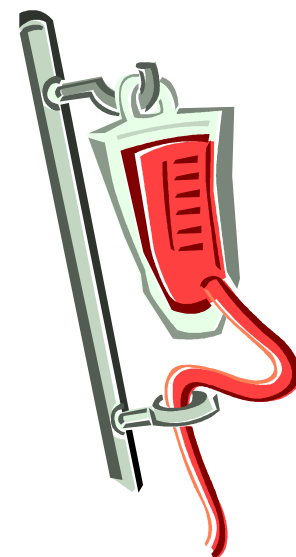


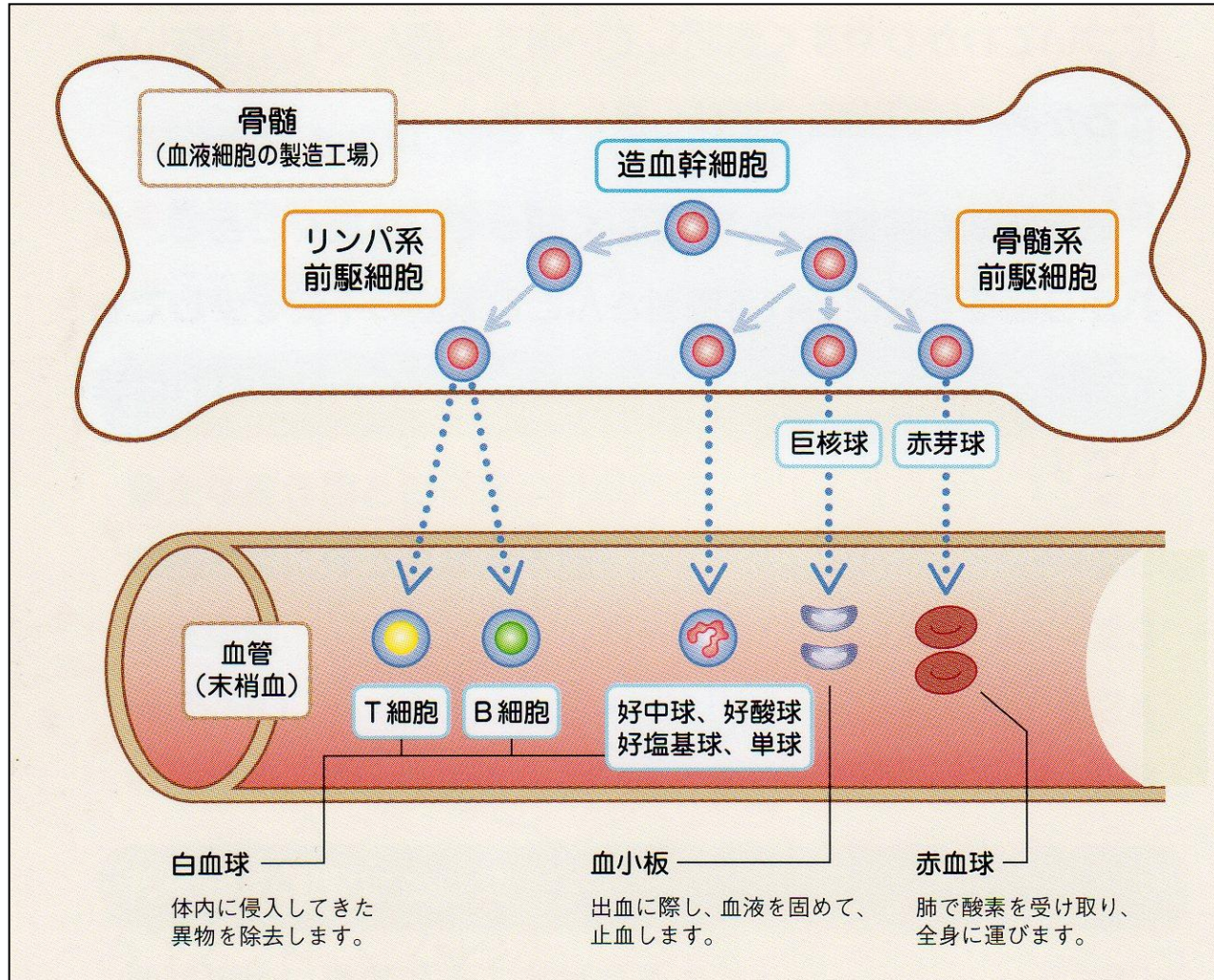
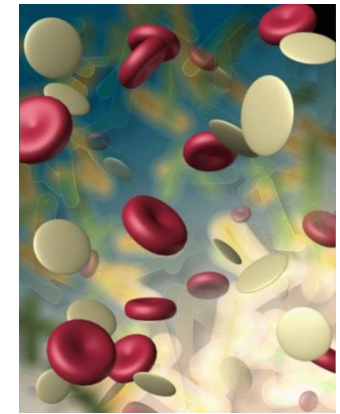
造血幹細胞移植について

近畿大学医学部附属病院

輸血・細胞治療センター

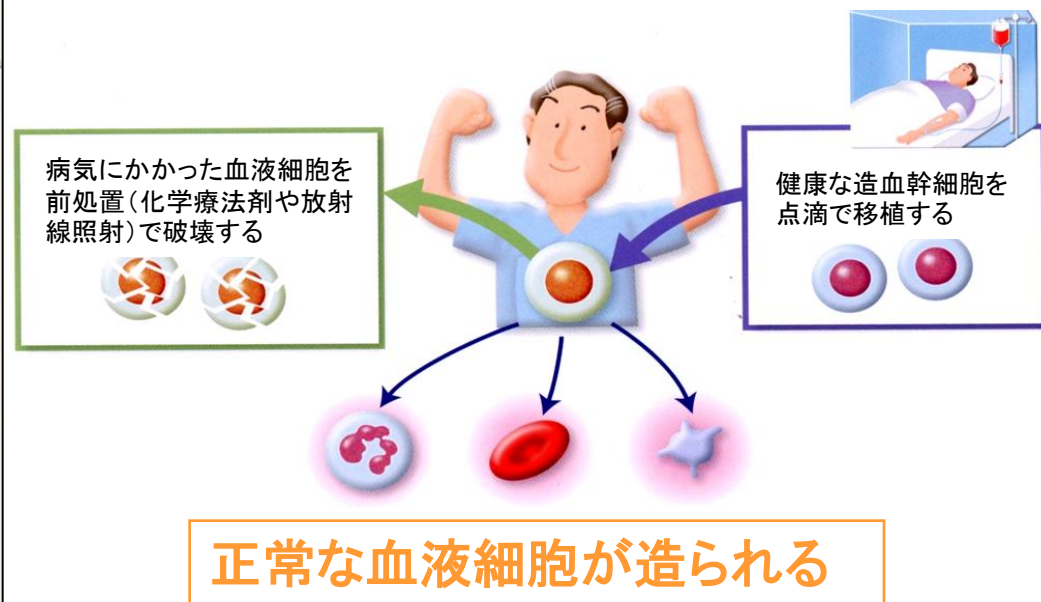
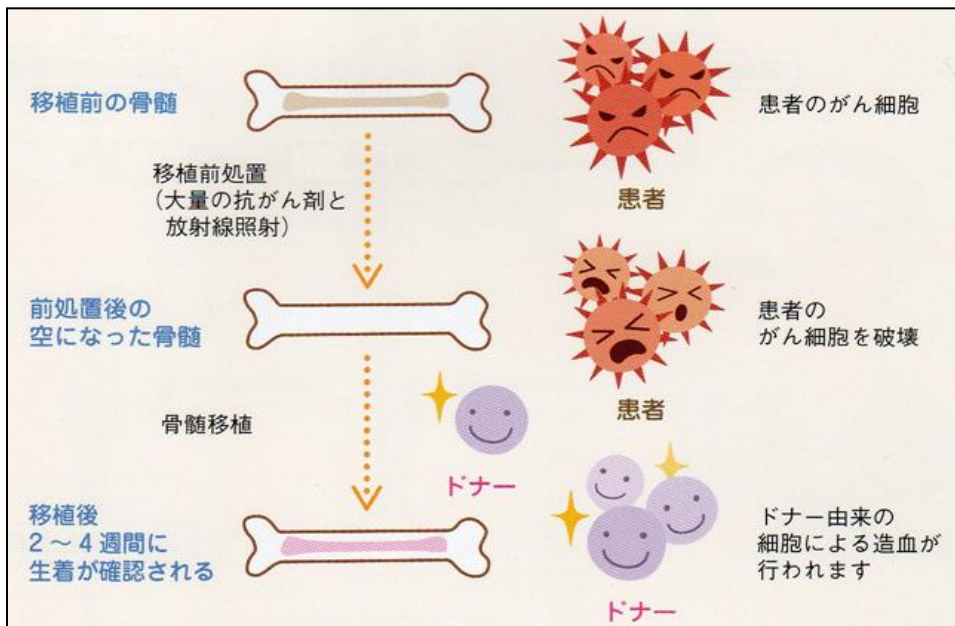


血液の源になる細胞 造血幹細胞ってなに？



血液のすべての成分(白血球、赤血球、血小板)は造血幹細胞から作られる

病気にかかった血液細胞を健康な細胞と取り替える治療法 造血幹細胞移植とは



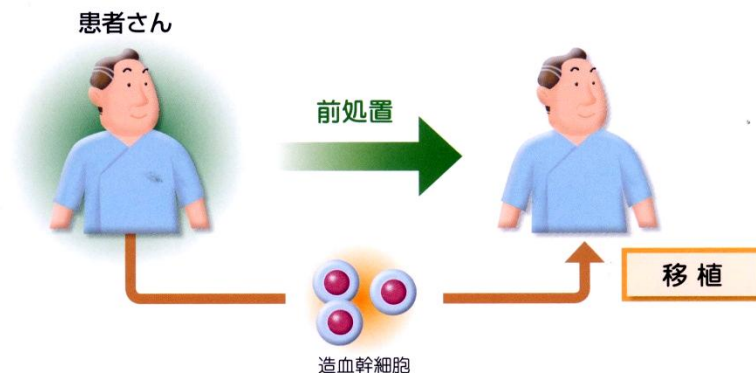
- 急性白血病や悪性リンパ腫などの血液がんは、化学療法(抗癌剤など)が効きやすい病気だが、化学療法だけで治癒する患者は一部にすぎない。
- また、治療効果を高めるために、より強い化学療法・放射線療法を行うと、骨髄抑制(血液を作る骨髄の働きが弱まる)のために、白血球や血小板などの数が減り、元の数に回復しなくなってしまう。
- そこで、強力な化学療法や放射線療法によってがん細胞をたたき、骨髄をからっぽにした後で、正常な造血幹細胞を移植することにより骨髄機能を回復させる治療法が造血幹細胞移植である。

自家移植と同種移植 造血幹細胞は誰からもらうか？

- 造血幹細胞移植とは、造血機能に異常をきたし正常な血液細胞をつくることができなくなった患者に、ドナーから提供された造血幹細胞（**同種移植**）、あるいはあらかじめ凍結保存しておいた自分自身の造血幹細胞（**自家移植**）を移植し、造血機能の正常化を図る治療法である。

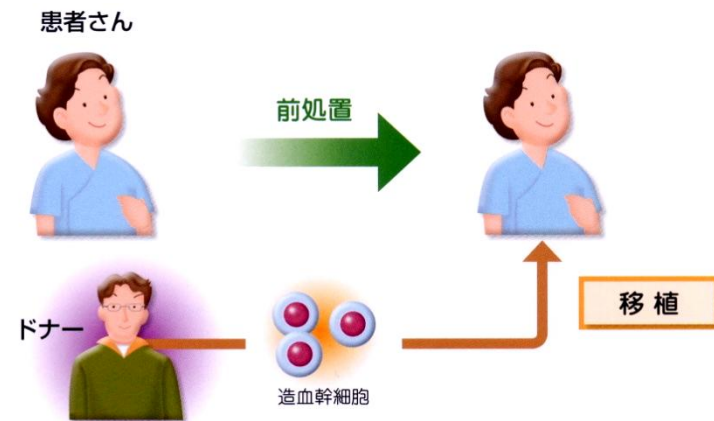
■ 自家移植

患者自身の造血幹細胞を事前に採取しておき、前処置後に移植する方法



■ 同種移植

ドナーの造血幹細胞を採取し、前処置後の患者に移植する方法



適応疾患と年齢

造血幹細胞移植の適応

- **白血病** などの腫瘍性疾患や **再生不良性貧血** が適応となる。
- 腫瘍性疾患の治療に用いる場合、移植によって正常な造血が期待できるため、通常では投与不可能な大量の抗癌剤を用いる。このため、腫瘍細胞の徹底的な排除ができる。

腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患
急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 慢性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫	再生不良性貧血 慢性肉芽腫症 Chediak-Higashi症候群 重症複合免疫不全症 毛細血管拡張性失調症

- 造血幹細胞移植は、大量化学療法や全身放射線照射などの **前処置** による副作用、移植後のGVHDなどの危険を伴うため、全ての患者が適応となるわけではない。
- 高齢者や臓器障害のある患者は前処置に耐えられないことが多く、またGVHDが重症化しやすいので適応外となる。
- また、化学療法にまったく反応しない腫瘍は移植を行っても再発が多く、適応となりにくい。
- **年齢(おおよその目安)**
 - ・自家移植……原則65歳以下で、他の治療では改善が期待できないときに適応となる
 - ・同種移植……原則 **55歳以下**
55～65歳の同種移植ではミニ移植が行われる

前処置→造血幹細胞の移植→生着・回復 移植の流れ

①病気にかけた血液細胞を破壊する

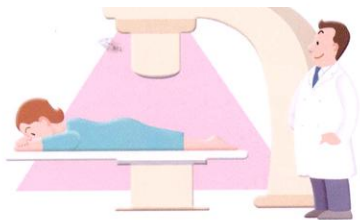
(前処置)

- 移植日の1週間ほど前から化学療法剤や放射線照射など強力な治療で、病気にかけた血液細胞を極限まで減らす。同時に正常な血液細胞も破壊される。
- また、前処置によってドナーの造血幹細胞が生着できるように患者の免疫能も抑制される。

化学療法



全身放射線照射(TBI)



造血幹細胞が減り、造血機能が低下する



血液細胞がほとんどなくなる

②造血幹細胞の移植

- 健康な造血幹細胞を点滴して移植する



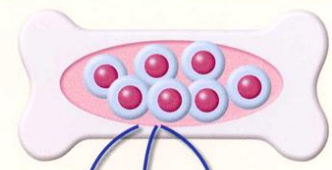
移植した造血幹細胞は血管の中を流れる

③造血幹細胞の生着と造血機能の回復

- 血管から骨髓に流れ着いた造血幹細胞は骨髓に生着し、移植後2~3週間で造血機能が回復する。

生着とは？

移植した造血幹細胞が機能を果たすこと



移植した造血幹細胞が血液細胞へと分化・成熟する

- 新たに造られた白血球は、前処置で減らしきれなかった病気の血液細胞と免疫力で戦う

移植の成否に関わる HLA

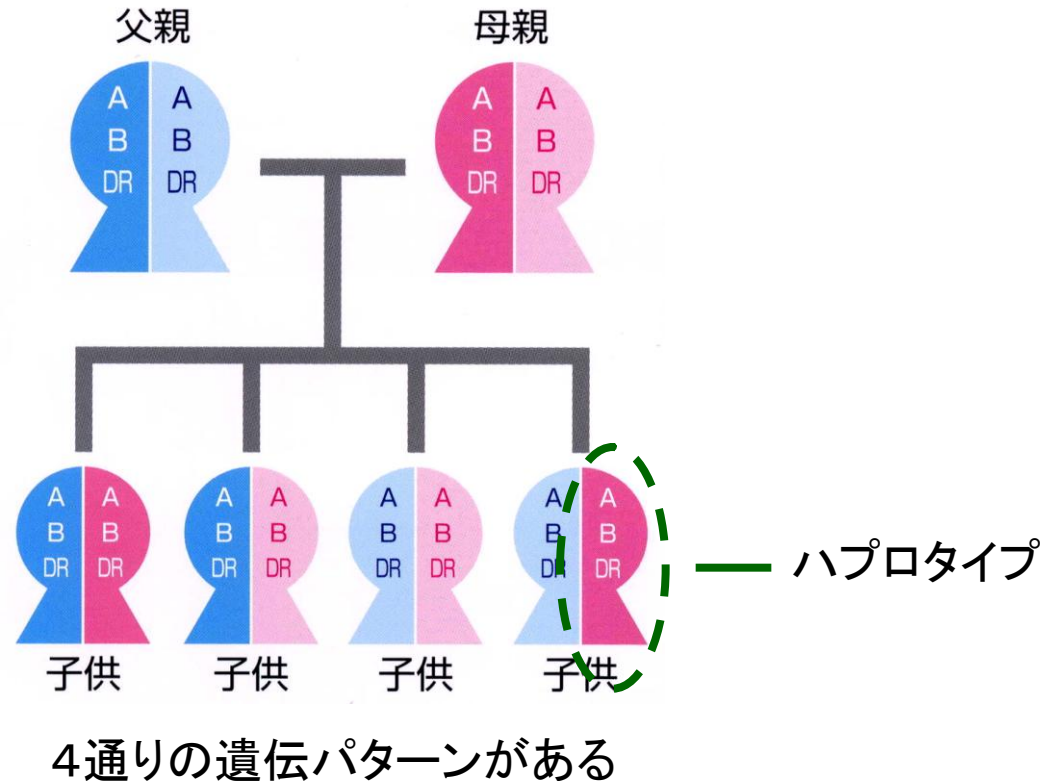
- 造血幹細胞移植において重要なのは **HLA-A、B、DR** で、父由来のものと母由来のものとの計6種類を検査し、これと一致するドナーを探す。(現在はHLA-Cも適合する8抗原一致のドナーが望ましい)
- HLAが一致する確率は同胞(兄弟)で25%である(一卵性双生児の場合は100%)。両親や親戚では1%以下、他人同士では数百~数万人に1人の確率で適合するといわれている。

■どのようにドナーを探すか？

患者の家族(特に兄弟)からHLAが適合するか否かを血液検査で調べる。

兄弟ドナーが見つからない場合は、骨髄バンク・臍帯血バンクを利用してドナーを探す。

- ◆ 血液型(赤血球のタイプ)が異なっても、HLA(白血球のタイプ)が適合していれば移植は可能である



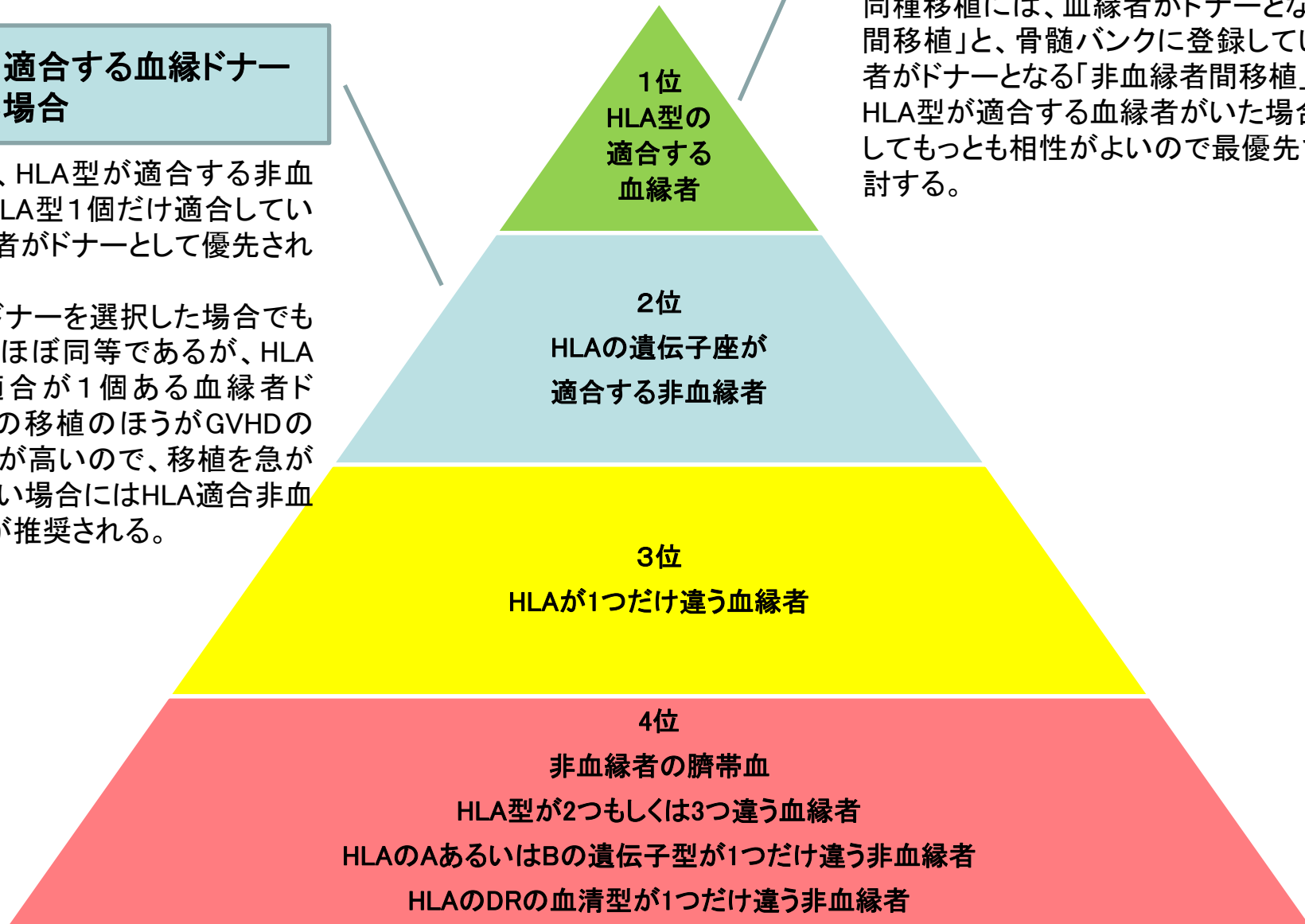
HLA型の適合度で決めるドナーはどう決めるのか？

HLA型の適合する血縁ドナーがない場合

この場合、HLA型が適合する非血縁者と、HLA型1個だけ適合していない血縁者がドナーとして優先される。どちらのドナーを選択した場合でも生存率はほぼ同等であるが、HLA型の不適合が1個ある血縁者ドナーからの移植のほうがGVHDの発症頻度が高いので、移植を急がなくてもよい場合にはHLA適合非血縁ドナーが推奨される。

HLA型の適合する血縁ドナーが最優先

同種移植には、血縁者がドナーとなる「血縁者間移植」と、骨髄バンクに登録している非血縁者がドナーとなる「非血縁者間移植」がある。HLA型が適合する血縁者がいた場合、ドナーとしてもっとも相性がよいので最優先で移植を検討する。



細胞の由来と採取部位による 造血幹細胞移植の種類

- 造血幹細胞移植は、細胞の由来で **自家移植**、**同種移植**、**同系移植** に分けられ、幹細胞の採取部位で **骨髄移植**、**末梢血幹細胞移植**、**臍帯血移植** に分けられる。
- 移植の種類を選択は原疾患によって異なる。例えば、悪性リンパ腫に対しては自家末梢血幹細胞移植が行われることが多い。

骨髄移植

古くから行われている
最も一般的な方法

ドナーの骨髄から造血幹細胞
を採取して移植する方法



末梢血幹細胞移植

骨髄から採取する方法の
代わりとして普及している

ドナーの末梢血から造血幹細胞
を採取して移植する方法



臍帯血移植

へその緒の血(さい帯血)を
有効活用する

赤ちゃんの出産後に、へその緒や胎盤に
含まれている造血幹細胞を採取して移植
する方法



骨髄・末梢血・臍帯血
同種造血幹細胞移植の種類

幹細胞源	ドナー	移植の種類
骨髄	一卵性双生児	同系骨髄移植 (syngeneic BMT)
	HLA一致血縁者	同種骨髄移植 (allo-BMT)
	HLA一致非血縁者	非血縁者間骨髄移植 (UD-BMT) 骨髄バンク
末梢血	HLA一致血縁者	同種末梢血幹細胞移植 (allo-PBSCT)
	HLA一致非血縁者	非血縁者末梢血幹細胞移植 骨髄バンク
臍帯血	非血縁者	臍帯血幹細胞移植(CBSCT) 臍帯血バンク

誰から移植するか？

自家移植と同種移植

- 造血幹細胞移植は、自己の造血幹細胞を移植する **自家移植** と、HLAの一致した他人の造血幹細胞を移植する **同種移植** に分けられる。

自家移植

完全寛解期の患者から造血幹細胞を採取し、凍結保存しておき、再輸注する方法

利 点

- ・拒絶・GVHDのリスクがない
- ・ドナーを探さなくてよい

欠 点

- ・自己の造血幹細胞に腫瘍細胞が混入している可能性があり、それによる再発の危険がある
- ・GVL効果・GVT効果がない

同種移植

HLAの一致するドナーに造血幹細胞を提供してもらい、患者に輸注する方法

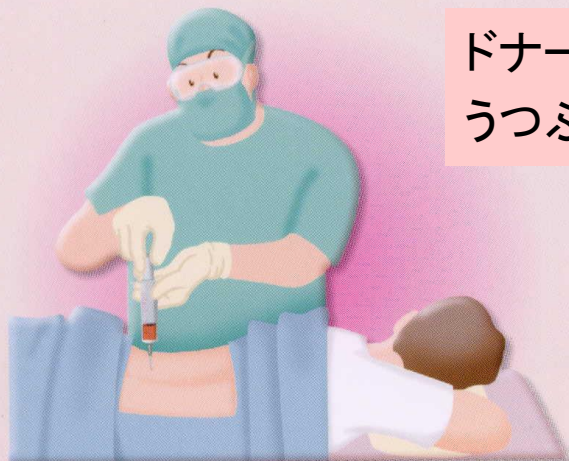
利 点

- ・GVL効果・GVT効果が期待できる

欠 点

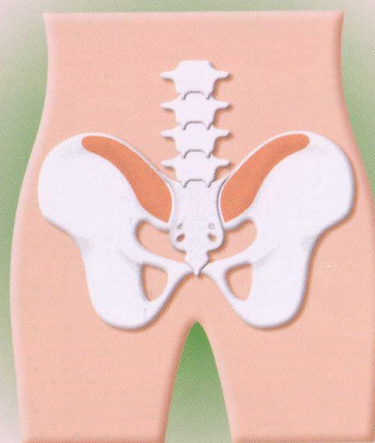
- ・GVHDのリスクがある
- ・免疫抑制剤を用いるため、感染症にかかりやすい
- ・非血縁者間でHLAが適合する確率は極めて低く、ドナーが見つからないこともある

どのように骨髄を採取するのか？ 骨髄移植



ドナーは手術室で全身麻酔をかけられる。
うつぶせで骨髄を採取する。

腰のあたりの、骨盤の後ろ側にある骨(腸骨)の中にある骨髄を採取する。腸骨のいろいろな部位から何十回か採取して十分量を確保する(500~1000mlほどの骨髄液を採取する)。



骨髄の採取には約2~3時間かかる

長 所

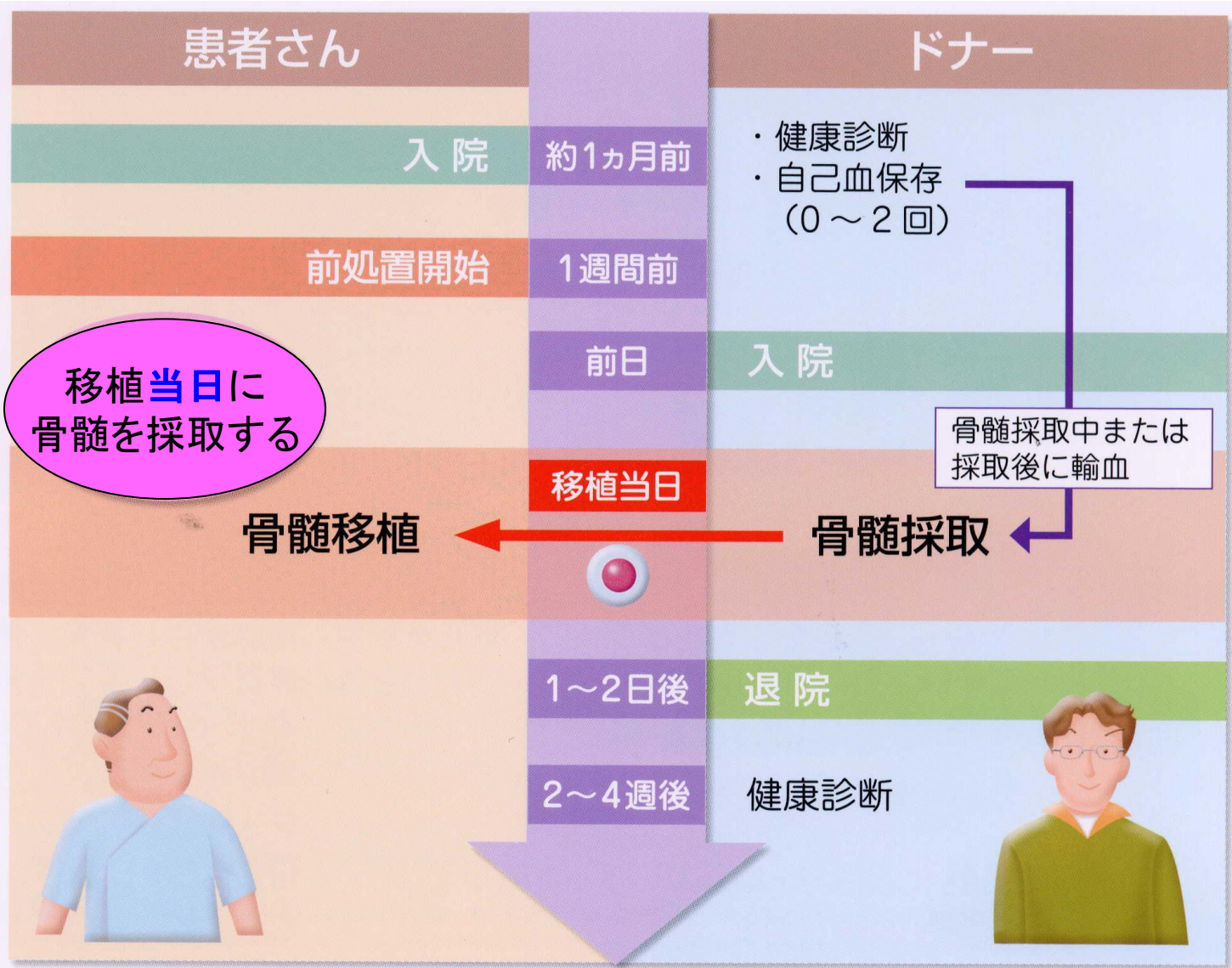
- 古くから行われており技術的に確立している
- ほぼ確実に造血幹細胞を採取することができる

短 所

【ドナーにとって】

- 自己血保存が必要
- 全身麻酔が必要
- 採取後の痛みなどの身体的負担が大きい

骨髄の採取と移植のながれ 骨髄移植



- 骨髄採取によるドナーの合併症
- ・全身麻酔の副作用 (血圧低下、肝障害など)
 - ・発熱や吐き気
 - ・のどや尿道の痛み
 - ・骨髄採取部位の痛みや腫れ
 - ・出血
 - ・感染症 など

いずれも採取終了後、数日で消失する

どのように末梢血幹細胞を採取するのか？ 末梢血幹細胞移植

②G-CSFを投与して4～5日すると造血幹細胞が骨髓から末梢血に流入してくる。



G-CSFという白血球を増やすくすりをドナーに投与すると、造血幹細胞が末梢血中にあふれてくる

静脈から血液を取り出して造血幹細胞を採取し凍結保存する。残りの血液は身体に戻す。十分な造血幹細胞が得られるまで最長で3日間繰り返す。

末梢血幹細胞の採取には1回あたり約2～4時間かかる

①通常、造血幹細胞は骨髓にあり、末梢血中にはほとんどない。そこで末梢血中の造血幹細胞を増やすためにG-CSFを投与する。

長 所

【患者にとって】

- 移植後、造血機能の回復が早い

【ドナーにとって】

- 自己血保存が不要
- 全身麻酔が不要
- 採取後の日常生活への復帰が早い

短 所

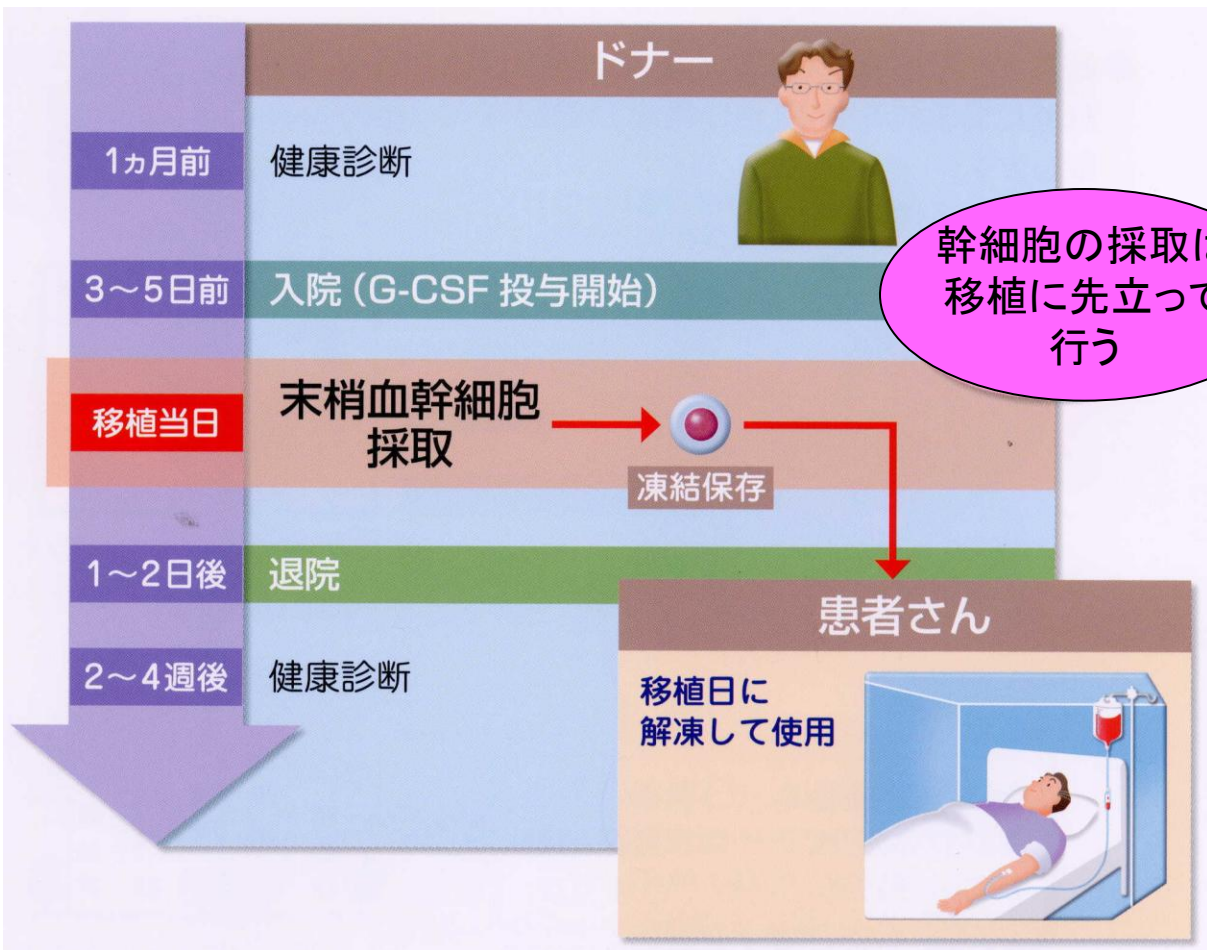
【患者にとって】

- 移植後の慢性GVHDが増加する

【ドナーにとって】

- G-CSFの長期的な安全性が確立されていない
- 採取中の合併症(血圧低下など)や採取による血小板減少の危険性がある

末梢血幹細胞採取のながれ 末梢血幹細胞移植



■ 末梢血幹細胞採取による ドナーの合併症

- ・しびれ(**低カルシウム血症**)
- ・血圧低下、不快感など
(**血管迷走神経反射**)
- ・血小板減少、白血球増加
- ・骨の痛み、倦怠感、頭痛(感冒
様症状) など

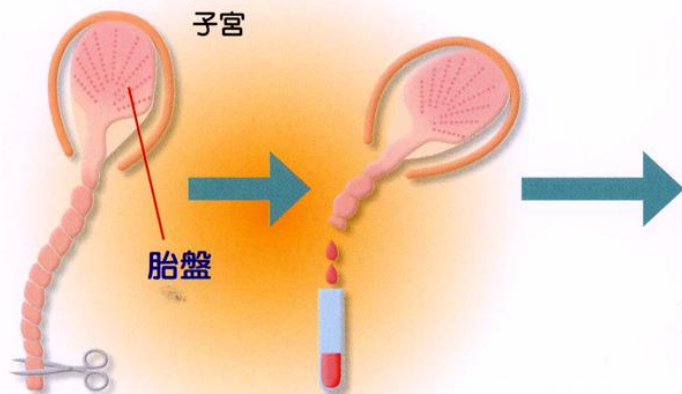
いずれも採取終了後、
数日で消失する

- クエン酸中毒: 採取時に抗凝固剤として大量のクエン酸を用いるため、クエン酸中毒を起こすことがある。症状は口唇のしびれ、筋けいれん、悪心・嘔吐など。
- 血管迷走神経反射: 採血に伴う副作用としてはもっとも多い。供血者の心理的不安、緊張などにより気分不良、顔面蒼白、冷や汗、悪心、めまいなどをおこす。

どのように臍帯血を採取するのか？

臍帯血移植

- 出産直後に、へその緒や胎盤に含まれる血液（臍帯血）を採取する



「日本さい帯血バンクネットワーク」で保存。



HLAの適合するさい帯血を取り寄せて移植。

さい帯血移植は、日本さい帯血バンクネットワークの登録施設でのみ受けることができます。

登録施設は、日本さい帯血バンクネットワークのホームページで調べることができます。

患者にとっての長所

- 採取後凍結保存しているため、移植までの流れが簡便
- 他の移植法に比べて、重症なGVHDが起こりにくい

患者にとっての短所

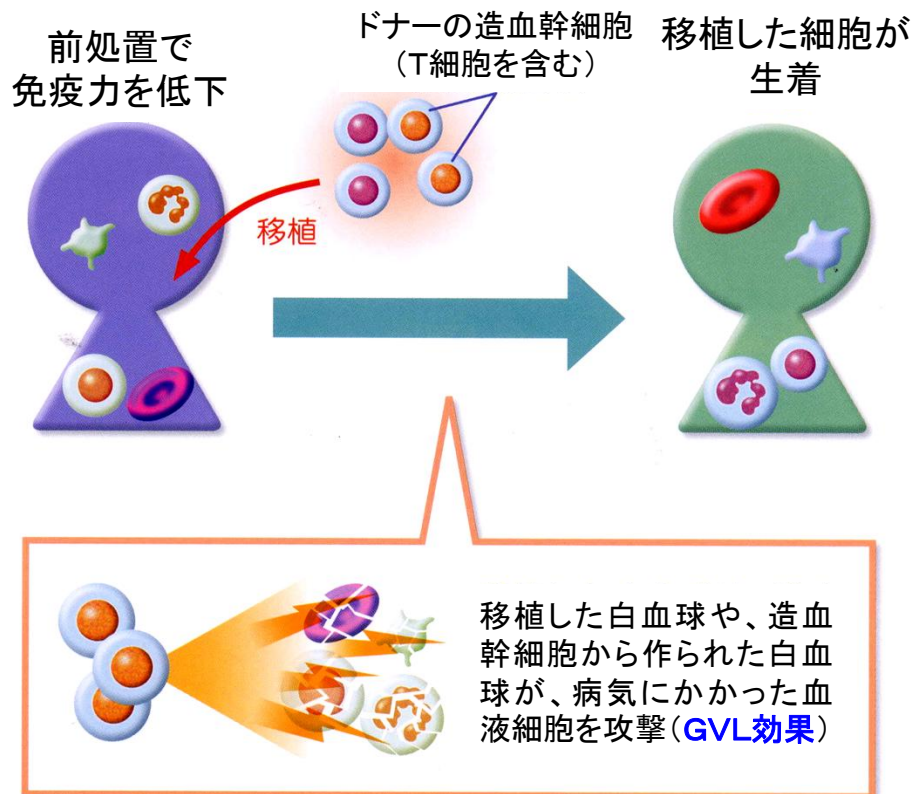
- 少量しか採取できないため、成人には不十分なことがある
- **生着不全** が多い
- 移植後生着するのが遅いため、感染症の危険性が高い

それぞれ長所・短所がある 骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

		骨髄移植	末梢血幹細胞移植
ドナー の立場 から	長所	<ul style="list-style-type: none"> ● 確実に細胞数が得られる ● 経験が多く、安定している 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身麻酔を回避できる ● 自己血貯血が不要
	短所	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 全身麻酔による副作用の出現 ◆ 穿刺部の疼痛 ◆ 自己血貯血を要することが多い 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 大量G-CSF投与の副作用(骨痛、凝固亢進、自己免疫性疾患の増悪) ◆ 採取中の合併症(血圧低下、低Ca血症など) ◆ 採取による血小板減少 ◆ 十分な細胞数が得られない場合がある
患者の 立場か ら	長所	<ul style="list-style-type: none"> ● 経験が多く、安定している 	<ul style="list-style-type: none"> ● 造血回復が早い ● GVL効果が増強される可能性がある ● 免疫回復が早い可能性がある ● 骨髄移植に比べて、コーディネート期間が2~3週ほど早い
	短所		<ul style="list-style-type: none"> ◆ 急性GVHDがわずかに増加する可能性がある ◆ 慢性GVHDが増加する ◆ ABOマイナー不適合移植で早期溶血発作

高齢者にも行うことができる ミニ移植

- ミニ移植とは、通常より弱い前処置で行う移植のことである。
- 前処置が弱いため腫瘍細胞が残ってしまうが、その後のドナー由来のリンパ球による **GVL効果**、GVT効果で腫瘍細胞の排除を目指す。
- また、前処置が軽いため患者の免疫担当細胞が根絶されにくいので、拒絶が増加するおそれがある。



患者にとっての長所

- **高齢者** や **臓器障害** がある患者、体力に低下した患者にも可能

患者にとっての短所

- ミニ移植でも強い合併症 (GVHD) が起こる危険性がある
- 前処置を弱くしたために、**再発** が増加する危険性がある

少子化時代に重要 骨髄バンク

- 骨髄バンクとは、骨髄（造血幹細胞）提供を希望するドナーと移植を希望する患者を仲介する機関である。
- 非血縁者間でHLA型が一致する確率は極めて低いが、多くのドナーのHLA型が登録されているので、HLA適合ドナーをより高確率で見つけることができる。

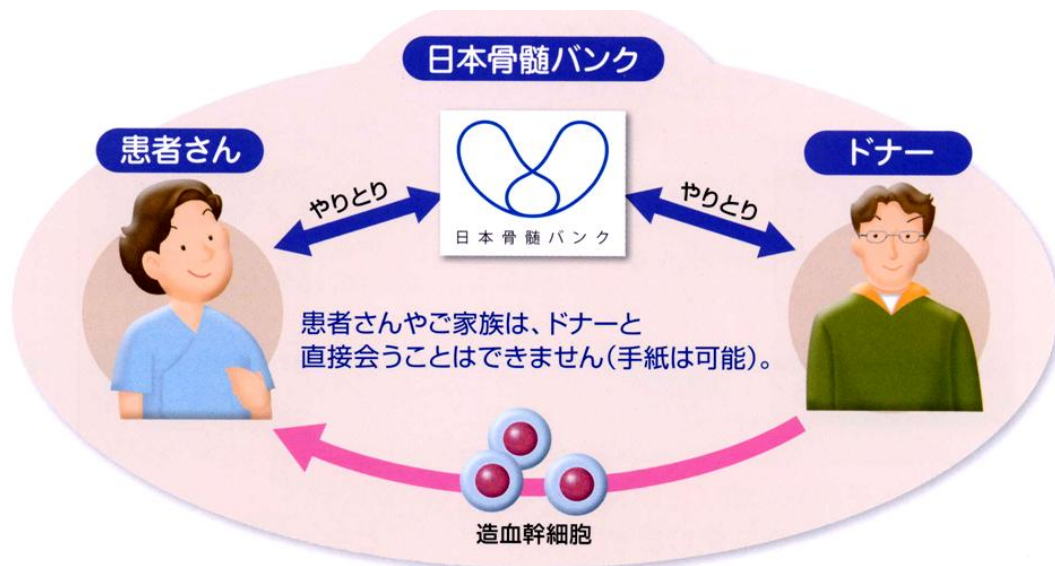
平成23年4月末現在の
骨髄提供希望者（ドナー）の登録数は
381,470人

骨髄バンクを活用した移植は、
骨髄バンクの **認定施設** で
のみ受けることができる

骨髄バンク認定施設は、日本骨髄バンクホームページで
調べることができます。



- 日本骨髄バンクでは、全国でドナー登録された「ドナー候補者」と患者との仲介を行っている
- ドナーを探し始めてから移植するまで、**3～6ヶ月** かかる



臍帯血バンク

- 臍帯血バンクは、産婦から提供された臍帯血を凍結保存し、造血幹細胞移植が必要な患者に仲介、提供している機関である。
- 日本には **8ヶ所** の臍帯血バンクがあり、**日本臍帯血バンクネットワーク** が統括している。

北海道臍帯血バンク
平成24年3月から
日本赤十字社北海道
さい帯血バンクに名称
変更



造血幹細胞移植

合併症と副作用について



移植後管理が重要

前処置関連毒性と移植関連合併症

- 前処置関連毒性は、前処置で用いる化学療法剤や放射線照射の副作用である。
- 移植後には様々な移植関連合併症が起こり、その予防や治療などの管理が重要である。
- 感染症に対しては抗菌薬などの投与や無菌室へ入室するまでの感染管理、GVHDに対しては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の投与を行う。

■ 主な前処置関連毒性

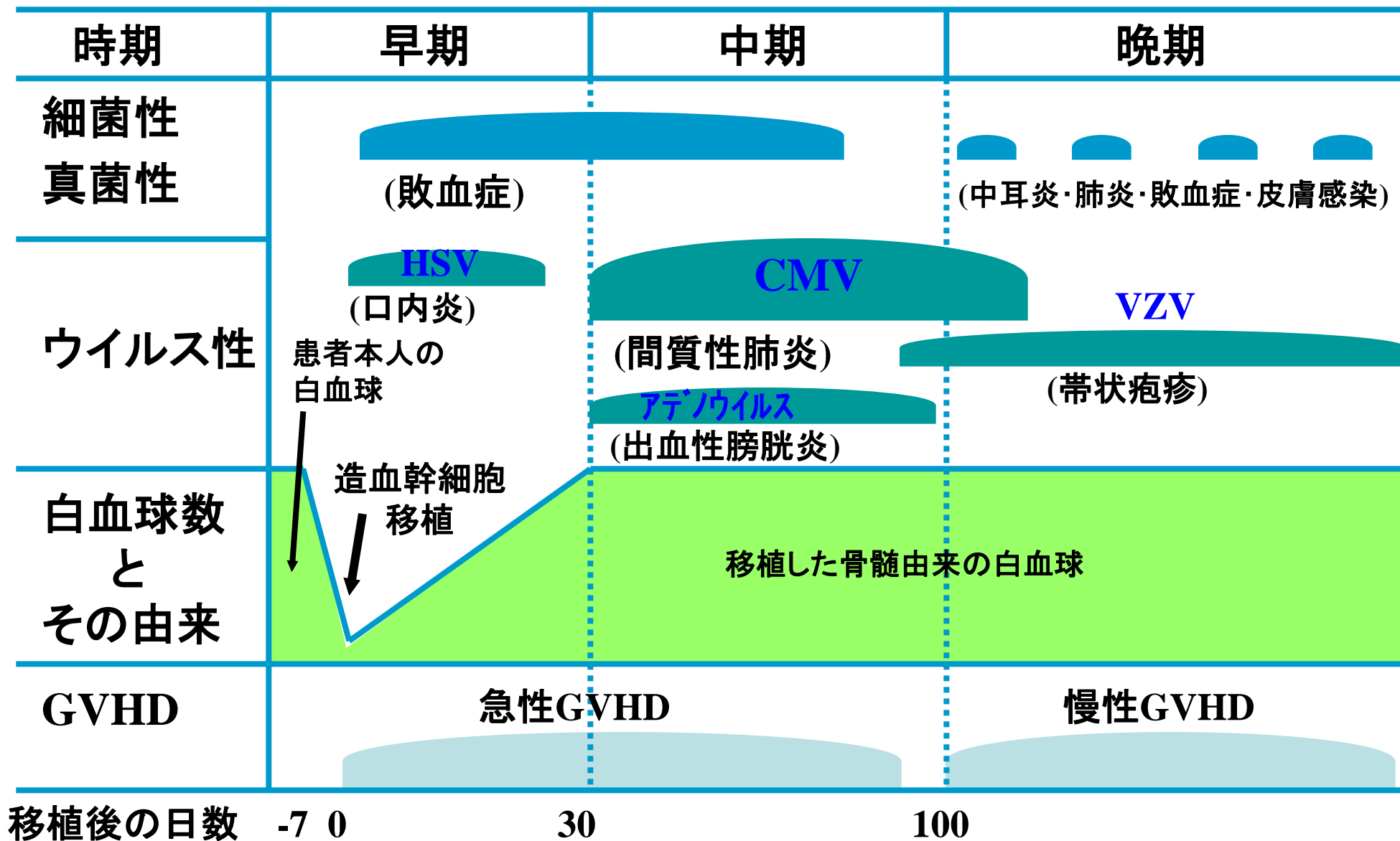
- ・消化器の副作用: 口やのどの痛み・炎症、嘔気・嘔吐、下痢
- ・皮膚の副作用: 脱毛、皮膚の黒ずみ
- ・血尿
- ・赤血球、白血球、血小板数の減少
- ・心臓や肝臓、腎臓などの機能障害

など

■ 移植関連合併症

- ・細菌感染症
- ・ウイルス感染症（特にサイトメガロウイルス）
- ・Pneumocystis carinii感染症
- ・急性GVHD（移植片対宿主病）
- ・慢性GVHD
- ・間質性肺炎
- ・VOD（hepatic veno-occlusive disease）
- ・溶血性尿毒症症候群（HUS）
- ・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）
- ・出血性膀胱炎

おおよその発症時期が決まっている
移植後感染症



ドナー細胞がレシピエント細胞を攻撃する GVHD

- GVHD(**移植片対宿主病**)とは、ドナー由来のリンパ球が、患者(宿主)を非自己と認識して攻撃する病態である。
- HLAが一致したドナーを選ぶことで、GVHDの発症の頻度を減少させることができる。
- 急性GVHDの予防には免疫抑制剤が使われる。
- GVHDの治療には副腎皮質ステロイドが主に用いられる。
- 慢性GVHDは様々な臓器が標的となり、QOLに影響を与える。

■ GVHDの種類と症状

急性GVHD : 移植3ヶ月以内に発症

移植された造血幹細胞に**混じっている白血球**が身体を攻撃する

- ・皮膚の紅斑や丘疹(**皮疹**) **皮膚**
- ・ **下痢** ・嘔気・腹痛 **消化管**
- ・ **黄疸** **肝臓**



急性GVHDの標的臓器

慢性GVHD : 移植3ヶ月以降に発症

移植された造血幹細胞から**分化・成熟した白血球**が身体を攻撃する

- ・皮膚が硬くなる(硬皮症)
- ・目や口が乾く(**Sicca症候群**)
- ・黄疸
- ・息苦しい(**細気管支炎**)

膠原病の様な症状 慢性GVHD

皮膚

- 赤くなったり、黒ずんでくる
- 白っぽく色が抜ける
- 平たく盛り上がる
- 乾いたり、固くなる

口腔

- 唾液が出にくい
- 口の中が乾く
- 口内炎がしやすい
- 食べ物や飲み物がしみて痛む

眼

- 涙が少なくなって、光を眩しく感じる
- 角膜が傷ついて、痛みを感じる



肝臓

- 黄疸おうだん（体や眼の結膜が黄色くなる）やだるさを感じる

消化器

- 食べ物を飲み込む時に、つかえやすくなる
- 痛みを感じる

呼吸器

- 気管（空気の通り道）が狭くなり、喘息のように息苦しくなる
- 咳が出る



血液

- 血小板が少なくなって出血しやすくなる

慢性GVHD： 移植3ヶ月以降に発症

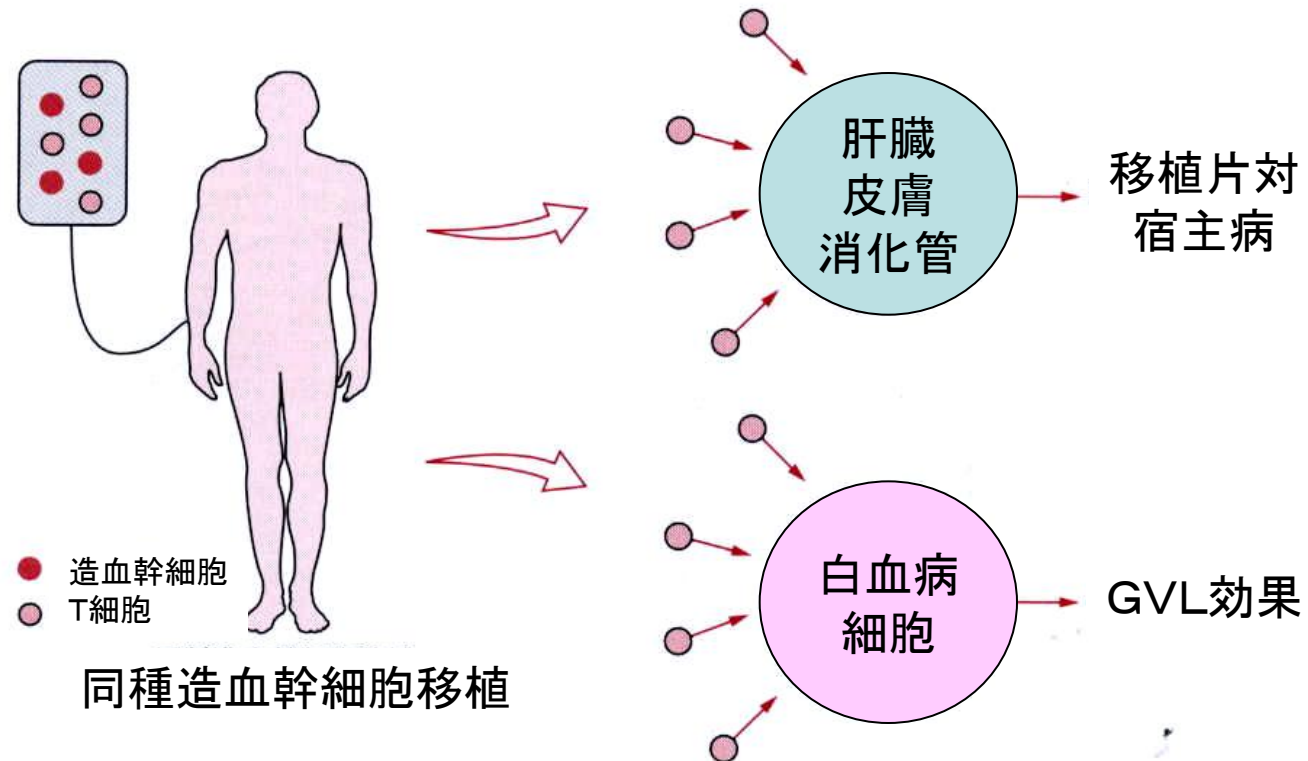
移植された造血幹細胞から**分化・成熟した白血球**が身体を攻撃する

- ・皮膚が硬くなる（硬皮症）
- ・目や口が乾く
（ **Sicca症候群** ）
- ・黄疸
- ・息苦しい（ **細気管支炎** ）

ドナー細胞が微小残存病変を攻撃する GVL効果

- 白血病患者に造血幹細胞移植を行うと、ドナー由来のリンパ球が、前処置後も残存している白血病細胞を攻撃し、再発を少なくさせる。これを **GVL効果**（移植片対白血病効果：graft-versus-leukemia effect）という。その機序はGVHDと同じである。
- 同種移植後に再発した患者に対してドナーのリンパ球を輸注する（**DLI**：donor lymphocyte infusion **ドナーリンパ球輸注**）だけで寛解になることがある、という事実からGVL効果の存在が明らかになった。

- GVHDをコントロールし、GVL効果を上げることは移植の成功に非常に重要である。
- 白血病以外にも、多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などでもGVL効果と同様の効果がみられ、**GVT効果**（移植片対腫瘍（tumor）効果）とよばれる。



疾患別のまとめ

同種造血幹細胞移植の成績

	血縁 骨髄移植	血縁末梢血 幹細胞移植	非血縁 骨髄移植	臍帯血
	移植後1年 移植後5年	1年 5年	1年 5年	1年 5年
急性骨髄性白血病	69.4% 51.5%	58.7% 37.6%	60.3% 42.2%	49.0% 35.1%
急性リンパ性白血病	69.7% 49.0%	59.8% 35.4%	65.1% 46.5%	62.5% 47.8%
骨髄異形成症候群	74.4% 58.0%	65.7% 45.0%	62.3% 48.1%	49.6% 40.4%
非ホジキンリンパ腫 (40歳以上)	53.0% 41.3%	50.7% 37.9%	55.0% 40.8%	34.6% 26.1%
再生不良性貧血	90.5% 87.5%	75.9% 64.4%	76.8% 71.3%	56.9% 54.8%

造血幹細胞移植について

Ver. 1.0

近畿大学医学部附属病院
輸血・細胞治療センター

作成：2012年7月25日

(作成担当者：芦田隆司)

