

「非血縁者間造血幹細胞移植における 患者およびドナー登録者の 今後のHLAタイピング方法に関わる提言」

日本赤十字社 HLA委員会

一戸辰夫(委員長)

猪子英俊 神田善伸 木村彰方 椎名 隆

田中秀則 中島文明 村田 誠 森島泰雄

(委員名・五十音順)

2017年10月に日本造血細胞移植学会・日本骨髄バンク・
さい帯血バンク等の関連組織に送付

わが国の非血縁者間造血幹細胞移植への 早期のNGS-SBT法の導入に向けて

◆提言1:

今後の骨髄バンクにおける患者確認検査およびドナーのHLAオプション検査は現在のサンガー法によるSBT検査から、HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQB1, -DPB1の7座位を含むNGS法によって実施することを強く推奨する。

◆提言2:

今後の骨髄バンクにおける新規ドナー登録時のHLA検査は、NGS法によって実施することを強く推奨する。

◆提言3:

臍帯血バンクにおける公開臍帯血ユニットのHLA検査に関しても、今後はNGS法を導入することを推奨する。

◆提言4:

非血縁者間造血幹細胞移植にかかわる患者・ドナー登録者、臍帯血ユニットのNGS法を含むHLAタイピング結果を保存・管理する組織が必要である。

HLA-DRB1不適合とDQB1不適合の複合的影響

HLA matching*	N	Acute GVHD (Grade III-IV)†			Mortality†		
		RR	95% CI	P	RR	95% CI	P
DRB1 match and DQB1 match	5356	1.00			1.00		
DRB1 mismatch and DQB1 match	325	0.98	0.74-1.28	.866	1.04	0.88-1.22	.662
DRB1 match and DQB1 mismatch	522	0.92	0.73-1.16	.482	1.04	0.92-1.19	.532
DRB1 mismatch and DQB1 mismatch	1695	1.32	1.16-1.50	<.001	1.17	1.08-1.27	<.001

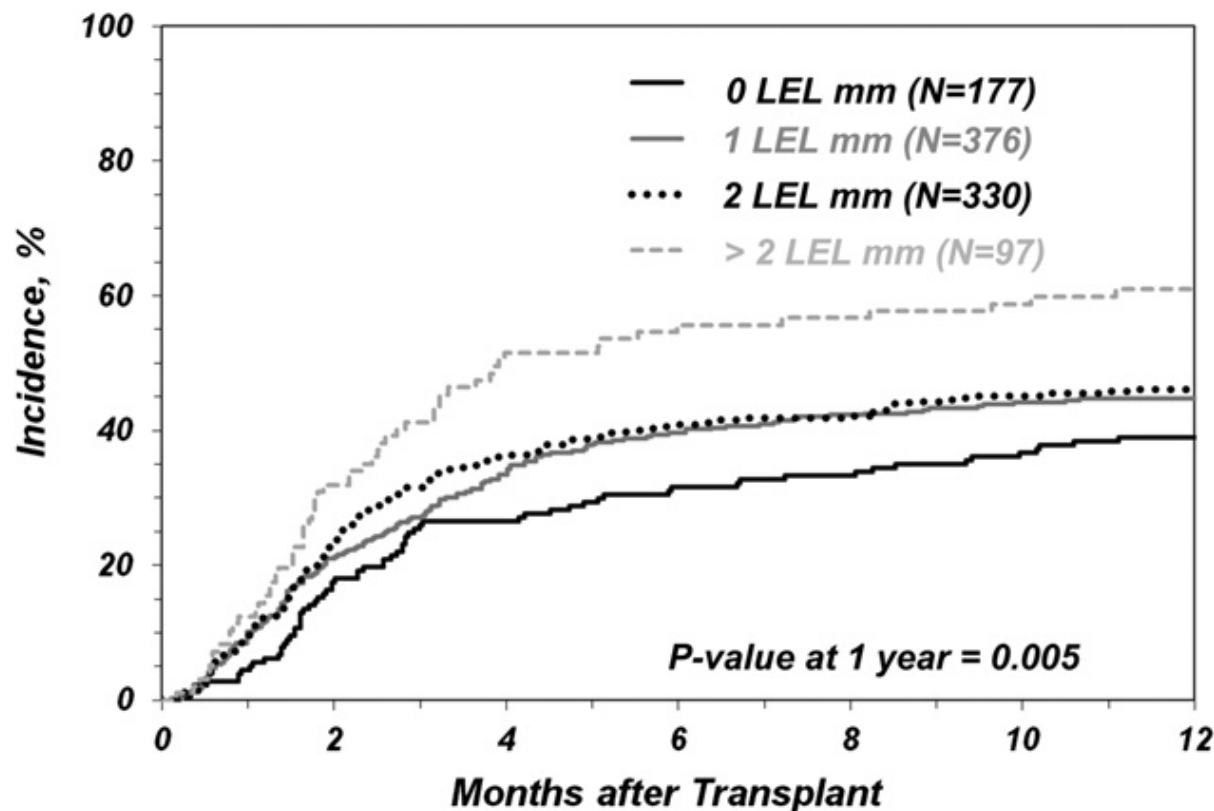
JMDPにおけるDRB1不適合移植の約84%はDQB1にも不適合あり

DRB1+DQB1ダブルミスマッチ例では、DRB1+DQB1適合例と比較し、重症急性GVHDのリスクが32%増加し、死亡リスクが17%増加。

HLA-DPB1不適合は重症急性GVHDのリスク因子

HLA	Match or mismatch*	N	Acute GVHD (Grade III-IV)†		
			RR	95% CI	P
A	Match	7048	1.00		.001
	Mismatch	850	1.29	1.10-1.51	
B	Match	7475	1.00		.001
	Mismatch	423	1.42	1.16-1.73	
C	Match	5565	1.00		<.001
	Mismatch	2333	1.63	1.45-1.83	
DRB1	Match	5878	1.00		.022
	Mismatch	2020	1.21	1.03-1.43	
DQB1	Match	5681	1.00		.336
	Mismatch	2217	1.08	0.92-1.27	
DPB1	Match	2604	1.00		.001
	Mismatch	5294	1.23	1.09-1.38	

HLA 7/8アレル適合造血幹細胞移植後の移植関連死亡にDRB3/4/5, DQB1, DPB1の不適合が与える影響



HLA-A, -C, -B, -DRB1座の1アレル不適合非血縁者間骨髄移植では、DRB3/4/5, DQB1, DPB1座 (low expression loci=LEL)の不適合数の増加に伴い、移植関連死亡率が増加する。

NGS-SBT法導入によって期待されるメリット

* コーディネートの期間短縮と効率向上

患者・ドナーとも「みなしアリル」ではなく、「確定アリル」でコーディネートできるため、最適なドナーの選択を迅速に行うことが可能となる。

* 正確なアリル判定による移植の安全性の向上

Ambiguityによる同定不可能アリルや従来見出されていなかったドナーのnullアリル保持などの原因による重篤なGVHD発症のリスクが回避可能となる。

* 国際基準とのハーモナイゼーション

NMDP, ANT, DKMSなどをはじめとする諸外国のバンクではNGS-SBT法が標準タイピング法として急速に普及。

* 将来的なタイピングコストの減少

検体数が多いほど、測定費用が減少。

医療委員会からの提言

- 2018年10月頃を目処に患者登録時の確認検査をHLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 の6座(あるいは-DRB3/4/5を含む7座)のNGS法に全面的に変更。
- HLAデータの患者との非対称性を解消するため、時期を同じくしてドナーのオプション検査をNGS法によるHLA 6座(7座)タイピングに変更。

日本造血幹細胞移植学会の見解

2018年7月31日
日本造血細胞移植学会
理事長 岡本真一郎

日本赤十字社HLA委員会「非血縁者間造血幹細胞移植における HLA タイピング法に関わる提言」について

国際的に次世代シーケンサーを用いたHLA タイピング法(以下、NGS-SBT 法)が普及しつつあることに鑑み、このたび日本赤十字社HLA委員会においてわが国の非血縁者間造血幹細胞移植における適正なHLA タイピング法のあり方についての検討が行われ、添付資料(※)のごとく本学会への提言(「非血縁者間造血幹細胞移植における患者・ドナー登録者の今後のHLA タイピング方法に関わる提言」)がなされました。

NGS-SBT 法は、従来のSBT 法より優れた特性を多く有しており、本学会としてもこの提言を広く会員各位と共有し、諸条件が整えば、わが国の造血幹細胞移植の成績向上に寄与するHLA タイピング法として臨床現場に早期に導入されることが望ましいという見解を表明いたします。