



造血細胞移植

ガイドライン

ドナーリンパ球輸注

2019年5月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

略語	1
はじめに	1
1. ガイドラインの作成目的	1
2. DLI適応のエビデンスレベルと推奨度	1
I. CQ1. DLIが有用と考えられる疾患・病態は何か?	1
II. CQ2. CML再発におけるDLIはどのように行うべきか?	2
III. CQ3. 同種造血細胞移植後急性白血病再発にDLIと再造血細胞移植の どちらが有用か?	3
IV. CQ4. AML/MDS血液再発におけるDLIはどのように行うべきか?	4
1) 成績	4
2) 予後因子	4
3) 髄外再発	5
4) 初回輸注T細胞量	5
5) DLI前治療	5
V. CQ5. ALL血液再発におけるDLIはどのように行うべきか?	6
VI. CQ6. 急性白血病MRD再発におけるDLIはどのように行うべきか?	7
VII. CQ7. 悪性リンパ腫(ML)再発におけるDLIはどのように行うべきか?	8
VIII. CQ8. 多発性骨髄腫(MM)再発におけるDLIはどのように行うべきか?	8
IX. CQ9. HLA半合致移植後再発におけるDLIはどのように行うべきか?	9
X. CQ10. 臍帯血DLIはどのように行うべきか?(保険適応外)	10
XI. CQ11. DLIで用いるリンパ球は、凍結後解凍して用いてよいか?	10
XII. CQ12. G-CSF動員・採取されたリンパ球をDLIに用いてよいか?	10
XIII. CQ13. 移植後MCにおけるDLIはどのように行うべきか?	11
XIV. CQ14. DLI後のGVHDはどのように治療すべきか?	12
XV. CQ15. EBV-PTLDにおけるDLIはどのように行うべきか?	12

表1. DLIの治療成績：CML	13
表2. DLIの治療成績：AML/MDS	14
表3. DLIの治療成績：ALL	15
表4. DLIの治療成績：ML	16
表5. DLIの治療成績：MM	16
表6. DLIの治療成績：MC	17
表7. DLIの治療成績：複数疾患	17
表8. DLIの治療成績：予防的 (pro) DLI/先制攻撃的 (pre) DLI ± 治療的 (t) DLI	19
表9. DLIの治療成績：移植後シクロホスファミド (PTCY)	19
表10. DLIの治療成績：EBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD)	20
表11. DLIの予後良好因子	20
参考文献	21

略 語

- AA : aplastic anemia
aGVHD : acute GVHD
AL : acute leukemia
ALL : acute lymphoblastic leukemia
AML : acute myeloid leukemia
AP : accelerated phase
ATG : antithymocyte globulin
ATLL : adult T-cell leukemia/lymphoma
AZA : azacitidine
BDR : bulk dose regimen
BP : blast phase
CAR : chimeric antigen receptor
CB : cord blood
cGVHD : chronic GVHD
CI : confidence interval
CIBMTR : center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL : chronic lymphocytic leukemia
CML : chronic myeloid leukemia
COI : conflict of interest
CP : chronic phase
CR : complete remission
CT : chemotherapy
Cytog : cytogenetic (disease)
DE : dose-escalation
DFS : disease free survival
DLI : donor lymphocyte infusion
E : extensive
EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV-PTLD : Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder
EDR : escalating dose regimen
FDC : full donor chimerism
FHCRC : Fred Hutchinson Cancer Research Center
FL : follicular lymphoma
G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor
GVHD : graft-versus-host disease
GVL : graft-versus-leukemia
GVT : graft-versus-tumor
HL : Hodgkin lymphoma
HMA : hypomethylating agent
HR : hazard ratio
Haplo : haploidentical donor without posttransplant cyclophosphamide
Haplo-PTCY : haploidentical donor with posttransplant cyclophosphamide
-

Hematol :	hematologic (relapse)
IB :	immunological booster
ID :	immunodeficiency
JSHCT :	Japan Society for Hematopoietic Stem cell Transplantation
L :	limited
LG :	low grade
Lymphoid :	lymphoid malignancy
MC :	mixed chimerism
MDS :	myelodysplastic syndrome
ML :	malignant lymphoma
MM :	multiple myeloma
MNC :	mononuclear cell
MPAL :	mixed phenotype acute leukemia
MPN :	myeloproliferative neoplasm
MRD :	matched related donor or measurable/minimal residual disease
MSD :	matched sibling donor
Mol :	molecular (disease)
Myeloid :	myeloid malignancy
N :	no
NHL :	non-Hodgkin lymphoma
NMD :	nonmalignant disease
NR :	not reported
OS :	overall survival
PFS :	progression free survival
PLL :	prolymphocytic leukemia
PR :	partial remission
preDLI :	preemptive DLI
proDLI :	prophylactic DLI
PTCY :	posttransplant cyclophosphamide
PTLD :	posttransplant lymphoproliferative disorder
PV :	polycythemia vera
RR :	relapse rate
RT :	radiotherapy
RTX :	rituximab
Rel :	relapse
sAML :	secondary AML
SCT :	stem cell transplantation
tDLI :	therapeutic DLI
TKI :	tyrosine kinase inhibitor
TRM :	treatment related mortality
Tx :	therapy
URD :	unrelated donor
Y :	yes

はじめに

1. ガイドラインの作成目的

同種造血細胞移植は、血液難病の根治を期待して行われるが、全体の2割は再発や生着不全を来す¹⁻⁵⁾。1990年同種造血細胞移植後慢性骨髄性白血病(CML)慢性期(CP)再発(以後、説明がないかぎり、「再発」は「同種骨髄・末梢血幹細胞移植後再発」を指す)の3例が、同一ドナーのリンパ球輸注(DLI)後細胞遺伝学的寛解を得たと報告され、世界に衝撃を与えた⁶⁾。さらに、EBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患(EBV-PTLD)も少量のDLI後寛解が得られ⁷⁾、DLIに対する期待は高まった。しかし、急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)、急性リンパ性白血病(ALL)再発に対するDLIの効果は限定的であった。さらに、分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)、CD20抗体製剤)の登場で、CMLに対する移植自体が激減し⁸⁾、PTLDに対するDLI機会も減少した。とは言え、急性白血病再発の予後は不良で、長期生存率は10%以下にとどまる⁹⁻¹¹⁾。移植後再発や生着不全に対する救済療法として、再移植とともに、DLIは今も重要な選択肢である^{5, 9, 10, 12)}。本ガイドラインでは、DLIに関する重要なエビデンスを収集し、種々の疾患・病態におけるDLIの適応や方法の目安となる推奨を示した。

2. DLI適応のエビデンスレベルと推奨度

エビデンスレベル・推奨度は、「1：強く推奨する」「2：弱く推奨する(提案する)」の2通りで提示した。推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ(A、B、C、D)を併記した。

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある。
- B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある。
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

3. 概要

同種(造血細胞)移植後の血液がん再発・混合キメラ(MC)・EBウイルス関連リンパ増殖性疾患(EBV-LPD)は、いずれもDLIの適応と考えられる。ただし、推奨度は全て2Bか2Cと、高いエビデンスでDLIが強く推奨される疾患・病態はない。また、急性白血病の再発にDLIと再移植のどちらが有用かも明らかではない。一旦凍結後解凍したリンパ球や、G-CSFで動員・採取されたリンパ球を、DLIに用いるのは妥当である(ともに1D)。DLI後のGVHDは、通常の移植後GVHDと同様に治療する(2D)。輸注T細胞量やdose-escalationの方法はDレベルのエビデンスにとどまるが、臨床での利便性を考慮し、目安となる方法を提案することとした。詳細は各項を参照されたい。

I. CQ1. DLIが有用と考えられる疾患・病態は何か？

《推奨》

同種(造血細胞)移植後の血液がん再発・混合キメラ(MC)・EBV-PTLDは、DLIの適応である(2D)。ただし、推奨度や治療成績(表1-10)は、疾患・病態により異なる。

《解説》

同種(造血細胞)移植後の血液がん再発・MC・EBV-LPDは、全てDLIの適応となる。ただし、第

一選択の治療とすべきかに関してや治療成績(表1-10)は、疾患・病態により異なる。以下、疾患・病態毎に詳述する。

II. CQ2. CML再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推 奨》

CP再発の場合、*BCR/ABL*変異解析などからTKIの治療効果が期待できない、またはTKI開始後治療効果不十分か不耐応の場合、DLIを提案する(2D)。

移行期(AP)/急性転化期(BP)再発の場合、TKIなどの再発後治療に反応がみられた場合に限り、DLIを提案する(2D)。

DLIは、初回T細胞量 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー以外)で開始する。治療反応やGVHDがなければ、1-3か月毎(CP再発)、1-2か月毎(AP/BP再発)、3倍増量して繰り返す(2D)。

《解 説》

TKI治療の確立により、CMLに対する移植機会は100分の1に減少した⁸⁾。CMLに対するDLIの有用性を検討した大規模研究報告の多くは、TKI登場前の2000年以前に集中している。CML-CPの血液再発、分子遺伝学的または微小(測定可能)残存病変(MRD)再発に対するDLI後の完全寛解(CR)率は、それぞれ60%-80%、70%-80%で、永続的効果が期待できる(表1)^{6, 13-20)}。急性期(AP/BP)再発に対するDLI後のCR率は20%-40%で、約半数が再発する^{13, 14, 20)}。DLI後、II-IV度急性(a)GVHD発症率は20%-50%、慢性(c)GVHD発症率は25%-70%と報告されている^{13-15, 19, 21)}。CMLに対するDLI後の汎血球減少の頻度は全体で10%-30%、特にCP再発に対するDLI後に多い。初期の報告では、DLI後GVHD発症とCR率に相関がみられ^{14, 15, 22, 23)}、DLIによる同種抗白血病(GVL)効果誘導にGVHD誘導は必要と考えられていた。しかし、EBMTにおけるCML再発328例へのDLI治療成績¹⁹⁾によると、DLI後aGVHDがないこと、早期再発(分子再発 > 細胞遺伝学的再発 > 慢性期血液再発 > 移行期/急性転化期)が独立した予後良好因子であった(表11)。実際、GVLに必要なT細胞量は、GVHD発症に必要なT細胞量より少ないと報告されている²⁴⁾。DLI後CR例の半数にGVHDがみられなかった^{15, 21)}ことから、GVHDの発症はGVL効果の必要条件と言えない。

DLI後GVL効果が得られないと2回目のDLIが考慮されるが、次のDLIまで待つ期間が長いほど病勢の進行を許し、短いほど重症GVHD発症の危険性を高める恐れがある。この疑問に答えるためのエビデンスは不足している。ただし、CML再発へのDLIは、少量のDLIで開始し、GVHD発症や効果をみながら増量するescalating dose regimen(EDR)が推奨される。EDR 28例と、一度に大量のDLIを行うbulk dose regimen(BDR) 20例の前向き連続非ランダム化比較試験において、2年無病生存率(2y-DFS)は、91%(95% CI: 69%-83%) vs. 67%(95% CI: 63%-98%)、GVHD発症率は10% vs. 44%($p = 0.01$)であった²⁵⁾。EDR間隔の中央値は140日(84-241日)であった。CML 298例に対するDLIの報告²⁶⁾においても、初回DLIの輸注細胞量が多いほど、GVHDやDLI後骨髄抑制が起こりやすく、DFSが低かった。初回輸注T細胞量とGVL効果、GVHD発症は関連があり、DLIによりGVL効果が得られても、重症GVHDによる死亡や後遺症が生じる恐れがある¹⁹⁾。最適初回輸注T細胞量を規定する高いエビデンスは存在しないが、大規模研究結果^{14, 15, 21)}、前向き試験結果^{24, 25, 27, 28)}に基づき、DLIにおける初回輸注T細胞量はHLA適合血縁者間移植で $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 、代替ドナーからの移植で $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ とし、EDR法、各3倍程度の増量とするのは、妥当と考えられる。CMLに限らず、2010年以降DLIの臨床研究はほとんどがこの基準に基づいている²⁹⁻³⁵⁾。DLIから分子遺伝学的CRが得られるまでの期間は4-6か月と報告されている^{25, 36)}。血液学的に落ち着いていれば2か月間隔で、血液学的に進行すれば1か月間隔でDLIを行うことが提案されている²¹⁾。これらを根拠に、

CPは1-3か月間隔で、AP/BPは1-2か月間隔でDLIを繰り返すことを提案する。ただし、エビデンスは不足しており、提案にとどめる。DLI後GVHDが生じれば、GVL効果誘導が期待できる^{14, 15)}ので、次のDLIは行わない。

現在同種造血細胞移植を受けるCML患者はほぼ全例がTKIの投与歴があり、DLIにおける移植前TKI投与の影響は不明である。移植前にTKI使用歴のない同種移植後CML再発28例に対するTKI(イマチニブ)治療において、慢性期・移行期19例中12例(63%)、急性転化7例中3例(43%)に細胞遺伝学的効果がみられた³⁷⁾。全体の1年生存率(1y-OS)74%、高度の骨髄抑制が43%、III-IV度aGVHDが11%にみられた。CML進行期(AP/BP)に対する同種移植後再発は、TKI単独で永続的な効果が期待できる可能性は低く、DLIの適応が考慮される。また、T315Iなどの遺伝子変異を有する患者や、移植前TKI不耐例は、DLIの適応を考慮して良いと考えられる。高いエビデンスは存在しないが、再発時BCR/ABL変異解析を行い、それに応じたTKI治療を考慮することは妥当と考えられる。また、DLIには、致死性GVHDの可能性があり、TKIの治療効果が期待できない、またはTKIの治療効果不十分か不耐例の場合に限り、DLIを考慮することは妥当と考えられる。TKI中止後も効果が持続するCP血液再発例の報告^{21, 37)}はあるが、移植後CML再発にTKIが有効な場合、TKI中止の根拠となるエビデンスに乏しい。同種造血細胞移植後CML再発に対するDLIとTKI(イマチニブ)の有用性に関する後方視的比較研究³⁸⁾において、DLIが再発率(RR)・DFSでTKIに優っていた。ただし、各10例・21例と小規模比較試験である。これを検証するための前向き試験や大規模研究は存在しない。さらに、DLIとTKIの併用の効果、DLI前のTKIや化学療法(CT)、放射線治療(RT)の有用性を検討した報告はなく、推奨度は示さない。CML-CP再発かつDLI無効でTKIが奏功した症例報告がある³⁹⁾。AP再発4例を含むCML11例がDLI+TKI(イマチニブ)で治療され、中央値1722日(683-2545日)を経て全例が無病生存中との報告⁴⁰⁾がある。第2世代TKI使用がDLIに及ぼす影響は不明である。

Ⅲ. CQ3. 同種造血細胞移植後急性白血病再発にDLIと再造血細胞移植のどちらが有用か？

《推 奨》

同種移植後急性白血病再発に、DLIと再移植のどちらが有用かは不明である(2C)。

再発前移植片対宿主病(GVHD)既往の有無は、DLIと再移植の選択に影響しない(2C)。

《解 説》

複数の大規模後方視的研究結果^{9-11, 41, 42)}から、細胞治療(DLIまたは再移植)は、AML・MDS・ALL再発の生存率延長に寄与すると考えられる。ただし、再発に対する救援療法として、DLIと再移植のどちらが有用かに関するエビデンスは不足している。欧州血液骨髄移植学会(EBMT)(2次性AML[sAML]/MDS再発698例¹⁰⁾、AML再発399例⁹⁾、緩和的前処置移植後AML再発263例⁴¹⁾、ALL再発465例¹¹⁾、国際造血細胞移植データ登録機構(CIBMTR)(AML再発267例⁴²⁾、フランス多施設研究グループ(MDS再発147例⁴³⁾)が、移植後再発の治療・予後を後方視的に解析したところ、生存率・予後因子に関して、DLIと再移植間で明らかな差異はなかった。日本造血細胞移植学会(JSHCT)のAMLに対するDLI143例の解析⁴⁴⁾において、DLI後の再移植は、生存率を改善しなかった。他方、G-CSFで動員・採取したリンパ球を輸注する大量DLI^{45, 46)}では、造血幹細胞も相当量輸注される。特に化学療法を併用する場合、再移植との区別が問題となる。一般に、G-CSF動員・採取DLI後免疫抑制療法を行えば、再移植に分類される。北京大学の予防的(pro)、または先制攻撃的(pre)DLI(後述)は、G-CSFで動員・採取した幹細胞を含む大量リンパ球を輸注したのち、シクロスボリンや短期メトトレキサートによるGVHD予防が行われており⁴⁷⁻⁵⁰⁾、厳密には再移植と考えられる。

再発時にGVHDの既往があれば、DLI後重症GVHDの発症が懸念される。ただし、再移植後も同じである。sAML/MDS再発698例を解析したEBMTの報告¹⁰⁾によると、DLI 213例中25例(12%)・42例(23%)で、再発前にII-IV aGVHD・cGVHDの既往があった。一方、再移植においては、110例中16例(15%)・17例(27%)で再発前にII-IV aGVHD・cGVHDの既往がみられた。II-IV aGVHDとcGVHDの再発前既往率に関して、DLIと再移植間で有意差はなかった。cGVHDの再発前既往は、再移植後生存率に関する独立した予後不良因子(ハザード比[HR]4.4、95%信頼区間[CI]2.2-8.9)であった。一方、DLIにおいて、GVHDの再発前既往は有意な予後因子ではなかった。DLI・再移植後の2年全生存率(2y-OS)は28%・17%であった(統計学的比較未記載)。MDS再発147例を解析したフランスの多施設研究報告⁴³⁾でも同様に、DLI 42例中17例(41%)・4例(10%)において、再発前にaGVHD・cGVHDの既往がみられた。一方、再移植においては、20例中10例(50%)・4例(20%)にaGVHD・cGVHDの再発前既往がみられた。II-IV aGVHDとcGVHDの再発前既往率に関して、DLIと再移植間で有意差はなかった。DLI・再移植後の2y-OSは、31%・34%と、有意差はなかった。ALL再発465例を解析したEBMTの研究報告¹¹⁾において、cGVHDの再発前既往は、DLI 108例中17%、再移植93例中19%にみられた(統計学的比較未記載)。2y-OSは、DLI+化学療法(CT)26%、DLI単独18%、再移植26%と、有意差はなかった。以上から、再発前GVHD既往の有無は、DLIか再移植かを選ぶ根拠とはならず、「再発前GVHD既往を有する場合の細胞治療は、DLIではなく再移植を選択する」ことは、推奨しない。ただし、再発時にステロイド治療を要するGVHDを有する場合にDLIを行う(すなわち、事後の免疫抑制療法を行わない)のは、臨床的には考えにくい。一方、GVHDは再移植の予後不良因子¹⁰⁾であることから、ステロイド治療を要するGVHDを有する場合に、再移植がDLIより有用とも言えない。ステロイド治療を要するGVHDを有する再発への最適治療は不明であり、推奨度は示さない。DLIより再移植の方が治療関連毒性は強いと予想される。再発時いわゆる“unfit”症例に細胞治療を行う場合、再移植よりDLIが望ましいと思われる。ただし、エビデンスは著しく不足しており、推奨度は示さない。

IV. CQ4. AML/MDS血液再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推奨》

AML/MDS再発がCRを得た場合、またはCR(すなわちMRD)で再発した場合、DLIを提案する(2C)。それ以外のAML/MDS再発に対するDLIの効果は不明である(2D)。

DLI前CR未達成なら、CRを目指し、化学療法や放射線治療、脱メチル化薬など前治療を提案する(2D)。ただし、本邦ではAMLに対する脱メチル化阻害薬は保険適用外である(2018年9月現在)。

AML/MDS血液再発におけるDLIは、初回T細胞量 $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $0.5-5 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー以外)で開始する。治療反応やGVHDがなければ、1-2か月毎、3倍増量して繰り返す(2D)。

《解説》

1)成績

AML/MDS血液再発に対するDLI後の長期生存率は7%-40%、DLI関連死亡率(TRM)は25%-33%、II-IV aGVHD・cGVHD発症率は10%-40%、20%-50%であった(表2)^{9, 10, 13, 14, 33, 41-45, 51-53)}。機序は不明だが、CMLと同様に、AMLへのDLI後も汎血球減少がみられることがある(20%以下)⁵⁴⁾。

2) 予後因子

EBMTの報告(MDS/sAML 213例¹⁰⁾、AML 281例⁵¹⁾によると、移植から再発までの期間が6か月以上、患者年齢が低いこと、患者が男性であること(女性が予後良好との報告もある⁹⁾)、DLI時CRであることが、AML/MDS再発へのDLIにおける予後良好因子であった(表11)。複数の研究報告^{10, 33, 44, 45, 51)}がこれを支持する。その他、移植から再発までの期間が12か月以上¹⁰⁾、予後良好染色体異常⁹⁾、分子再発^{31, 52)}、再発時骨髓芽球35%未満⁹⁾・13%未満⁵²⁾も、予後良好因子と報告されている。JSHCTの報告⁴⁴⁾によると、AML血液再発へのDLI 143例において、1y-OS 29%、DLI時CRが予後良好因子であった。DLI時CRはわずか11例で、1y-OS、2y-OSは共に100%であったが、それ以外は20%・10%であった。なお、DLI前治療の有無、種類(化学療法、放射線治療、アザシジン[AZA])が、DLI後の転帰に及ぼす影響を規定する、精度の高いエビデンスはない。

3) 髄外再発

AML/MDS再発の場合、DLI後骨髄寛解が得られても、中枢神経や睾丸、卵巣など、いわゆる“sanctuary sites”に髄外再発を来しやすい。原因は不明だが、GVLに関与するリンパ球がsanctuary sitesに遊走しにくく、残存する白血病細胞が免疫学的排除機構を逃れる⁵⁵⁾、t(8;21)AMLで神経細胞への接着因子CD56を発現する⁵⁶⁾などが推測されている。cGVHD発症は、再発率低下に関連する⁵⁷⁾が、孤発性髄外再発の予測因子との報告^{58, 59)}もある。首尾良くGVL効果が得られても、髄外にGVL効果が及ばない可能性が示唆される。孤発性髄外再発に、化学療法や放射線治療後DLIを繰り返し行い、寛解が得られたとの複数の症例報告がある⁶⁰⁻⁶²⁾。AML/MDS再発の6例に、大量シタラピンのうち、G-CSFで動員した大量DLIを行い、2例で骨髄寛解が得られた⁴⁶⁾。しかし、いずれも骨髄寛解のまま骨再発を来した(1例はcGVHDが先行)。同様に、韓国の報告⁴⁵⁾によると、AML再発16例に大量DLI後10例がCRとなったが、5例が再発し、いずれも単独髄外再発(骨と軟膜1例、軟膜2例、皮膚2例)であった。全例でcGVHDがみられ、髄外再発との関連が示唆された。また、3例は、DLI前、初回同種造血細胞移植後に髄外再発の既往があった。EBMTのAML再発171例に対するDLIの報告⁹⁾でも、15%にDLI後の髄外再発がみられた。DLI 4年を経ても、2例が中枢神経・睾丸再発で死亡した²¹⁾。以上から、DLI後抗がん薬の髄注など髄外再発予防対策が望まれる。ただし、十分なエビデンスが得られず、推奨度は示さない。

4) 初回輸注T細胞量

CMLと異なり、AML/MDSにおけるDLIで、輸注細胞数のEDRがBDRより有用と示すエビデンスは不足している。ただし、CMLにおける報告^{24, 25)}(EDRは、BDRと同等のGVL効果が期待でき、GVHDを含む治療関連毒性が少ない)を根拠に、AML/MDSに対するDLIの研究報告の多くでEDRが用いられている^{12, 22, 23, 29, 30, 33, 51, 63)}。ロンドン大学の報告²⁷⁾によると、アレムツズマブ(ヒト化抗CD52モノクローナル抗体)を含む緩和的前処置移植後のDLI 33例(適合同胞ドナー[MSD] 23例、非血縁ドナー[URD] 10例)において、初回T細胞量 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ で開始され、GVHD、GVL効果がなければ、3か月毎3倍を目安にEDRが行われた。初回DLI後GVL効果はみられず、GVHDは、MSD 23例中0例(0%)、URD 10例中6例(60%: I-II度aGVHD 3例、IV度aGVHD 2例、限局型cGVHD 1例)にみられた。一方、フレッドハッチンソンがん研究所(FHCR)の報告⁵⁴⁾によると、AML 71例を含む225例(適合血縁ドナー 171例、URD 41例)にDLIが行われ、初回T細胞量 $100 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を輸注しても、 $10-100 \times 10^6/\text{kg}$ 群、 $<10 \times 10^6/\text{kg}$ に比べ、GVHDが増えるだけでGVL効果誘導能は向上せず、生存率は低下した(3y-OS 32% vs. 45% vs. 47%: EDRの有無は記載無し)。以上から、初回輸注T細胞量は、適合血縁ドナーで $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ が妥当と考えられる。その後GVHD、GVL効果(DLI後の芽球減少)、MCの改善などがなければ、1-2か月毎T細胞量を3倍程度に増やしながらDLIを繰り返し行うことは妥当と考えられる。適合血縁ドナー以外をドナー(代替ドナー)とするDLIにおいて、安全で効果的な初回輸注T細胞量は不明である。CMLに準じて減量し、 $0.5-5 \times 10^6/\text{kg}$ 程度が目安になると思われる。その後いつまで経過観察を続けるべきか、あるいは再移植を考慮すべき

かに関しては、著しくエビデンスが不足しているため、推奨度は示さない。

5) DLI 前治療

AML/MDS再発は、co-stimulatory (共刺激) 分子や接着分子の発現がCMLより少ない^{64, 65)} などから、CMLに比べ、GVL効果が得られにくい。進行も早く、化学療法や放射線治療、AZAといった脱メチル化薬(HMA)など、DLI前治療を要することが多い⁶⁶⁾。これらの治療がDLIの成功率を高めることを明確に示すエビデンスはない。ただし、DLI時CRはDLIの予後良好因子であり^{9, 44, 51)}、DLI前CRを目指すことは妥当と考えられる。AML/MDS再発100例に対するCT + DLI(41例)・CT単独(32例)・HMA + DLI(9例)・HMA単独(18例)の後方視的比較試験⁶⁷⁾において、CR率59%・16%・22%・0%、生存期間中央値9.8か月・2.1か月・4.2か月・3.9か月と、CT + DLIが最も優れていた。AML/MDS再発に対するAZA + DLIの有用性を支持する複数の報告がある^{52, 68-71)}。ドイツの骨髄系腫瘍再発72例(AML 65例、MDS 5例、その他2例)の報告⁷¹⁾によると、AZA治療における予後良好因子は、AZA前末梢血芽球<1%で、生存期間中央値は33週 vs. 15週(末梢血芽球≥1%)であった。ドイツ共同移植研究グループの報告⁵²⁾によると、骨髄系腫瘍再発154例(AML 124例、MDS 28例、MPN 2例)にAZA中央値4コース(4-14)後、中央値2回(1-7回)、総輸注T細胞量中央値31(0.3-303) × 10⁶/kgのDLIが行われた。CR率は、治療的DLI(tDLI)で21%、先制攻撃的DLI(preDLI)で68%、2y-OSはそれぞれ25%、62%であった。aGVHD・cGVHDが全体の35%・27%にみられた。予後良好因子は、分子再発、MDS、再発時骨髄中芽球割合13%未満であった。なお、AML/MDS再発において、AZA単独で長期生存が得られる可能性は否定的である。以上から、DLI時CRを目指し、CTや放射線治療(RT)、HMAなどの前治療を行うことは妥当と考えられる。ただし、前治療として何が最適かについては、十分なエビデンスがない。

V. CQ5. ALL 血液再発における DLI はどのように行うべきか？

《推奨》

ALL血液再発へのDLIの効果は限定的である(2D)。AMLと比べ、ALLでは大量のTリンパ球輸注が有用である可能性はあるが、エビデンスは限定的であり、DLI方法に関する推奨度は示さない。

《解説》

ALL血液再発へのDLIの治療成績は総じて不良である(表3)^{11, 13, 72, 73)}。一旦CRが得られても多くが再発する。再移植も同様である¹¹⁾。ALL再発465例を解析したEBMTの研究報告¹¹⁾において、2y-OSは、保存的治療単独4%、化学療法(CT)単独9%、DLI + CT 26%、DLI単独18%、再移植26%と、細胞治療(DLI、再移植)で改善の傾向がみられた(統計学的有意差に達せず)。安全かつ効果的に永続的なGVL効果を誘導できるDLIの方法、輸注T細胞量に関するエビデンスは不足している。少数例の報告³¹⁾から、ALL血液再発がCRを得た場合、またはCR(すなわちMRD)で再発した場合、DLI後長期生存が得られる可能性が高まると思われるが、エビデンスは不足しており、推奨度は示さない。北米の多施設研究結果⁷²⁾によると、ALL再発44例に、初回輸注T細胞量1 × 10⁸/kg(適合血縁ドナー)、1 × 10⁷/kg(URD)の比較的大量のDLIが1-2回(中央値1回)行われ、2y-OS 13%、II-IV度aGVHD 47%、cGVHD 25%、TRM 14%であった。GVHD関連死亡は、4例(9%)にとどまった。国内で、CT後、G-CSF動員・採取された1-2 × 10⁸/kgのT細胞を5週間隔で輸注する大量DLIが試みられ、6例中2例で長期CRが得られた(表7)⁴⁶⁾。ALL再発へのDLIの方法として、大量のT細胞輸注が有用である可能性はあるが、エビデンスは限定的であり、推奨度は示さない。予防的(pro)DLI(後述)を除くと、ALL血液再発がDLI単独で長期無病再発できる可能性は約10%と予想される。キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法や免疫チェックポイント阻害薬・bcl-2阻害薬など⁷⁴⁻⁷⁶⁾、臨床試験への参加も

考慮すべきと思われる。

Ph陽性ALLについて、TKIとDLIの併用に関する報告⁷⁷⁻⁷⁹⁾はあるが、症例数は少なく、推奨度は示さない。

VI. CQ6. 急性白血病MRD再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推奨》

急性白血病MRD再発に、先制攻撃的(pre)DLIを提案する(2D)。

急性白血病再発に対するpreDLIは、初回T細胞量 $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $0.5-5 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー以外)で開始する。治療反応やGVHDがなければ、1-2か月毎、3倍増量して繰り返す(2D)。

《解説》

血液学的再発に対するDLIは治療的DLI(tDLI=狭義のDLI)、MCやMRDに対するDLIは先制攻撃的DLI(preDLI)、再発・MRDの徴候なく行うDLIは予防的DLI(proDLI)と呼ばれる。北京大学⁴⁷⁾は、同種造血細胞移植後30日の時点でGVHDや感染症・臓器障害無く、CRを維持している100例(高リスクAML 59例、高リスクALL 41例；MRD陽性66例、MRD陰性34例；適合血縁ドナー 36例、URD 2例、Haplo 62例；患者年齢中央値32歳、6-60歳)に、CT + preDLI、またはproDLIを単独で行った(表8)。G-CSF動員・採取されたT細胞を用い、総輸注T細胞輸注量は中央値 $37(18-66) \times 10^6/\text{kg}$ 、1-4回のDLIが実施された。3y-OS 51%、3y-DFS 50%、3y-TRM 18%、II-IV度aGVHD 29%、cGVHD 66%であった。ただし、DLI後シクロスポリンで免疫抑制を行っていることから、狭義には再移植と定義されることに注意する。同じグループが、同様の方法で移植後AML/MDS/ALL MRD陽性の80例にpreDLIを行い、DLI前化学療法の追加が、DLI(狭義には再移植)の有効性と安全性に有意な影響を及ぼさないと示した⁴⁸⁾。この「北京大学法」は、高リスク急性白血病に対する同種移植後治療として考慮されると思われるが、重症GVHD発症率が50%を超えることには、留意すべきである。

フランスのパオリカルメット研究所病院は、高リスクAML 22例に適合血縁ドナーから $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ のproDLIを行い、2y-OS 76%、2y-TRM 0%と良好な成績を示した⁸⁰⁾。ドイツからも同様の報告がある(表3)⁸¹⁾。重要な知見だが、精度の高いエビデンスとは言えず、proDLIに関する推奨度は示さない。

AML、MDS、ALLにおいて、移植後MRDは、DLIの予後良好因子と報告されている(表11)^{31,52)}。ドイツの多施設研究において、骨髄系腫瘍MRD再発18例・血液再発135例に、AZA治療(中央値4コース、1-14コース)後preDLI・tDLIが行われ、2y-OS 62%・25%と差がみられた(表2)⁵²⁾。全体のaGVHD・cGVHD発症率は35%・27%にとどまった(preDLI・tDLI間の差異は記載無し)。AML/MDS再発へのpreDLIにおいて、前治療の必要性、方法に関して、AZAは重要な選択肢である。しかし、前治療をしないpreDLIと比較し、AZA使用中に血液進展を来す恐れがある。十分なエビデンスが得られていないため、推奨度は示さない。ライデン大学は、ALL 14例(高リスク11例を含む)に同種造血細胞移植から中央値185日(108-659日)後輸注T細胞量 $1.5(0.05-3.0) \times 10^6/\text{kg}$ の予防的DLIを1回行い、5y-OS 78%(46%-92%)、5y-TRM 15%(22%-39%)、5y-RR 7%(0.4%-29%)の優れた成績を示した(表3)⁸²⁾。エビデンスは不足しているが、結果^{52,82)}の重要性を評価し、移植後MRDがみられた場合、DLI(preDLI)の実施を提案する。preDLIにおける初回輸注T細胞量、タイミングは不明だが、tDLIに準じて行うことは妥当と考えられる。

Ⅶ. CQ7. 悪性リンパ腫 (ML) 再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推 奨》

ML再発におけるDLIは、初回T細胞量 $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $0.5-5 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー以外)で開始する。治療反応やGVHDがなければ、1-3か月毎(緩徐に進行する場合)、1-2か月毎(急激に進行する場合)、3倍増量して繰り返す(2D)。

どのようなML再発にDLIの効果が期待できるかに関しては、エビデンスは不足している。ただし、DLI前CR未達成の場合、CRを目指し、化学療法や放射線治療など前治療を行うことは妥当である(2D)。

《解 説》

ML再発に対するDLIの有用性を関するまとまった報告は少ない(表4)^{14, 31, 34, 63, 83, 84})。長期無病生存率59%-83%、II-IV aGVHD・cGVHD発症率0%-31%・0%-31%と比較的良好である。エビデンスは不足しているが、これら結果の重要性を評価し、ML再発へのDLI実施を提案する。初回輸注T細胞量、タイミングは不明だが、疾患の性質から、緩徐に進行する場合はCML-CPの、急速に思考する場合はCML-AP/BPへのDLIに準じて行うことは妥当と考えられる。FLなどのlow gradeリンパ腫は、DLBCLなどのhigh gradeリンパ腫よりDLIの効果が得られやすいと考えられるが、エビデンスは不足しており、推奨度上区別は設けない。成人T細胞性白血病リンパ腫(ATLL)再発に関するJSHCTの報告⁸⁵⁾によると、non-DLI群、DLI群の1y-OSは20%、33%とDLIの方が良好であった。ただし、DLIは、ATLL再発後生存の独立した予後良好因子との結果は得られなかった。なお、ATLL再発後の生存に関する多変量解析では、女性であること、移植後から再発までの期間が6か月以上であること、再発時の皮膚病変が、独立した予後良好因子であった。

Ⅷ. CQ8. 多発性骨髄腫 (MM) 再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推 奨》

MM再発に対するDLIは、初回T細胞量 $1-10 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $0.5-5 \times 10^6/\text{kg}$ (適合血縁ドナー以外)で開始し、治療反応やGVHDがなければ、1-3か月毎(緩徐に進行する場合)、1-2か月毎(急激に進行する場合)、3倍増量して繰り返す(2D)。

どのようなMM再発にDLIの効果が期待できるかに関しては、エビデンスは不足している。ただし、DLI前CR未達成なら、CRを目指し、化学療法(新規骨髄腫薬を含む)や放射線治療などの前治療を行うことは妥当である(2D)。

《解 説》

MM再発に対するDLIの有用性を検討したまとまった報告は少ない(表5)^{14, 22, 23, 35})。長期無病生存率40%-81%、TRM0%-11%、II-IV aGVHD・cGVHD発症率20%-60%・20%-50%と、比較的良好である。輸注T細胞量、dose-escalationの意義を支持する精度の高いエビデンスはない。エビデンスは不足しているが、これら結果の重要性を評価し、MM血液再発へのDLI実施を提案する。初回輸注T細胞量、タイミングは不明だが、疾患の性質から、MLへのDLIに準じて行うことは妥当と考えられる。ただし、どのようなMMにDLIの効果が期待できるかに関しては、エビデ

スは不足しており、推奨度は示さない。なお、ドイツのグループは、MM 61例に初回輸注T細胞量中央値1(0.3-8.3) × 10⁶/kgのproDLIを中央値で2回(1-5)EDRで行い、8年無進行生存率(8-PFS)43%、8y-OS 67%、TRM 0%、II-IV aGVHD 33%、cGVHD 22%と良好な成績を得た(表5)³⁵⁾。新規薬剤の上乗せ効果は明らかかではなく、DLI単独の効果が示唆された。MMに対するproDLIの有用性を示しているが、単施設・単アームの報告にとどまり、推奨度は示さない。一方、新規薬剤とDLIの併用による上乗せ効果も示唆されているが、少数例の報告^{86, 87)}にとどまるため、推奨度は示さない。

IX. CQ9. HLA半合致移植後再発におけるDLIはどのように行うべきか？

《推奨》

PTCY法によるHLA半合致移植後血液・MRD再発に、tDLI・preDLIを提案する(2D)。PTCY法によるHLA半合致移植後再発に対するtDLI・preDLIは、初回T細胞量1-10 × 10⁵/kgで開始し、治療反応やGVHDがなければ、1-3か月毎、3倍増量して繰り返す(2D)。DLI前CR未達成なら、CRを目指し、化学療法や放射線治療、AZAなどの前治療を行う(2D)。

《解説》

移植後GVHD予防にシクロホスファミドを用いるPTCY法(post-transplant cyclophosphamide)は、HLA半合致移植を中心に、最近国内外で広く行われている⁸⁸⁻⁹⁰⁾。PTCY HLA半合致移植後再発に対するDLIの有用性について、複数の報告がある(表9)³⁰⁻³²⁾。Bacigalupoらは、PTCY HLA半合致移植後再発の血液がん42例(MRD再発のAML 15例・ALL 5例、血液再発のAML 7例・ALL 4例・MM 1例、Hodgkinリンパ腫[HL] 10例)に、初回輸注T細胞量0.1-10(原則として、1 or 10) × 10⁴/kgでDLIを開始し、GVHDが無い限り、1/2 log(約3)倍または10倍のdose-escalationを行った。1例あたり中央値2回(1-6回)のDLIが行われた。MRD再発例の2y-OS 43%、血液再発の1y-OS 19%、HLの2y-OS 80%であった。CR率はそれぞれ45%、33%、40%であった。以上から、PTCY HLA半合致移植においても、DLI時腫瘍量が予後に影響すると示唆された。II-IV度aGVHD発症率14%、cGVHD発症率0%であった。ジョンスホプキンス大学は、PTCY HLA半合致移植後再発(血液再発35例、MRD再発4例)・MC(1例)の40例(AML 16例、ML 11例、MM 4例、ALL 3例、CML 1例、その他5例)に、初回輸注T細胞量中央値1.0(0.1-50) × 10⁶/kgでDLIを開始し、GVHDが無い限り、dose-escalationが行われた³²⁾。1例あたり中央値1回(1-4回)のDLI(28例は化学療法か放射線治療による前治療)が行われ、CR率は30%、II-IV度aGVHD 20%、cGVHD 8%であった。初回輸注T細胞量1.0 × 10⁶/kg未満の5例に、GVL効果がみられなかった。混合キメラの1例は、DLIに反応せず、血液再発を来した。また、GoldsmithらはPTCY HLA半合致移植後再発(血液再発12例、髄外再発7例、キメリズム低下2例)の21例(AML 14例、ML 1例、MDS 2例、ALL 2例、CML 2例)に、初回輸注T細胞量として1 × 10⁶/kg以上のDLIを13例に、1 × 10⁶/kg未満のDLIを8例に行い、18例では1回投与のみ、残りの3例でdose-escalationをして複数回投与を行った³⁰⁾。16例は化学療法による前治療が行われ、血液再発または髄外再発の6例(33%)でCRが、キメリズム低下の1例で完全キメラの回復が認められた。GVHDについてはI度aGVHDが2例、II度aGVHDが1例、III度aGVHDが2例、cGVHDが1例に認められ、DLI前のGVHD既往がDLI後GVHD発症のリスクであった。これらイタリア・米国からの報告³⁰⁻³²⁾を重視し、初回輸注T細胞量1-10 × 10⁵/kg、1-3か月毎、3倍ずつ漸増を提案する。MRDは予後良好因子であり、MRDにおけるpreDLIの実施、DLI時CRを目指したCTやRT、AZAによる前治療は、妥当と判断した。抗胸腺グロブリン(ATG)を用いたHLA半合致移

植後白血病再発に対するDLIについては、主に中国からまとまった報告がある^{91,92)}。同種造血細胞移植後再発の50例(AML 29例、ALL 21例)に、化学療法後、G-CSFで動員して採取した初回輸注T細胞量中央値44(11-207) × 10⁶/kgのDLIが行われ、CR率64%、5y-DFS20%と良好であった。II-IV度aGVHD発症率34%、cGVHD発症率18%にとどまった。ただし、DLI後シクロスポリンと短期メトトレキサートが使用されていることから、定義上これらは再移植に相当するかもしれない。PTCY法以外のHLA半合致移植後のDLIをどのように行うかに関して、エビデンスは著しく不足しており、推奨度は示さない。

HLA半合致移植後の再発では、白血病細胞が非合致側HLAを欠失して片親性2倍体となり、同種免疫学的効果か逃避する“HLA loss”がみられる恐れがある⁹³⁻⁹⁵⁾。特に、晩期再発や髄外再発は、HLA lossの高リスクと報告されている^{96,97)}。Haplo-PTCY移植後HLA lossを伴う再発の3例にDLIが行われたが、いずれも無効であった⁹⁴⁾。エビデンスは不足し、推奨度は示さないが、HLA半合致移植後再発にHLA lossを伴う場合、DLIはGVL効果を誘導しない可能性が高いと考えられる。

X. CQ10. 臍帯血DLIはどのように行うべきか？(保険適応外)

《推 奨》

臨床研究以外で臍帯血DLIは行わない(1C)。

《解 説》

DLIは原則として骨髄移植または末梢血幹細胞移植後に行われる。臍帯血DLI(非血縁臍帯血を培養したリンパ球の輸注)も報告^{98,99)}されている。ただし、ガイドライン作成時点で研究段階にとどまるため、臨床研究以外で行うことは推奨されない。

XI. CQ11. DLIで用いるリンパ球は、凍結後解凍して用いてよいか？

《推 奨》

DLIで用いるリンパ球は、凍結後解凍して用いてよい(1D)。

《解 説》

「凍結」対「非凍結」DLIの有用性比較に関しては、AML/MDS 32例を含む40例対23例の後方視的比較試験結果が報告され¹⁰⁰⁾、有効性・毒性ともに有意な差は無かった。凍結・解凍処理がDLIの有用性に悪影響を及ぼすことを積極的に支持する報告はない。

XII. CQ12. G-CSF 動員・採取されたリンパ球をDLIに用いてよいか？

《推 奨》

G-CSF動員・採取されたリンパ球をDLIに用いることは医学的に妥当である(1D)。

《解 説》

末梢血幹細胞採取と同様に、G-CSF動員を行えば、大量のT細胞と幹細胞が採取できる。同種造血細胞移植後血液再発に対し、化学療法に続きG-CSF動員DLIを行えば、大量T細胞輸注と同時に、造血幹細胞の補完になり、化学療法+DLI後の感染症死亡リスクを軽減することができる^{45,46)}。また、G-CSFはTh1からTh2へのシフトを促すと予想され¹⁰¹⁾、GVL誘導やGVHD予防を利する可能性がある。ただし、G-CSF動員DLI 15例と非動員DLI 52例の後方視的比較試験¹⁰²⁾において、GVL効果、MC改善効果、GVHD発症率に、有意な差は無かった。とは言え、DLIにG-CSF動員・採取されたリンパ球を用いるべきではないことを示す精度の高いエビデンスや合理的理由はない。

XIII. CQ13. 移植後MCにおけるDLIはどのように行うべきか？

《推 奨》

移植後MCに対するDLIは、初回T細胞量 $1 \times 10^6/\text{kg}$ で開始し、MCの改善やGVHDの発症がなければ、4-12週毎、3倍ずつ増量して繰り返す(2D)。

《解 説》

血液がんに対するT細胞除去造血細胞移植後のMCは完全ドナーキメラリズム(FDC)より生存率が優れているとの報告¹⁰³⁾はあるが、移植後MCは再発や生着不全を来しやすい¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾ため、FDCの誘導が望まれる。MCの改善に、免疫抑制療法の漸減・中止とDLIのどちらが安全で効果的かを明確に示すエビデンスは存在しない。ロンドン大学病院は、血液がんへのアテムツヅマブによる*in vivo* T細胞除去前処置移植後のMCに、初回輸注T細胞量 $1 \times 10^6/\text{kg}$ で開始し、GVHDの発症とMCの改善がない限り、3か月毎に輸注T細胞量を3倍するEDRを開発した^{27,84,109)}。HLへの移植後MC 22例に対するDLIにおいて、86%がFDCを達成し、5年再発率は5%にとどまった⁸⁴⁾。多彩な血液がんへの移植後MC 27例にこのEDRが行われ、全例でFDCが得られ、TRM 0%、II-IV度aGVHD 26%、cGVHD 26%と優れた成績が得られた(表6)。英国キングスカレッジ病院の報告³³⁾によると、AML/MDSに対するアテムツヅマブによる*in vivo* T細胞除去緩和的前処置移植後のMC 62例に初回輸注T細胞量 $0.5(0.1-5.0) \times 10^6/\text{kg}$ でpreDLIが行われ、効果に乏しければ、6-8週間隔のEDR($0.5 \rightarrow 1 \rightarrow 5 \rightarrow 10 \rightarrow 50 \rightarrow 100 \times 10^6/\text{kg}$)でpreDLIが繰り返された。これにより56%がFDCとなり、2y-DFS 65%、2y-OS 80%と優れていた。これらの報告を最重視し、推奨を示した。

非腫瘍性疾患に対する移植後MCにおけるDLIの有用性を検討した報告は少ない。JSHCTの後方視的解析⁵⁾によると、非悪性疾患(NMD) 36例に、初回輸注T細胞量中央値 $3.6(0.5-176) \times 10^6/\text{kg}$ のDLIが、中央値2回(1-4回)行われた。DLI間隔中央値は21日(1-430日)であった。75%でFDCが得られ、10-OS 83%、II-IV aGVHD 38%であった。初回輸注T細胞量 $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ のDLI有効率は90%で、 $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ のDLI有効率43%より有意に高かった。全血・骨髄または末梢血キメラリズム解析でドナーキメラ割合が30%未満のMCに関して、DLIの有効率は39%(7例/18例)にとどまり、再移植の有効率85%(11例/13例)より低い傾向がみられた。DLIは、適合血縁ドナー 22例中17例(77%)、URD 14例10中(71%)に奏功し、有意差はなかった。北米の後方視的解析¹²⁾によると、NMD 27例に、初回輸注T細胞量中央値 $1.0(0.02-20) \times 10^6/\text{kg}$ のDLIが、中央値2回(1-12回)行われた。DLI間隔中央値は21日(6-237日)であった。II-IV aGVHD 38%、cGVHD 11%と低頻度であった。7/8 HLA適合URDからのT細胞 $2 \times 10^7/\text{kg}$ DLI後の1例に、重症GVHDがみられた。全血・末梢血キメラリズム解析でFDCは27例中7例(27%)にみられ、7例は全てURDであった(7例/23例=30%)。MSD 4例にドナーキメラリズムの改善がなかったことは、特筆すべきかもしれない。再生不良性貧血(AA)への移植後MCの2例に、 $2.5 \times 10^4/\text{kg}$ の少量T細胞輸注を繰り返し行い、GVHDなく

FDCを得たとのドイツからの報告がある¹¹⁰⁾が、NMD-MCへのDLI 36例¹²⁾・27例⁵⁾の報告を重要視し、推奨度に関して血液がん・NMDで区別しないこととした。

マサチューセッツ総合病院は、進行血液がん42例を対象に、ATG+シクロフォスファミドを含む骨髄非破壊的前処置後HLA適合血縁者間骨髄移植を行った¹¹¹⁾。GVHDや早期再発が無かった16例を対象に、移植5週後にDLIが行われた(初回T細胞量 $1 \times 10^7/\text{kg}$)。初回DLI時末梢血T細胞キメリズム40%以上(40%-95%)の12例中11例(92%)は、100日までにFDCが得られた。しかし、残り4例はいずれも初回DLI時末梢血T細胞キメリズムが20%未満にとどまり、全例が生着不全に終わった。

北米では、2 Gy±フルダラビンの骨髄非破壊的前処置移植446例中53例にDLI(T細胞量中央値 $1 \times 10^7/\text{kg}$)が行われた¹¹²⁾。53例中16例では、FDC達成を目的にDLIが行われた(DLI時期不明)。DLI後ドナーキメリズムが改善したのは、DLI時末梢血T細胞キメリズム50%未満の10例中3例(30%)、DLI時末梢血T細胞キメリズム50%以上の6例中3例(50%)にとどまった。DLI時末梢血T細胞キメリズム20%以下の4例は、いずれも生着不全に終わった。これら2報告^{111, 112)}から、移植5週後の末梢血T細胞キメリズムが20%に達しなければ、DLIでFDCを得るのは難しい可能性がある。ただし、いずれも少数例の報告であり、推奨度は示さない。

XV. CQ14. DLI後のGVHDはどのように治療すべきか？

《推奨》

DLI後のGVHDは、通常の移植後GVHDと同様の治療を提案する(2D)。

《解説》

tDLI・preDLI/proDLI後aGVHD発症率は約30%(10%-50%)・約40%(10%-50%)と報告されている。cGVHDは全体で約40%(20%-60%)と報告されている。イギリスの多施設研究結果¹¹³⁾によると、AML/MDS 38例、CLL/NHL 12例、CML 7例、ALL 2例を含む68例に、初回輸注T細胞量 $0.5-1.0 \times 10^6/\text{kg}$ でDLIが開始され、原則としてGVHDが無い限りdose-escalation(DE)によりDLIが繰り返された。aGVHD発症率は32%(2-4度26%)であった。発症部位は皮膚が多く(82%)、肝と消化管はともに41%であった。cGVHD発症率は38%で、皮膚と口腔内が好発部位であった。DLI後GVHD発症率は71%であった。ほとんどが最初にステロイド治療を受け、反応率は約60%、DLI後55か月時点での原病死亡率34%、DLI関連死亡率は22%、GVHDを主因とする死亡は6%であった。これは、通常の移植後GVHDに対するステロイド反応性や転帰と遜色ないと考えられる。G-CSF動員DLI後のaGVHD・cGVHD発症率は、約40%・40-50%と比較的高い^{45-47, 50, 92, 114)}。そのため、このようなDLI後にシクロスポリンやメトトレキサートを用いた免疫抑制が行われている。しかし、このようなDLIは狭義には再移植と考えられる。以上から、エビデンスは限られるが、DLI後のGVHDを通常の同種造血細胞移植後のGVHDと同様に治療を行うことは、妥当と考えられる。

XV. CQ15. EBV-PTLDにおけるDLIはどのように行うべきか？

《推奨》

EBV-PTLDがリツキシマブ(RTX)不応の場合、DLIの実施を提案する(2D)。

EBV-PTLD発症前にII度以上aGVHDかcGVHDの既往がある場合、DLIを行わないことを提案する(2D)。

EBV-PTLDにおけるDLIは、初回T細胞量 $5-10 \times 10^5/\text{kg}$ (適合血縁ドナー)、 $1-5 \times 10^5/\text{kg}$ (適合

血縁ドナー以外)で開始する(2D)。

《解説》

EBV-PTLDは、リツキシマブ(RTX)の単独療法(週1回、効果が得られるまで4回繰り返す)により、70%上で改善が期待できる¹¹⁵⁾。GVHDのリスクが低ければ、RTXに免疫抑制療法の漸減・中止を併用してもよい¹¹⁶⁾。RTXの繰り返しがCD20の発現抑制を誘発する恐れがあり、RTX 4コース後十分な効果が得られなければ、DLIの適応が考慮される。RTX不応9例を含むPTLD 30例に対する単回DLIの報告(輸注T細胞量中央値 $0.5(0.1-1) \times 10^6/\text{kg}$)¹¹⁷⁾において、CR率73%、TRM 33%、長期生存率33%であった。適合血縁ドナーでは $1 \times 10^6/\text{kg}$ ⁷⁾、それ以外では、 $1-5 \times 10^5/\text{kg}$ ^{117, 118)}が輸注され、良好な成績が示された。推奨度作成において、これを最重視した。なお、II度以上aGVHDかcGVHDの既往がある場合、DLI後致命的なGVHDが生じる恐れがあり⁷⁾、DLIは行わない方がよい。その場合、臨床試験、あるいは保険診療として認められれば、EBV特異的細胞傷害性T細胞療法(EBV-CTL)の適応が考慮される。EBV-PTLDに対するDLIにおいて、dose-escalationや前治療の有用性や、DLI間隔を規定する高いエビデンスはないため、これらに関する推奨度は示さない。

表1. DLIの治療成績：CML

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
19	328	Mol (75), Cytog (98), Hematol (102), AP (22), BP (21)	URD (206), URD (122)	preDLI/tDLI	NR	NR	10 (0.1-400)	1 (NR)	NR	69% @ 5y	11%	22%/25%	No aGVHD after DLI, Mol > Cytog > AP/BP rel
26	344	CML (298)	MRD (238), URD (60)	tDLI	N	NR	NR	1 (NR)	NR	NR	NR	NR/NR	
25	48	CP-Cytog (16), CP-Hematol (23), AP (9)	MRD (28), URD (20)	tDLI	N	NR	MRD: 10 URD: 1	NR	Y	NR	NR	NR/NR	DE
13	27	CP (16), AP (4), BP (7)	MRD (27)	tDLI	N	CT (4)	MNC: 300 (10-910)	1 (1-1)	N	CP: 82% @ 2y AP/PB: 16% 2y	NR	NR	
14	56	CP (38), AP (12), BP (6)	MRD (50), URD (6)	tDLI	N	CT (1)	NR	3 (1-4)	NR	CP: 85% @ 3y AP/BP: 50% @ 3y (n=5)	NR	NR/NR	cGVHD before DLI, CP, relapse < 2y after SCT

表2. DLIの治療成績：AML/MDS

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
10	213	MDS (58), sAML (213)	MRD (135), URD (78)	tDLI	NR	N	10 (3-1870)	NR	NR	28 % @ 3y	NR	26 %/52 %	Relapse > 6/12 m after SCT, younger age, male
51	281	AML	MRD (149), URD (129)	tDLI	NR	CT/HMA (171)	NR	1 (1-11)	Y (185)	25 % @ 2y	NR	8 %/23 %	Relapse > 6 m after SCT, CR @ DLI
80	22	AML	MRD (9), URD (9), Haplo (4)	proDLI	N	N	NR (0.1-10)	1 (1-3)	Y	76 % @ 2y	0 % @ 2y	NR/27 %	
43	42	MDS	NR	tDLI	NR	NR	NR	NR	NR	31 % @ 2y	NR	NR/NR	
52	154	AML (124), MDS (28), MPN (2)	RD (121), URD (31), Haplo (1), Haplo+CB (1)	tDLI (135), preDLI (18)	NR	AZA, median 4 course (4-14)	NR	2 (1-7)	NR	tDLI: 25 % @ 2y preDLI: 62 % @ 2y	NR	NR/27 %	Mol relapse, MDS, bone marrow blasts <13 % @ relapse
42	267	AML	MRD (162), URD (102)	tDLI	NR	CT (216)	NR	NR	NR	33 % @ 1y	NR	NR/NR	
44	143	AML	MRD (99), URD (44)	tDLI	N	CT (55)	NR	1 (1-5)	NR	7 % @ 5y	NR	8 %/NR	Relapse > 6 m after SCT, CR @ DLI
53	44	AML	MRD (30), URD (14)	tDLI	NR	CT (10)	5.0 (1.0-100)	1 (1-5)	N	36 % @ 2y	33 %	30 %/NR	
33	51	AML (24), MDS (27)	MRD (23), URD (28)	tDLI	NR	CT (35)	1.0 (0.5-10)	2 (1-8)	Y	40 % @ 2y	NR	6 %/18 %	
33	62	AML (34), MDS (28)	MRD (28), URD (34)	MC	NR	N	0.5 (0.1-5.0)	2 (1-7)	Y	80 % @ 2y FDC: 56 %	NR	6 %/24 %	Rel > 6 m after SCT
41	48	AML	MRD (31), URD (17)	tDLI	NR	CT (48)	NR	NR	NR	13 % @ 2y	NR	NR/NR	
41	40	AML	MRD (26), URD (14)	tDLI	NR	N	NR	NR	NR	25 % @ 2y	NR	NR/NR	

9	171	AML	MRD (128), URD (43)	tDLI	Y (55)	CT (124)	NR	1 (NR)	Y (28)	21 % @ 2y	NR	35 %/46 %	Bone marrow blasts < 35 % @ rel, female, favorable cytogenetic risk, CR @ DLI
45	16	AML	MRD (15), URD (1)	tDLI	Y	CT (16)	460 (160- 830)	1 (1-1)	N	31 % @ 2y	25 % @ 2y	84 %/89 %	
13	32	AML	MRD (32)	tDLI	N	NR	MNC: 230 (1- 740)	1 (1-1)	N	7 % @ 2y	NR	NR/NR	
13	11	MDS	MRD (11)	tDLI	N	NR	MNC: 390 (0.1- 410)	1 (1-1)	N	33 % @ 2y	NR	NR/NR	
14	46	AML (46)	MRD (44), URD (2)	tDLI	NR	NR	NR	3 (1-13)	NR	18 % @ 3y	NR	NR/NR	
14	6	MDS (6)	MRD (6)	tDLI	NR	NR	NR	2 (1-4)	NR	34 % @ 2y	NR	NR/NR	

表3. DLIの治療成績：ALL

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre- DLI Tx	Initial T cell dose (× 10 ⁶ /kg), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/ cGVHD	Favorable factor
82	25	ALL (14)	MRD (6), URD (8)	proDLI	N	N	1.5 (0.05- 3.0)	1 (1-1)	N	78 % @ 5y	15 % @ 5y	36 %/17 %	
11	108	ALL (108)	MRD (69), URD (39)	tDLI	NR	CT (90)	NR	NR	NR	5 % @ 1y	NR	NR/NR	
81	26	ALL (26)	MRD (18), URD (8)	proDLI	Y (8)	N	MRD: 10 URD: 5	2 (1-4)	Y	70 % @ 3y	11 % @ 3y	20 %/62 %	
13	30	ALL (30)	MRD (30)	tDLI	N	NR	MNC: 210 (1- 1130)	1 (1-1)	N	5 % @ 2y	NR/ NR	NR/NR	
72	44	ALL (44)	MRD (34), URD (10)	tDLI	Y (16)	CT (28)	MRD: 100 (NR) URD: 10 (NR)	1 (1-2)	NR	13 % @ 2y	14 %	47 %/25 %	
14	15	ALL (15)	MRD (13), URD (2)	tDLI	NR	CT (4)	NR	2 (1-4)	NR	18 % @ 2y	NR	NR/NR	

表4. DLIの治療成績：ML

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
³¹	10	HL (10)	PTCY-haplo (10)	tDLI	N	CT (10)	0.01 or 0.1	2 (1-6)	Y	80 % @ 2y	NR	10 %/0 %	
⁸³	6	HL (6)	PTCY-haplo (6)	tDLI	NR	CT (6)	0.001	4 (1-5)	Y	83 % @ 1y	NR	0 %/0 %	
⁸⁴	22	HL (22)	MRD (18), URD (4)	MC	N	N	1 (1-1)	2 (1-5)	Y	NR FDC: 86 %	NR	NR/NR	
⁸⁴	24	HL (24)	NR	tDLI	N	CT (10)	MRD: (10-100) URD: (1-10)	2 (NR)	Y	59 % @ 4y	NR	NR/NR	
³⁴	13	FL (13)	NR	tDLI	NR	RTX (6), RT (1)	1 (1-1)	1 (NR)	Y	NR	NR	31 %/NR	
⁶³	28	LG-NHL (23)	MRD (24), URD (4)	tDLI	N	CT (2), RTX (5), RT (2)	1 (1-1)	2 (1-5)	Y	88 % @ 5y	NR	15 %/31 %	
¹⁴	6	ML (6)	MRD (5), URD (1)	tDLI	N	CT (1)	NR	2.5 (1-5)	NR	0 % @ 1y	NR	NR/NR	

表5. DLIの治療成績：MM

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
³⁵	61	MM (61)	MRD (26), URD (35)	proDLI	Y (38)	N	1 (0.3-8.3)	2 (1-5)	Y	81 % @ 5y 67 % @ 8y	0 %	33 %/21 %	
²²	63	MM (63)	MRD (46), URD (17)	tDLI	NR	NR	< 10 (NR)	1 (1-4)	Y	48 % @ 3y	11 %	22 %/43 %	
²³	54	MM (54)	MRD (54)	tDLI	NR	CT (40)	10 (NR)	1 (1-7)	Y	44 % @ 5y	6 %	57 %/47 %	II-IV aGVHD, cGVHD
¹⁴	5	MM (5)	MRD (5)	tDLI	N	CT (2)	NR	2 (1-3)	NR	40 % @ 2y	NR	NR/NR	

表6. DLIの治療成績：MC

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6$ /kg), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
⁵	36	NMD	MRD(22), URD (14)	MC	N	N	3.6 (0.5-176)	2(1-14)	NR	83 % @ 10y FDC: 75 %	NR	38 %/NR	
¹²	27	NMD	MSD (4), URD (23)	MC	NR	N	1.0 (0.02-20)	2(1-12)	Y	NR FDC: 26 %	NR	26 %/11 %	
¹⁰⁹	27	Myeloid (19), Lymphoid (8)	MRD(18), URD (9)	MC	NR	N	1.0 (NR)	2 (1-5)	Y	100 %, FDC: 100 %	0 %	26 %/26 %	
¹¹⁰	2	NMD	MRD (1), MUD (1)	MC	N	N	0.025	2, 5	N	100 %, FDC (2)	0 %	0 %/0 %	
¹¹¹	16	ML (13), CLL (2), MM (1)	MRD (16)	MC	N	N	10	1 (1-2)	N	44% @ 3y FDC: 69%	33 %	31%/NR	
¹¹²	16	AML (3), CML (4), CLL (1), MDS (2), AML/MDS (2), MM (3), ML (1)	URD	MC	N	N	10 (10-150)	1 (1-3)	Y	FDC: 38%	NR	NR/NR	

表7. DLIの治療成績：複数疾患

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6$ /kg), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
²⁰	414	AML (184), MDS (69), ALL (57), CML (36), ML (38), ATLL (18), MM (12)	URD	tDLI (349), preDLI (65)	N	CT (n = 266)	10 (0.3-170)	1 (1-5)	NR	tDLI: 53 % @ 100d preDLI: 94 % @ 100d	tDLI: 16 % @ 100d preDLI: 0 % @ 100d	22 %/NR	Mol/ Cytog rel, GVHD after DLI, CML
²⁹	86	AML (31), MDS (8), ALL (4), ML (24), CLL (7), MM (6), MF (4), CML (1), PLL (1)	MRD (54), URD (33)	tDLI/ preDLI (50), MC (29), IB (7)	N	CT (67)	NR (1-10)	NR	Y	tDLI/ preDLI: 28 % @ 5y MC/IB: 83 % @ 5y FDC: 93 %	NR	NR/NR	

100	63	AML/ MDS (32), ML (9), ALL (13), MM (2), CLL (2), CML (4), MPAL (1)	MRD (20), URD (11)	tDLI	NR	NR	NR	NR	NR	0.4y @ median OS	NR	NR/NR	
54	225	CML (56), AML (71), MDS (22), ALL (21), MM (23), ML (21), CLL (8), MF (2), MPN (1)	MRD (171), URD (41)	tDLI	Y (32)	CT/RT (144)	GrA: ≤ 10 (84) GrB: >10- <100 (58) GrC: ≥ 100 (66)	NR	NR	GrA: 47 % @ 3y GrB: 45 % @ 3y GrC: 32 % @ 3y	NR	NR/NR	
46	12	AML (5), MDS (1), ALL (6)	MRD	tDLI	Y	CT (12)	220 (100- 420)	2 (1-3)	NR	29 % @ 2y	43 % @ 2y	33 %/25 %	
28	58	CML (30), AML (26), ALL (10), Other (5)	URD	tDLI	NR	NR	100 (0.1- 3180)	NR	NR	NR	NR	37 %/41 %	
13	100	CML (27), AML (32), ALL (30), MDS (11)	MRD (100)	tDLI	N	NR	NR	1 (1-1)	N	NR	NR	36 %/33 %	
14	140	CML (56), AML (46), ALL (15), MDS (6), ML (6), MM (5), Other (6)	MRD (128), URD (12)	tDLI	N	CT (20)	NR	3 (1- 12)	NR	NR	14 % @ 1y	46 %/61 %	aGVHD, cGVHD
15	135	CML (84), PV (1), AML (23), MDS (5), ALL (22)	MRD (135)	tDLI	NR	NR	NR	NR	NR	CML/PV: 67 % @ 2y AML/ MDS: median OS 248d ALL: median OS 132d	NR	NR/NR	

表8. DLIの治療成績：予防的 (pro) DLI/先制攻撃的 (pre) DLI ± 治療的 (t) DLI

Ref.	N.	Disease (n)	Donor	DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	No. of DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
47	100	AML (59), ALL (41)	MRD(36), URD (2), Haplo (62)	preDLI / proDLI	Y	CT (MRD)	37 (18-66)	NR (1-4)	N	51 % @ 3y	18 % @ 3y	29 %/66 %	
48	20	AML/MDS (11), ALL (9)	MRD (8), Haplo (12)	preDLI	Y	N	25 (11-49)	1 (1-1)	N	69 % @ 2y	10 % @ 2y	NR/70 %	
48	60	AML/MDS (33), ALL (27)	MRD(22), Haplo (38)	preDLI	Y	CT	38 (19-74)	1 (1-1)	N	78 % @ 2y	6 % @ 2y	NR/58 %	
49	50	AML (38), ALL (12)	MRD	proDLI	Y	N	69 (39-136)	1 (1-1)	N	36 % @ 3y	NR	17 %/38 %	
50	16	AML (7), ALL (8), CMLAP/BP (1)	MRD (8), URD (6), Haplo (2)	preDLI	NR	N	NR	2 (1-4)	N	94 % @ 1y	NR	31 %/NR	
50	11	AML (7), ALL (3), CML-AP/BP (1)	MRD (6), URD (5)	tDLI (11)	NR	CT (9)	NR	1 (104)	N	27 % @ 1y	NR	9 %/NR	

表9. DLIの治療成績：移植後シクロホスファミド (PTCY)

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6/\text{kg}$), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
30	21	AML (14), MDS (2), ALL (2), ML (1), CML (2)	PTCY-Haplo	tDLI (19), MC (2)	Y	CT (16)	1.0 (NR)	1 (1-5)	Y	29 % @ 120d	NR	15 %/5 %	
31	20	AL	PTCY-Haplo	preDLI	N	AZA (3)	0.01 or 0.1	2 (1-6)	Y	43 % @ 2y	NR	15 %/0 %	
31	12	AL	PTCY-Haplo	tDLI	N	CT (9), RT + CT (1)	0.01 or 0.1	2 (1-6)	Y	NR 19 % @ 1y	NR	17 %/0 %	
31	10	HL (10)	PTCY Haplo (10)	tDLI	N	CT (10)	0.01 or 0.1	2 (1-6)	Y	80 % @ 2y	NR	10 %/0 %	

32	40	AML (16)、ML (11)、MM (4)、ALL (3)、CML (1)、Other (5)	PTCY-haplo (40)	tDLI (35), preDLI (4), MC (1)	NR	CT/RT (28)	1.0 (0.1-50)	1 (1-4)	Y	NR	NR	20 %/8 %	
----	----	---	-----------------	-------------------------------	----	------------	--------------	---------	---	----	----	----------	--

表 10. DLIの治療成績：EBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD)

Ref.	n	Disease (n)	Donor	Aim of DLI	G-CSF priming	Pre-DLI Tx	Initial T cell dose ($\times 10^6$ /kg), median (range)	DLI, median (range)	DE	OS	TRM	II-IV aGVHD/cGVHD	Favorable factor
119	19	EBV-PTLD	MRD (16), URD (3)	tDLI	Y (19)	CT+RTX (7), RTX (12)	20	4	N	NR	NR	27 %/21 %	
117	30	EBV-PTLD	MRD (11), URD (19)	tDLI	NR	RTX (9, failure in all)	0.5 (0.1-2)	1 (1-1)	NR	36 % @ 5y	33 %	17 %/NR	
7	5	EBV-PTLD	MRD (5)	tDLI	N	N	1 (0.1-1)	2 (1-3)	N	60 % @ 1y	40 %	0 %/60 %	

表 11. DLIの予後良好因子

Ref.	Disease	Favorable prognostic factors
10, 33, 44, 45, 51	AML, AML/MDS, MDS/sAML	Rel > 6 m after SCT
10	MDS/sAML	Rel > 12 m after SCT
9	AML	Bone marrow blasts < 35 % @ rel
52	AML/MDS	Bone marrow blasts < 13 % @ rel
31, 52	AML/MDS, AML/ALL	Mol @ rel
52	AML/MDS	MDS > AML
9, 44, 51	AML	CR @ DLI
9	AML	Female
10	MDS/sAML	Male
9	AML	Favorable cytogenetic risk
10	MDS/sAML	Younger age
25	CML	Dose-escalation in DLI
19	CML	No aGVHD after DLI
14	CML	cGVHD before DLI
14	CML	Relapse < 2 y after SCT
14, 19	CML	Mol > Cytog > CP > AP/BP rel
23	MM	II-IV aGVHD after DLI
23	MM	cGVHD after DLI

参考文献

1. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48 (9) :1198–1204.
2. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48 (4) :529–536.
3. Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, et al. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica.* 2016;101 (5) :644–652.
4. Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, et al. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22 (10) :1836–1843.
5. Umeda K, Adachi S, Tanaka S, et al. Comparison of second transplantation and donor lymphocyte infusion for donor mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63 (12) :2221–2229.
6. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990;76 (12) :2462–2465.
7. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1994;330 (17) :1185–1191.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51 (6) :786–792.
9. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2007;25 (31) :4938–4945.
10. Schmid C, de Wreede LC, van Biezen A, et al. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2018;103 (2) :237–245.
11. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia.* 2012;26 (6) :1211–1217.
12. Haines HL, Bleesing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (2) :288–292.
13. Shiobara S, Nakao S, Ueda M, et al. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26 (7) :769–774.
14. Collins RH, Jr., Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1997;15 (2) :433–444.
15. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte

- transfusions in marrow grafted patients. *Blood*. 1995;86 (5) :2041–2050.
16. Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96 (8) :2712–2716.
 17. Porter DL, Collins RH, Jr., Shpilberg O, et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5 (4) :253–261.
 18. Bar BM, Schattenberg A, Mensink EJ, et al. Donor leukocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsed after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1993;11 (3) :513–519.
 19. Chalandon Y, Passweg JR, Schmid C, et al. Outcome of patients developing GVHD after DLI given to treat CML relapse: a study by the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45 (3) :558–564.
 20. Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, et al. Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Unrelated Allogeneic Bone Marrow Transplantation Facilitated by the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23 (6) :938–944.
 21. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008;112 (12) :4371–4383.
 22. van de Donk NW, Kroger N, Hegenbart U, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37 (12) :1135–1141.
 23. Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF, et al. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood*. 2004;103 (11) :4362–4364.
 24. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*. 1995;86 (4) :1261–1268.
 25. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;95 (1) :67–71.
 26. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood*. 2002;100 (2) :397–405.
 27. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood*. 2004;103 (4) :1548–1556.
 28. Porter DL, Collins RH, Jr., Hardy C, et al. Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with unrelated donor leukocyte infusions. *Blood*. 2000;95 (4) :1214–1221.
 29. Caldemeyer LE, Akard LP, Edwards JR, Tandra A, Wagenknecht DR, Dugan MJ. Donor Lymphocyte Infusions Used to Treat Mixed-Chimeric and High-Risk Patient Populations in the Relapsed and Nonrelapsed Settings after Allogeneic Transplantation for Hematologic Malignancies Are Associated with High Five-Year Survival if Persistent Full Donor Chimerism Is Obtained or Maintained. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23 (11) :1989–1997.
 30. Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, et al. Donor-lymphocyte infusion following haploidentical hematopoietic cell transplantation with peripheral blood stem cell grafts and PTCy. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52 (12) :1623–1628.
 31. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone*
-

- Marrow Transplant. 2015;50 (1) :56–61.
32. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20 (3) :314–318.
 33. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, et al. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19 (4) :562–568.
 34. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28 (23) :3695–3700.
 35. Groger M, Gagelmann N, Wolschke C, et al. Long-Term Results of Prophylactic Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Multiple Myeloma after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24 (7) :1399–1405.
 36. Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood.* 2004;103 (3) :767–776.
 37. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2002;100 (5) :1590–1595.
 38. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2006;91 (5) :663–666.
 39. Olavarria E, Craddock C, Dazzi F, et al. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99(10):3861–3862.
 40. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36 (11) :1009–1015.
 41. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2012;119 (6) :1599–1606.
 42. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (3) :454–459.
 43. Guieze R, Damaj G, Pereira B, et al. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22 (2) :240–247.
 44. Takami A, Yano S, Yokoyama H, et al. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20 (11) :1785–1790.
 45. Choi SJ, Lee JH, Lee JH, et al. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse. *Leukemia.* 2004;18 (11) :1789–1797.
 46. Takami A, Okumura H, Yamazaki H, et al. Prospective trial of high-dose chemotherapy followed by infusions of peripheral blood stem cells and dose-escalated donor lymphocytes for relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2005;82 (5) :449–455.
 47. Yan CH, Liu QF, Wu DP, et al. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by

- Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease-Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23 (8) :1311-1319.
48. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Comparison of outcomes after donor lymphocyte infusion with or without prior chemotherapy for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2017;96 (5) :829-838.
 49. Wang Y, Liu DH, Fan ZP, et al. Prevention of relapse using DLI can increase survival following HLA-identical transplantation in patients with advanced-stage acute leukemia: a multi-center study. *Clin Transplant.* 2012;26 (4) :635-643.
 50. Tan Y, Du K, Luo Y, et al. Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion.* 2014;54 (6) :1493-1500.
 51. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, et al. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol.* 2018.
 52. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (4) :653-660.
 53. Eefting M, von dem Borne PA, de Wreede LC, et al. Intentional donor lymphocyte-induced limited acute graft-versus-host disease is essential for long-term survival of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99 (4) :751-758.
 54. Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19 (6) :949-957.
 55. Sackstein R. A revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12 (1 Suppl 1) :2-8.
 56. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia.* 1994;8 (5) :823-826.
 57. Takami A, Ishiyama K, Asakura H, Shiobara S, Nakao S. Chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood and bone marrow stem cell transplants: a single center experience. *Haematologica.* 2002;87 (6) :664-666.
 58. Shem-Tov N, Saraceni F, Danylesko I, et al. Isolated Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23 (7) :1087-1094.
 59. Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20 (12) :2029-2033.
 60. Wada A, Kobayashi N, Asanuma S, et al. Repeated donor lymphocyte infusions overcome a myeloid sarcoma of the stomach resulting from a relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic cell transplantation in long-term survival of more than 10 years. *Int J Hematol.* 2011;93 (1) :118-122.
 61. Sanna M, Caocci G, Vacca A, Piras E, Orru F, La Nasa G. Daunorubicin, cytarabine, and cladribine regimen plus radiotherapy and donor lymphocyte infusion for extramedullary relapse of acute myeloid leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Hematol.*

- 2013;2013:258028.
62. Kottaridis PD, Ketley N, Peggs K, et al. An unusual case of intrapulmonary granulocytic sarcoma presenting as interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia and responding to donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24 (7) :807–809.
 63. Bloor AJ, Thomson K, Chowdhry N, et al. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14 (1) :50–58.
 64. Dermime S, Mavroudis D, Jiang YZ, Hensel N, Molldrem J, Barrett AJ. Immune escape from a graft-versus-leukemia effect may play a role in the relapse of myeloid leukemias following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19 (10) :989–999.
 65. Brouwer RE, Hoefnagel J, Borger van Der Burg B, et al. Expression of co-stimulatory and adhesion molecules and chemokine or apoptosis receptors on acute myeloid leukaemia: high CD40 and CD11a expression correlates with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2001;115 (2) :298–308.
 66. Levine JE, Braun T, Penza SL, et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2002;20 (2) :405–412.
 67. Motabi IH, Ghobadi A, Liu J, et al. Chemotherapy versus Hypomethylating Agents for the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22 (7) :1324–1329.
 68. Lubbert M, Bertz H, Wasch R, et al. Efficacy of a 3-day, low-dose treatment with 5-azacytidine followed by donor lymphocyte infusions in older patients with acute myeloid leukemia or chronic myelomonocytic leukemia relapsed after allografting. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45 (4) :627–632.
 69. Czibere A, Bruns I, Kroger N, et al. 5-Azacytidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45 (5) :872–876.
 70. Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49 (4) :567–571.
 71. Steinmann J, Bertz H, Wasch R, et al. 5-Azacytidine and DLI can induce long-term remissions in AML patients relapsed after allograft. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50 (5) :690–695.
 72. Collins RH, Jr., Goldstein S, Giralt S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26 (5) :511–516.
 73. Poon LM, Hamdi A, Saliba R, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19 (7) :1059–1064.
 74. Morita D, Nishio N, Saito S, et al. Enhanced Expression of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor in piggyBac Transposon-Engineered T Cells. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018;8:131–140.
 75. Akahori Y, Wang L, Yoneyama M, et al. Anti-tumor activity of CAR-T cells targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination. *Blood.* 2018.
 76. Scheffold A, Jebaraj BMC, Stilgenbauer S. Venetoclax: Targeting BCL2 in Hematological Cancers. *Recent Results Cancer Res.* 2018;212:215–242.
 77. Takami A, Shimadoi S, Sugimori C, et al. Successful treatment of minimal residual disease-positive Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with imatinib followed by reduced-intensity unrelated cord blood transplantation after allogeneic peripheral blood stem cell

- transplantation. *Int J Hematol.* 2006;84 (2) :170–173.
78. Tiribelli M, Sperotto A, Candoni A, Simeone E, Buttignol S, Fanin R. Nilotinib and donor lymphocyte infusion in the treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) relapsing after allogeneic stem cell transplantation and resistant to imatinib. *Leuk Res.* 2009;33 (1) :174–177.
 79. Yoshimitsu M, Fujiwara H, Ozaki A, et al. Case of a patient with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsed after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated successfully with imatinib and sequential donor lymphocyte infusions. *Int J Hematol.* 2008;88 (3) :331–335.
 80. Legrand F, Le Floch AC, Granata A, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for high-risk AML. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52 (4) :620–621.
 81. Lutz C, Massenkeil G, Nagy M, et al. A pilot study of prophylactic donor lymphocyte infusions to prevent relapse in adult acute lymphoblastic leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41 (9) :805–812.
 82. Eefting M, Halkes CJ, de Wreede LC, et al. Myeloablative T cell-depleted alloSCT with early sequential prophylactic donor lymphocyte infusion is an efficient and safe post-remission treatment for adult ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49 (2) :287–291.
 83. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49 (2) :190–194.
 84. Peggs KS, Kayani I, Edwards N, et al. Donor lymphocyte infusions modulate relapse risk in mixed chimeras and induce durable salvage in relapsed patients after T-cell-depleted allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29 (8) :971–978.
 85. Kato K, Uike N, Wake A, et al. The outcome and characteristics of patients with relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2018.
 86. Montefusco V, Spina F, Patriarca F, et al. Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19 (3) :424–428.
 87. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, et al. Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. *Exp Hematol.* 2012;40 (7) :521–527.
 88. Sugita J, Mizuha KK, Teshima T. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Journal of Hematopoietic Cell Transplantation.* 2015;4 (1) :9–22.
 89. 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.
 90. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (9) :1646–1652.
 91. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W. Donor lymphocyte infusion for the treatment of leukemia relapse after HLA-mismatched/haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2007;92 (3) :414–417.
 92. Yan CH, Wang JZ, Liu DH, et al. Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an

- analysis of prognostic factors. *Eur J Haematol.* 2013;91 (4) :304–314.
93. Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;361 (5) :478–488.
 94. McCurdy SR, Iglehart BS, Batista DA, et al. Loss of the mismatched human leukocyte antigen haplotype in two acute myelogenous leukemia relapses after haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Leukemia.* 2016;30 (10) :2102–2106.
 95. Grosso D, Johnson E, Colombe B, et al. Acquired uniparental disomy in chromosome 6p as a feature of relapse after T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using cyclophosphamide tolerization. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52 (4) :615–619.
 96. Crucitti L, Crocchiolo R, Toffalori C, et al. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2015;29 (5) :1143–1152.
 97. Stolzel F, Hackmann K, Kuithan F, et al. Clonal evolution including partial loss of human leukocyte antigen genes favoring extramedullary acute myeloid leukemia relapse after matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2012;93 (7) :744–749.
 98. Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, et al. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. *Blood.* 2011;117 (3) :1061–1070.
 99. Milward K, Issa F, Hester J, Figueroa-Tentori D, Madrigal A, Wood KJ. Multiple unit pooled umbilical cord blood is a viable source of therapeutic regulatory T cells. *Transplantation.* 2013;95 (1) :85–93.
 100. Hossain NM, Klumpp T, Ulicny J, et al. Donor Lymphocyte Infusion in Hematologic Malignancies—Good to be Fresh? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16 (2) :111–115.
 101. Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Huang XJ. Expression profiles of adhesion molecules on naive T cells in bone marrow grafts of healthy donors treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Transpl Immunol.* 2009;21 (4) :228–233.
 102. Abbi KK, Zhu J, Ehmann WC, et al. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48 (3) :357–362.
 103. Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, et al. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood.* 2000;96 (6) :2299–2303.
 104. Lee HC, Saliba RM, Rondon G, et al. Mixed T Lymphocyte Chimerism after Allogeneic Hematopoietic Transplantation Is Predictive for Relapse of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (11) :1948–1954.
 105. Huisman C, de Weger RA, de Vries L, Tilanus MG, Verdonck LF. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39 (5) :285–291.
 106. Zeiser R, Spyridonidis A, Wasch R, et al. Evaluation of immunomodulatory treatment based on conventional and lineage-specific chimerism analysis in patients with myeloid malignancies after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* 2005;19 (5) :814–821.
 107. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33 (8) :815–821.
 108. Mohty M, Avinens O, Faucher C, Viens P, Blaise D, Eliaou JF. Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2007;92 (7) :1004–1006.

109. Mohamedbhai SG, Edwards N, Morris EC, Mackinnon S, Thomson KJ, Peggs KS. Predominant or complete recipient T-cell chimerism following alemtuzumab-based allogeneic transplantation is reversed by donor lymphocytes and not associated with graft failure. *Br J Haematol.* 2012;156 (4) :516–522.
110. Hoelle W, Beck JF, Dueckers G, et al. Clinical relevance of serial quantitative analysis of hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation in children for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33 (2) :219–223.
111. Dey BR, McAfee S, Colby C, et al. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9 (5) :320–329.
112. Bethge WA, Hegenbart U, Stuart MJ, et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood.* 2004;103 (3) :790–795.
113. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50 (1) :62–67.
114. Yan CH, Xu LP, Liu DH, et al. Low-dose methotrexate may preserve a stronger antileukemic effect than that of cyclosporine after modified donor lymphocyte infusion in unmanipulated haploidentical HSCT. *Clin Transplant.* 2015;29 (7) :594–605.
115. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101 (7) :803–811.
116. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (6) :794–802.
117. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119 (11) :2644–2656.
118. De Pasquale MD, Mastronuzzi A, De Vito R, et al. Unmanipulated donor lymphocytes for EBV-related PTLN after T-cell depleted HLA-haploidentical transplantation. *Pediatrics.* 2012;129 (1) :e189–194.
119. Jiang X, Xu L, Zhang Y, et al. Rituximab-based treatments followed by adoptive cellular immunotherapy for biopsy-proven EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncoimmunology.* 2016;5 (5) :e1139274.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 ドナーリンパ球輸注部会

- * 高見 昭良 (愛知医科大学血液内科)
- 杉田 純一 (北海道大学血液内科)
- 矢野 真吾 (東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科)
- 梅田 雄嗣 (京都大学小児科)
- 近藤 忠一 (京都大学血液・腫瘍内科)

* 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 ドナーリンパ球輸注

発行日 令和元年5月27日

発行者 日本造血細胞移植学会