | GVHD                     | Infection | TAM |         |
| Before day 30              | 2  | 0                        | 0         | 0   | 0       |
| day 30-day 100             | 0  | 0                        | 0         | 1   | 1       |
| day 101-day 365            | 0  | 0                        | 1         | 1   | 1       |
| After day 365              | 0  | 0                        | 0         | 0   | 1       |

らは前処置治療を RIST にし, ATG (抗リンパ球グロブリン) を投与し, GVHD 予防を tacrolimus と mPSL (メチルプレドニゾン) (1mg/kg/day) を使用することで十分に急性 GVHD を抑制できると報告し<sup>12)</sup>, GVHD 予防を強化することで 2, 3 座不一致血縁者でもドナー候補となりうると指摘した。一方, マイクロキメリズム理論に基づく NIMA 相補的同胞間の方が IPA (遺伝父由来抗原) 不一致同胞間より生着はほぼ同程度であるものの, 急性 GVHD が有意に低かったと報告され<sup>7)</sup>, Ichinohe らも NIMA 相補的血縁者間ドナーはドナー候補として適すると報告した<sup>9)</sup>。

そこで我々は, 国立病院機構名古屋医療センター血液内科において 13 例の T リンパ球を除去しない NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植を実施し, 生着・GVHD の重症度・生存率・死因などを解析し, HLA 一致血縁者や日本骨髄バンクドナーと比較検討した。13 例中 3 例が Standard リスクで, 10 例は化学療法に不応もしくは再発を繰り返し, 非寛解状態である High リスク例であった。Standard リスクの 3 例も血縁者間, 日本骨髄バンクに HLA 一致ドナーが見つからず, 造血幹細胞移植の適応と判断し, NIMA 相補的血縁者間移植を採

択した。

生着不全を 2 例に認めた。2 例とも HVG 方向に血清学的 2 座不一致, 末梢血幹細胞移植であり, 前処置治療以前の化学療法が行われていなかった。HPS 症例は病態から移植後生着不全または拒絶の頻度が高いとされ, Ouachee-Chardin らは HPS 48 例に造血幹細胞移植を実施し, 7 例 (15%) に生着不全を認めている<sup>14)</sup>。我々の HPS 症例でも移植された造血幹細胞が貪食された所見を認め, 重症 HPS における移植の適応, 前処置治療の選択について熟慮しなくてはならない。また CML (AP) 症例の生着不全については, HLA 不一致, インターフェロン使用歴の期間, 骨髄線維化さらには移植前に化学療法がないことなど骨髄の環境が極めて不良であったことによると考えられた<sup>15)16)</sup>。一戸らの報告<sup>9)</sup>では 35 例全例に生着を認めており, NIMA 相補的血縁者間移植に生着不全のリスクが高いとは言えない。

急性 GVHD-grade II を 3 例に発症した (母ドナー 1 例, NIMA 相補的同胞間 2 例)。評価可能症例 11 例中 8 例は急性 GVHD を発症せず, GVH 方向に 2 座, 3 座不一致であっても sMTX + tacrolimus の予防にて十分にコントロール可能であった。Grade II の 3 例も mPSL

125mg の追加投与にて速やかに症状軽快し、治療抵抗性の GVHD には進展しなかった。ドナーが母である場合は GVH ターゲットが IPA となり、GVH ターゲットが NIMA となる移植より急性 GVHD を起こしやすい<sup>9)</sup>とされるが、我々の検討では差は認めなかった。また、慢性 GVHD を 4 例に認めた。急性 GVHD から慢性 GVHD に移行したのはわずかに 1 例のみで、3 例は慢性 GVHD 単独に発症した。GVH 方向に B, DR の 2 座不一致、且つ母がドナーであった。骨髓に比し末梢血幹細胞移植は慢性 GVHD の発症率が高いとされ<sup>17)18)</sup>、我々の症例においても 1 例が治療抵抗性の重症皮膚硬化症を発症（ドナーが母で、末梢血幹細胞移植）しており、NIMA 相補的血縁者間 HLA 不一致移植においては生着、GVHD などを考慮すると骨髓移植を選択する方がよいのかもしれない。

全症例の 6 年生存率が 36%, Standard リスク群 67%, High リスク群 27% であり、HLA 一致同胞間と日本骨髓バンクにおける成績で High リスク例では AML がそれぞれ生存率 29%, 23% であり<sup>19)</sup> 差を認めなかった。同様に Standard リスク群でもそれぞれ 60~70% で差を認めなかった<sup>19)</sup>。High リスク例の死亡 7 例中 2 例が生着不全であり、生着した 5 例中 3 例 (60%) に再発を認め、死因となったが、残る 2 例は TAM, 全身真菌感染症にて死亡したものの、再発の徴候は認めなかった。

今回の我々の結果から、Tリンパ球を除去しない NIMA 相補的 HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植は移植が適応であるにもかかわらず、血縁者間または日本骨髓バンクに HLA 一致ドナーを見出せず、また、ドナー検索に時間的な余裕のない患者にはドナーとして十分選択できると示唆される。しかし、症例数が少なく統計学的に有意差はないものの、生着、慢性 GVHD などの要素を考慮すると末梢血幹細胞より骨髓を選択する方がよいように考えられた。当科で経験した 13 例では、従来の成績と同等の可能性を示唆し、NIMA 相補的 HLA 不一致血縁者間移植が GVL 効果をどの程度発揮できるか、骨髓、末梢血どちらがより効果的かなどについては、今後さらに前向き研究で症例を集積し、検討していかなければならない。

謝辞：今回の報告例のうち、3 例は厚生労働科学研究（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班（小寺良尚班長）の「FK506 を GVHD 予防に用いた非遺伝母 HLA 抗原（NIMA）相補的血縁者間造血幹細胞移植に関する臨床第 I-II 相試験」（主任研究者：一戸辰夫先生）に参加した症例である。ここに深謝いたします。

## 文 献

- 1) 大戸 齊, 山河 恵, 有賀裕道, 他: 妊娠/分娩に伴う母体血中胎児由来細胞のマイクロキメリズム. 日本輸血学会雑誌, 46: 187a, 2000.
- 2) Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 705—708, 1996.
- 3) Evans PC, Lambert N, Maloney S, et al: Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood*, 93: 2033—2037, 1999.
- 4) Claas FHJ, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, et al: Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigen during fetal life. *Science*, 241: 1815—1817, 1988.
- 5) Ichinohe T, Maruya E, Saji H: Long-term fetomaternal microchimerism: Nature's hidden clue for alternative donor hematopoietic cell transplantation? *Int J Hematol*, 76: 229—237, 2002.
- 6) Tamaki S, Ichinohe T, Matsuo K, et al: Superior survival of blood and marrow stem-cell recipients given maternal grafts over recipients given paternal grafts. *Bone Marrow Transplant*, 28: 375—380, 2001.
- 7) Van Rood JJ, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al: Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*, 99: 1572—1577, 2002.
- 8) Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al: Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*, 98: 2332—2338, 2001.
- 9) 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*, 104: 3821—3828, 2004.
- 10) Tokita K, Terasaki P, Maruya E, et al: Tumour regression following stem cell infusion from daughter to microchimeric mother. *Lancet*, 358: 2047—2048, 2001.
- 11) Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al: Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant*, 39: 31—39, 2007.
- 12) Ogawa H, Ikegawa K, Yoshihara S, et al: Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell

- transplantation using nonmyeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant, 12: 1073—1084, 2006.
- 13) Ji SQ, Chen HR, Wang HX, et al: G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. Bone Marrow Transplant, 30: 861—866, 2002.
- 14) Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. Pediatrics, 117: 743—750, 2006.
- 15) Giralt SA, Kantarjian HM, Talpaz M, et al: Effect of prior interferon alfa therapy on the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol, 11: 1055—1061, 1993.
- 16) Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood, 102: 3912—3918, 2003.
- 17) Mohty M, Kuentz M, Michallet M, et al: Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation—long-term results of a randomized study. Blood, 100: 3128—3134, 2002.
- 18) Ringden O, Labopin M, Bacigalupo A, et al: Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol., 20: 4655—4664, 2002.
- 19) 濱口元洋, 小寺良尚: 公的骨髓バンクの成績と血縁者間骨髓移植の比較. 臨床血液, 39: 339—341, 1998.

## ANALYSIS OF 13 PATIENTS UNDERGOING T CELL-REPLETE HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FROM HLA HAPLOIDENTICAL FAMILY MEMBERS MISMATCHED FOR NIMAS (NONINHERITED MATERNAL ANTIGENS) AT THE NATIONAL HOSPITAL ORGANIZATION NAGOYA MEDICAL CENTER

*Motohiro Hamaguchi, Chiaki Kato, Toshiya Yokozawa, Teruhiko Terasawa, Nobuaki Suzuki, Etsuko Aoki, Haruhiko Ohashi and Hirokazu Nagai*

Clinical Research Center and Department of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

### **Abstract:**

Based on the hypothesis that long-term fetomaternal microchimerism is associated with acquired immunologic hyporesponsiveness to noninherited maternal antigens (NIMAs) or inherited paternal antigens (IPAs), we examined the outcomes of 13 patients with hematologic malignancies who underwent HLA-incompatible stem cell transplantation from a microchimeric NIMA-mismatched donor. Eleven of the 13 patients had sustained hematopoietic recovery with short-term methotrexate and tacrolimus for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis. Grade II acute GVHD occurred in 3 (27%) of 11 evaluable patients, while extensive chronic GVHD developed in 4 (36%) of 11 patients. Five (38%) patients are alive, all of whom are disease-free with a median follow-up of 55 (range, 6 to 72) months. These results indicate that T cell-replete SCT from an HLA-haploidentical NIMA-mismatched donor can offer durable remission with an acceptable risk of GVHD in selected patients with hematological malignancies who lack immediate access to a conventional stem cell source.

### **Keywords:**

HLA-haploidentical, NIMA, stem cell transplantation