

第11回腫瘍・血液内科勉強会

# 造血幹細胞移植の基礎

---

平成28年2月25日

# Q. 造血幹細胞移植とは？

通常の治療では根治や長期生存が期待できない造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血の患者に対して、

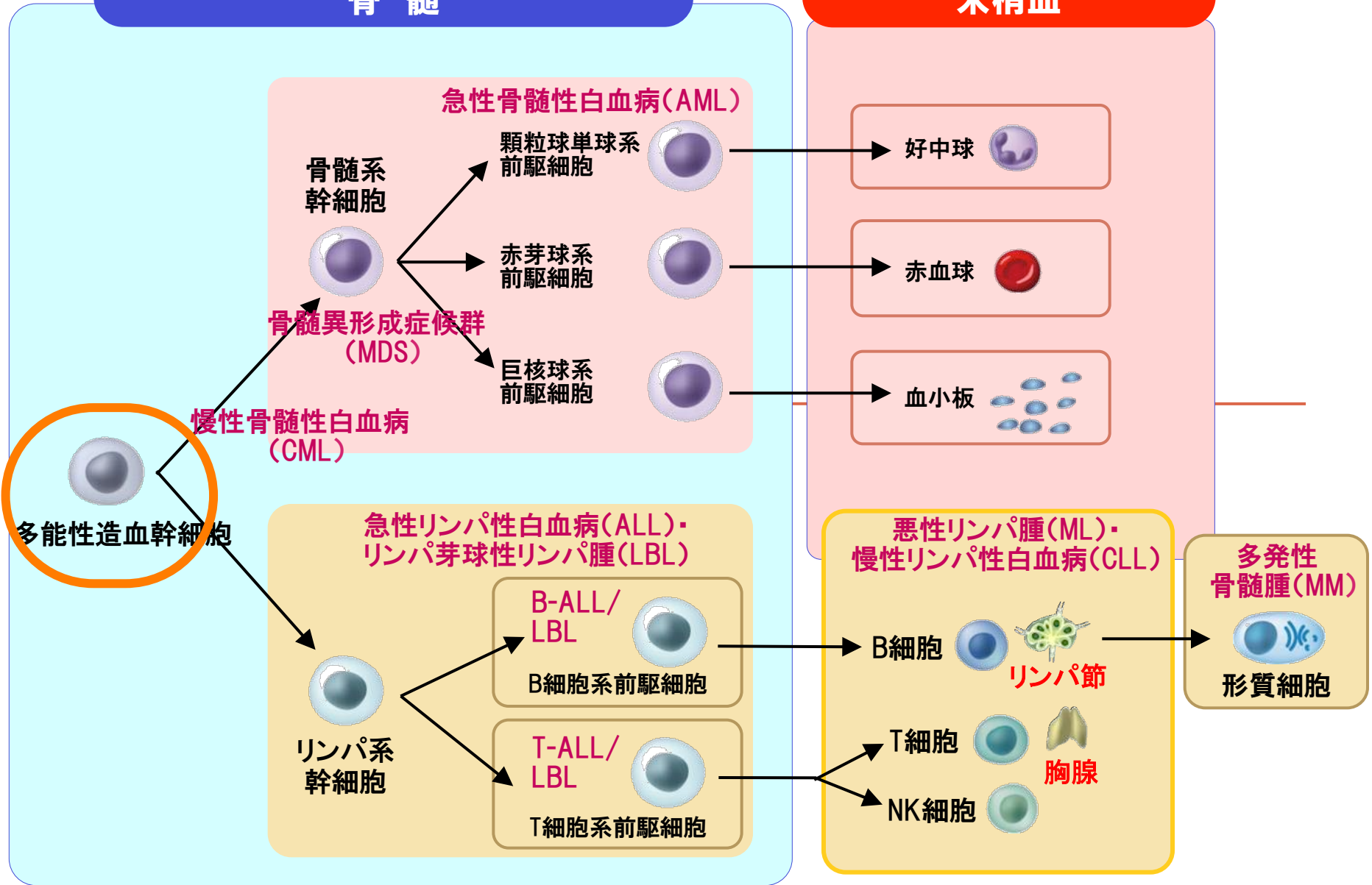
大量化学療法や全身放射線照射などの移植前処置を行った後、

骨髄機能を回復させるために多能性造血幹細胞を移植すること。

# 血球の分化と造血器腫瘍

## 骨髄

## 末梢血

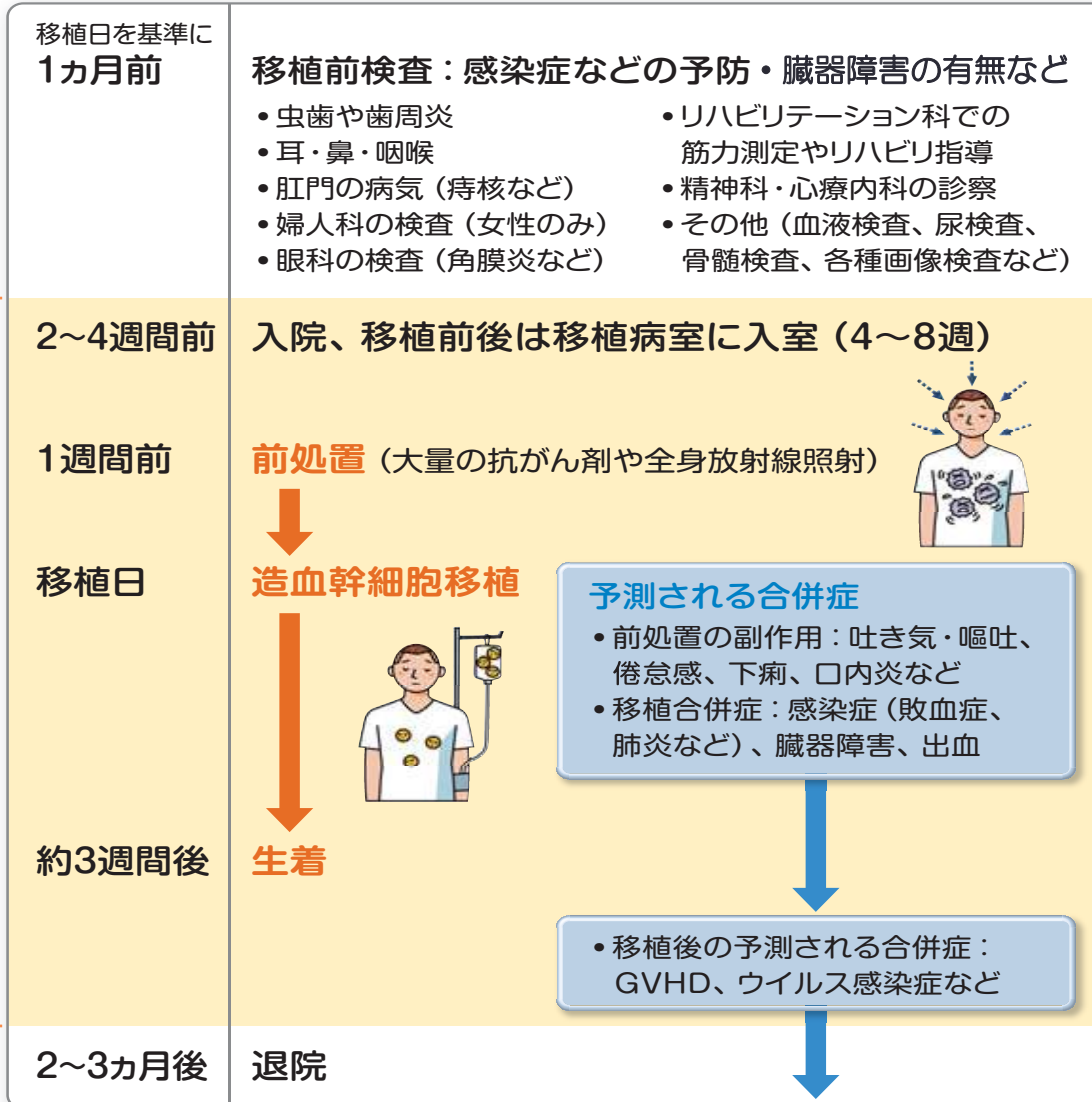


# 同種造血幹細胞移植の流れ

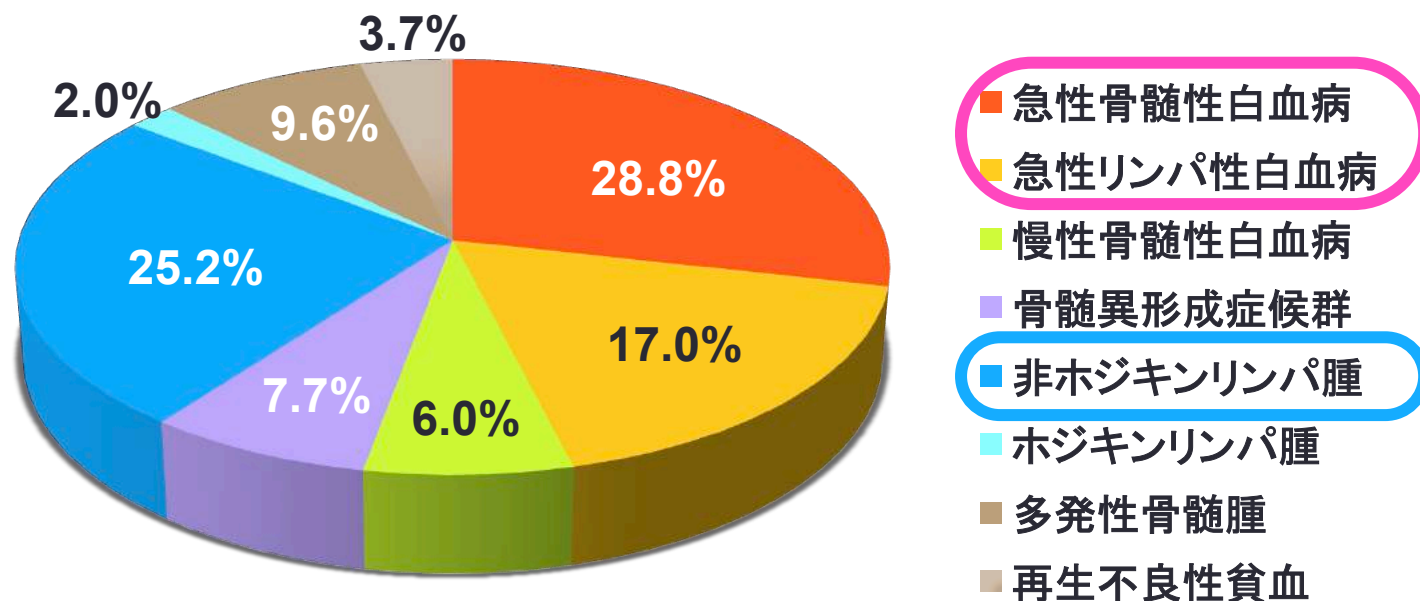
移植適応の検討  
+  
ドナーの検索



入院

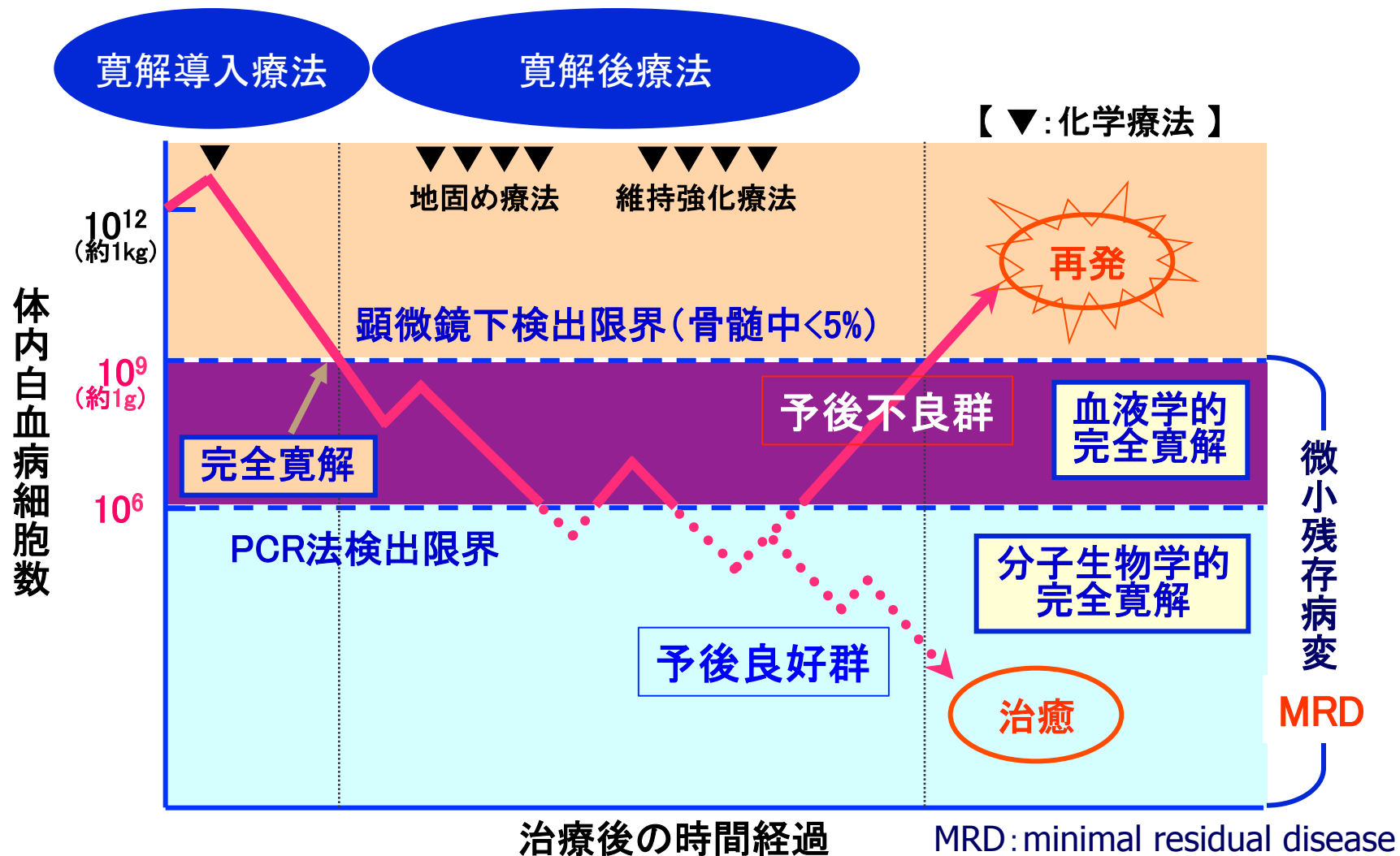


# Q. 造血幹細胞移植の適応は？



1991年から2013年までの疾患別累計移植件数(54044件)

# 白血病治療を例に



予後良好群 → 薬物療法

予後不良群 → 薬物療法 + 造血幹細胞移植

# AMLの予後予測因子

	SWOG/ECOG(米国・カナダ)	CALCB(米国)	MRC(英国)
favorable	t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes inv(16)/t(16;16)/del(16) t(15;17)	t(8;21) inv(16)/t(16;16) del(9q)	t(8;21) inv(16)/t(16;16)/del(16) t(15;17)
intermediate	Normal, -Y +6, +8 del(12p)	Normal, -Y del(5q), -7q, t(9;11), +11 de(11q), abn(12p), +13, del(20q), +21	Normal +8, +21, +22 del(7q), del(9q) 11q23 rearranged not classified as favorable or adverse
adverse	abn(3q) del(5q)/-5 t(6;9) del(7q)/-7 abn(9q), t(9;22) abn(11q), (17p), (20q), (21q) complex karyotypes (≥3)	inv(3) or t(3;3) t(6;9), t(6;11) -7 +8, +8 with 1 other abn excluding t(8;21), t(9;11), inv(16)/t(16;16) t(11;19) complex karyotypes (≥3)	del(5q)/-5 -7 3q abnormality complex karyotypes (≥5)

	favorable* (20-25%)	intermediate (50-60%)	adverse (<15%)
5年生存率	70%	48%	15%
再発率	33%	50%	78%

\*ただし55歳以上では、favorable群は10%以下。5年生存率は34%に低下する。

# AMLの予後予測因子

## NCCN(米国)

	Cytogenetics	Molecular abnormalities
Better-risk	inv(16) or t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Normal cytogenetics with NPM1 mutation without FLT3-ITD or CEBPA mutation
Intermediate-risk	Normal +8 alone t(9;11)  Other non-defined	t(8;21), inv(16), t(16;16) with c-KIT mutation
Poor-risk	Complex (≥3) Mosaic karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23- non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics with FLT3-ITD mutation

## JALSG(日本)

因子	適応	ポイント
年齢	≤ 50歳	2
初診時白血球数	≤ 2万/μL	2
MPO陽性芽球率	50% <	2
PS(全身状態)	≤ 2	1
FAB病型	M0, M6, M7以外	1
染色体	t(8;21) / inv(16)	1
寛解までの治療回数	1回	1

	A群(大量Ara-C療法)		B群(地固め4コース)	
	DFS	OS	DFS	OS
Good	53.4%	72.9%	43.9%	74.2%
Intermediate	26.0%	39.8%	26.1%	49.1%
Poor	20.4%	31.8%	13.5%	40.8%

病期		同種移植		自家移植
		血縁	非血縁	
第1寛解期	低リスク	×	×	×
	中間リスク	○	△	△
	高リスク	○	○	×
第2寛解期以降	APL以外	○	○	×
	MRD(-) APL	×	×	○
	MRD(+) APL	○	○	×
再発進行期/寛解導入不能		△	△	×



# ALLの予後予測因子

## 予後不良因子(各国の臨床試験より)

臨床的因子	年齢 <b>≥30歳</b>
	初診時白血球数 B細胞性 ≥30000/μl T細胞性 ≥100000/μl
	髄外腫瘍 <b>あり</b>
染色体/遺伝子異常	t(9; 22), t(4; 11), +8, -7, t(1; 19), 11q23転座, Hypodiploidy
治療反応性	寛解到達までの期間 <b>≥4週間</b>



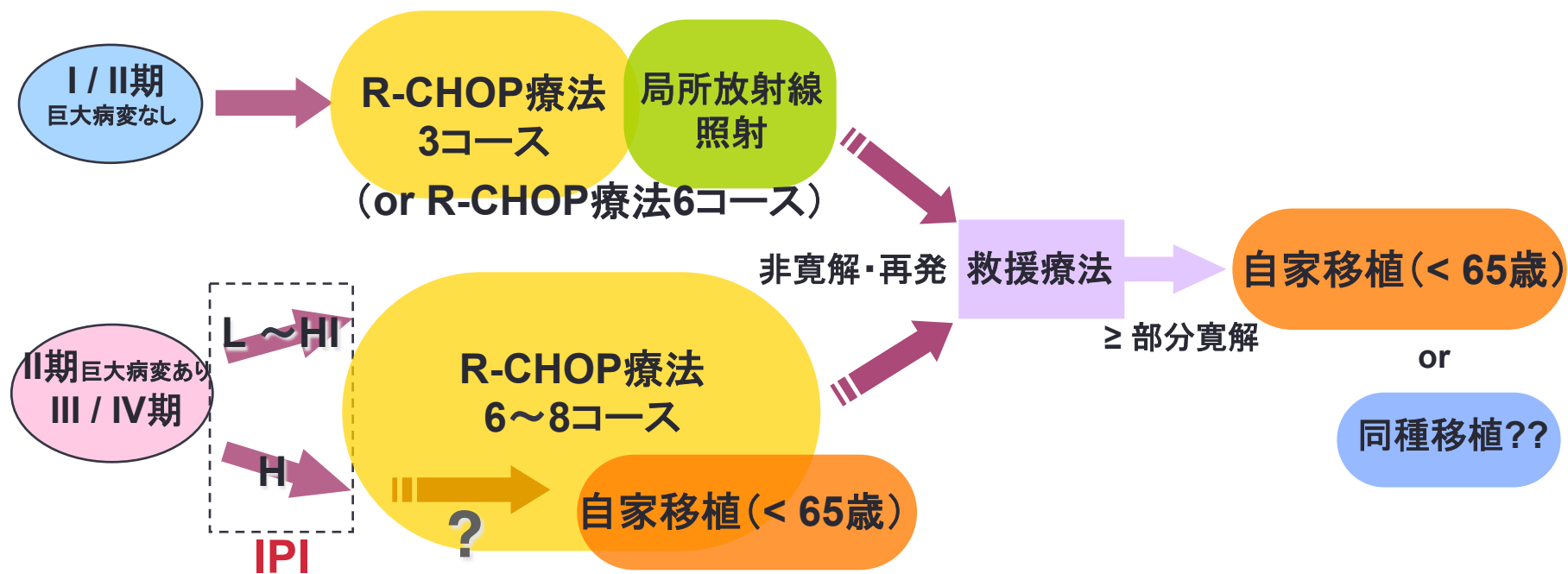
フィラデルフィア染色体陽性(Ph+)ALL : ≥30歳  
Ph陰性ALL - ≥30歳  
Ph+ALL - <30歳 (AYA世代)  
Ph陰性ALL - <30歳 (AYA世代)

いずれか1つでも満たせば**高リスク**とし、それ以外を**標準リスク**とする

病期		同種移植	
		血縁	非血縁
第1寛解期	< 30歳 (AYA世代)	*	*
	≥ 30歳	○	○
第2寛解期以降		○	○
早期再発		○	○
再発進行期/寛解導入不能		△	△

\* t(9; 22)・11q23転座・寛解遅延例では、同種移植を考慮する。

# 中悪性度B細胞リンパ腫に対する治療を例に



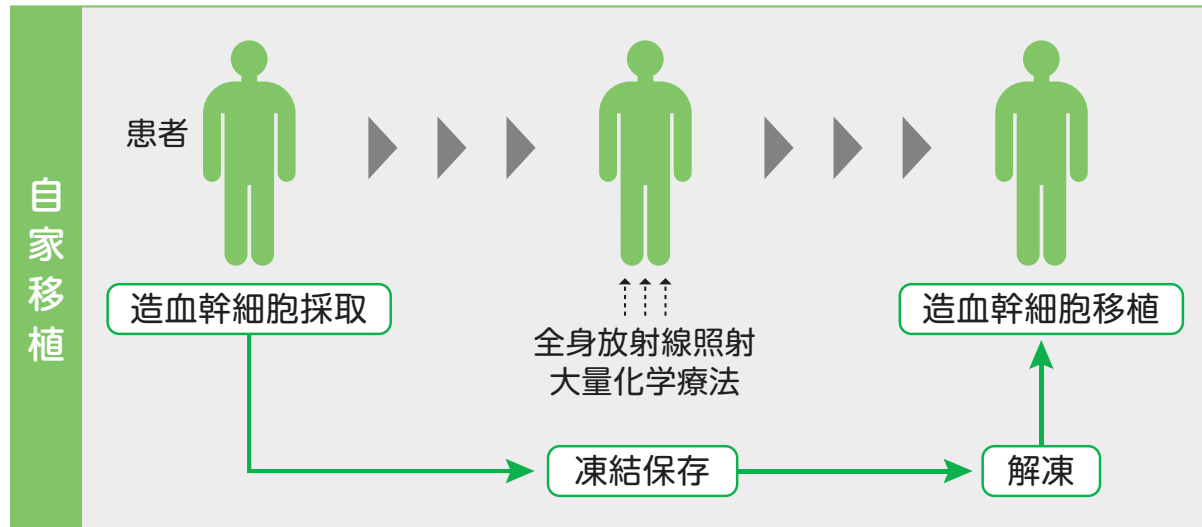
L群 : 低危険度群	LI群 : 低-中危険度群
HI群 : 中-高危険度群	H群 : 高危険度群

# Q. 造血幹細胞の種類は？

- 自家移植
- 同系移植
- 同種移植

# 自家移植（原則 65歳以下）

- 大量化学療法によりダメージを受けた骨髄を、自己の造血幹細胞でレスキューする。
- 自家移植自体は骨髄回復の為の支持的なもの。  
≡ 自己血輸血
- 化学療法に感受性のある疾患が適応となる。
- 現在は、末梢血幹細胞移植が主流。

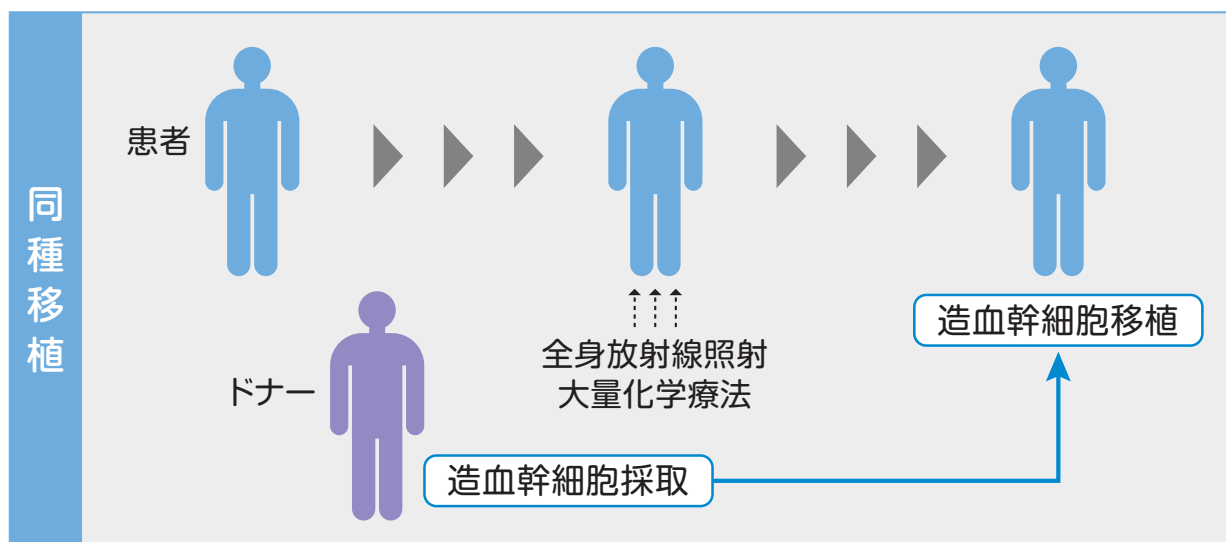


# 同系移植

- 一卵性双生児の兄弟・姉妹からの移植。
- 一卵性双生児は**HLA(白血球の血液型)**は完全に一致している。
- 自家移植同様、移植自体は骨髄回復の為の支持的なものであり、移植前処置である「大量化学療法」が重要。
  - ≡ **自家移植と類似**
- 自家移植と異なり、**腫瘍細胞の混入がない**。

# 同種移植 (原則 55歳以下)

- 自分・同系以外の、他人からの造血幹細胞を移植する。
- 同種の「種」は「ヒト」ということ(もし猿や豚からの移植なら「異種」移植)。
- **HLA一致のドナー**を探す必要がある。
- 移植自体に**抗腫瘍効果(GVL効果)**がある。 ≡ 一種の免疫療法
- **移植片対宿主病(GVHD)**が見られる。 ≡ 通常とは逆の拒絶反応



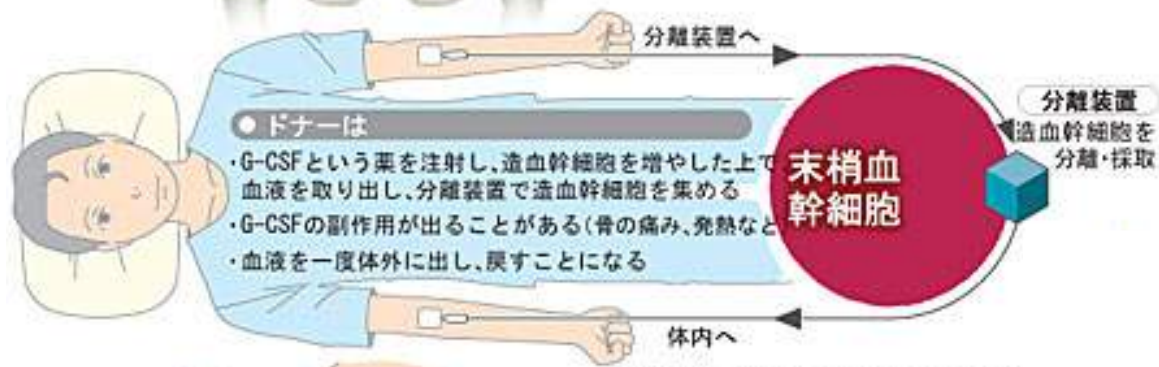
# Q. どこから造血幹細胞を採取するか？

**造血幹細胞移植**  
対象：白血病など



患者への輸注量

1000 - 1500 mL



80 - 400 mL



25 mL

- ・赤ちゃんのへその緒(臍帯)から造血幹細胞を得る
- ・得られる細胞数が少ない

# 骨髓



# 臍帶血





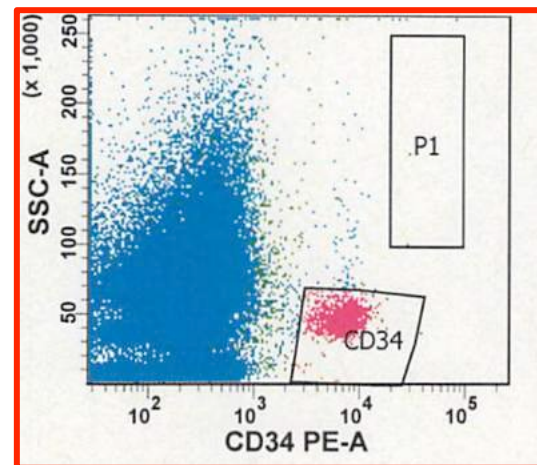
# Q. 造血幹細胞の見分け方は？

多能性造血幹細胞の指標

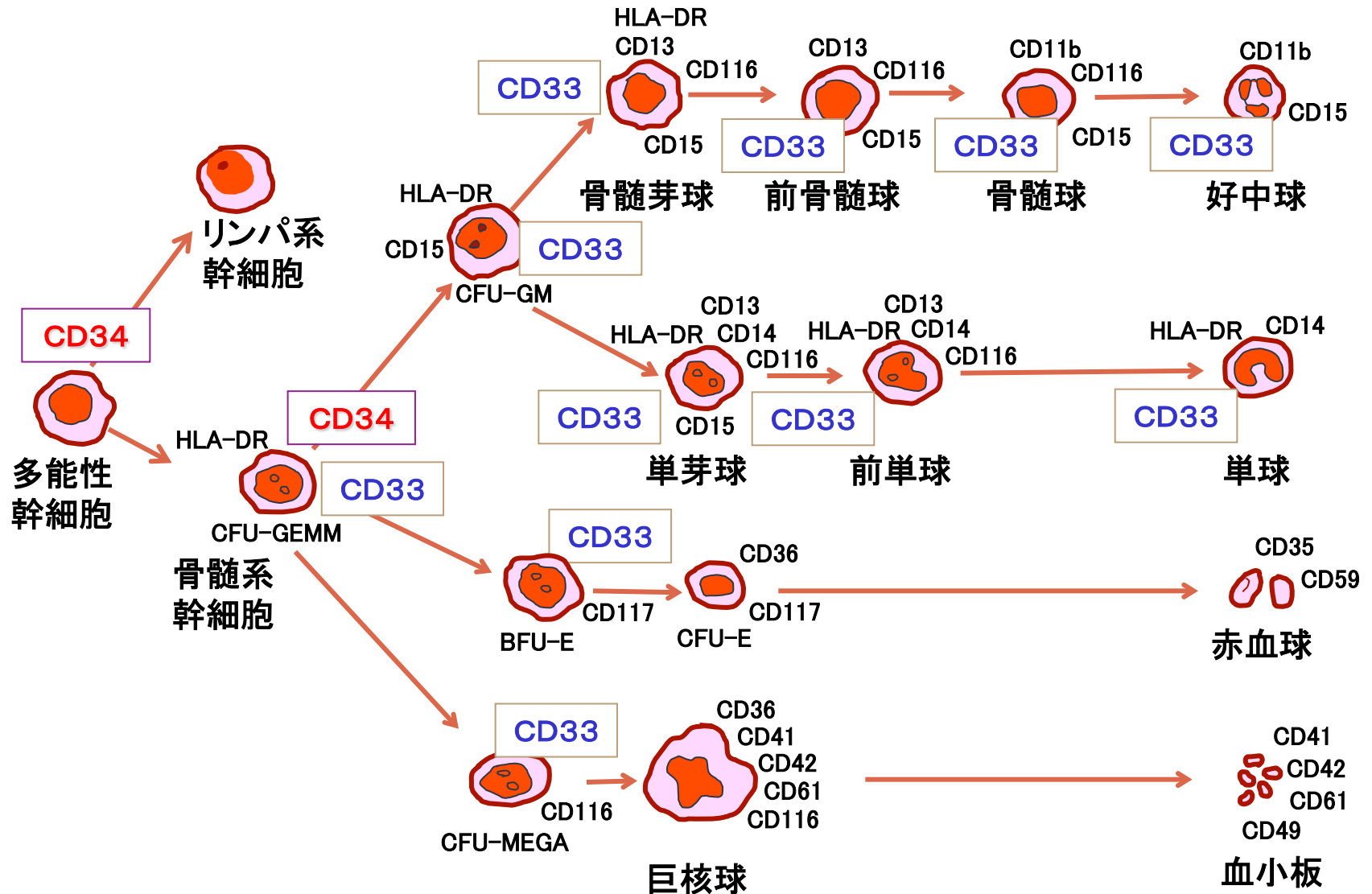
.||

**CD34**陽性細胞

\* フローサイトメーターを用いた  
表面抗原解析により検出する。



# 骨髓系細胞の分化と表面抗原



# Q. 造血幹細胞は移植にどのくらい必要か？

## CD34陽性細胞

末梢血幹細胞移植： **$2 \times 10^6$  /kg** (患者体重)

→ 好中球生着まで1週間～10日

骨髓移植： **$1 \sim 2 \times 10^6$  /kg**

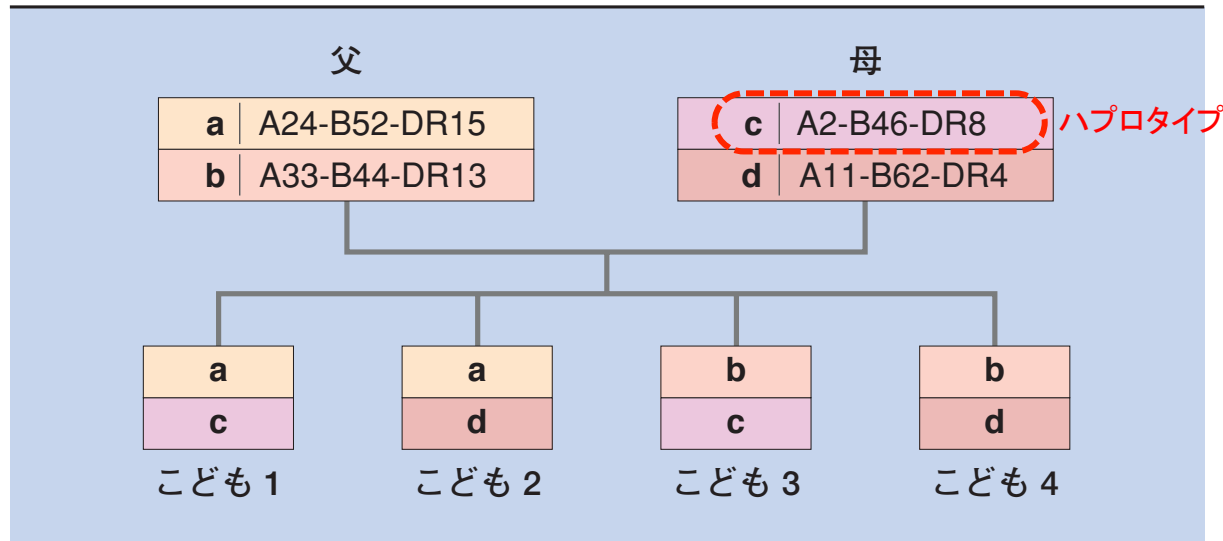
→ 好中球生着まで10日～2週間

臍帯血移植： **$1 \times 10^5$  /kg**

→ 好中球生着まで2週～3週間

# Q. 白血球の血液型:HLAとは？

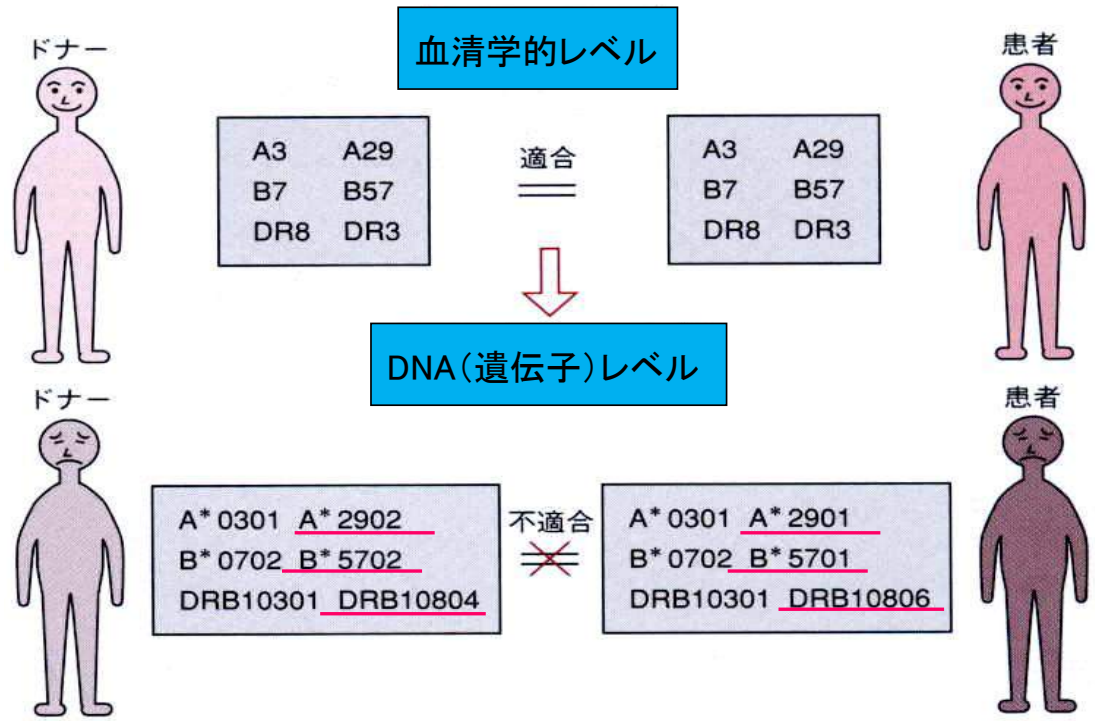
- 親から子供に受け継がれる自他認識のマーカー。
- HLAは**A・B・C・DR・DQ・DP**座の6種類あり、それぞれ対になっている。
- 造血幹細胞移植で特に重要なものは、**HLA-A、B、DR**座で、父由来のもの  
と母由来のものとの計6抗原が一致するドナーを探す。(現在はC座も含む  
8抗原一致のドナーが推奨されている。)
- HLAが一致する確率は、**同胞(兄弟)で25%**、両親や親戚で1%以下、他人  
では数百～数万人に1人である。



- ただしHLA検査には、**血清型**とより精密な**遺伝子型(DNA型)**の2種類があり、血清型で適合しても、遺伝子型では不適合となることがある。

日本人におけるHLAの遺伝子頻度

HLA-A		
血清型 (%)	DNA型	遺伝子頻度
A1	A 0101	0.57
A2	A 0201	10.71
	A 0206	8.99
	A 0207	2.87
	A 0210	0.76
A3	A 0301	0.54
A11	A 1101	10.71
A24	A 2402	36.52
A26	A 2601	11.28
	A 2603	1.91
A30	A 3001	0.38
A31	A 3101	6.88
A33	A 3303	7.84



# ドナーの選択

- HLAが一致する血縁者ドナーに造血幹細胞提供の意思があり、健康上も問題なければ、ドナーとして採用する。
- HLA一致の血縁者ドナーがいなければ、バンクを利用する。

- 骨髄バンク (JMDF) 1991年～  
財団法人 骨髄移植推進財団
- さい帯血バンク 1999年～  
日本赤十字社の4つのバンクと  
中部さい帯血バンク・兵庫さい帯血バンク  
の6バンク体制

**Q. 同種移植時に血液型(赤血球)を合わせる必要はあるか？輸血対応は？**

**→ 必要ありません**

# 同種移植時における血液型不適合の定義

## 1. 血液型一致(match)

## 2. 主不適合(major mismatch)

患者側にドナーの血液型抗原に対する抗体がある場合

→ 骨髄移植時には**血球除去**

## 3. 副不適合(minor mismatch)

ドナー側に患者の血液型抗原に対する抗体がある場合

→ 骨髄移植時には**血漿除去**

## 4. 主副不適合(major and minor mismatch)

患者・ドナーそれぞれにお互いの血液型抗原に対する抗体が存在する場合

→ 骨髄移植時には**血球・血漿除去**



# 血液型不適合同種移植後早期の対応

輸血した血液製剤が、最大限の貧血改善効果につながる(赤血球)、あるいは患者の貧血を増悪させない(血小板・FFP)ように計画する。

## 1. 主不適合 (major mismatch)

患者の抗体がドナー由来の赤血球と反応するため

赤血球: **患者と同じ血液型**

血小板・FFP: **ドナーと同じ血液型**

## 2. 副不適合 (minor mismatch)

ドナー由来の抗体が患者の赤血球と反応するため

赤血球: **ドナーと同じ血液型**

血小板・FFP: **患者と同じ血液型**

## 3. 主副不適合 (major and minor mismatch)

赤血球: **O型**

血小板・FFP: **AB型**

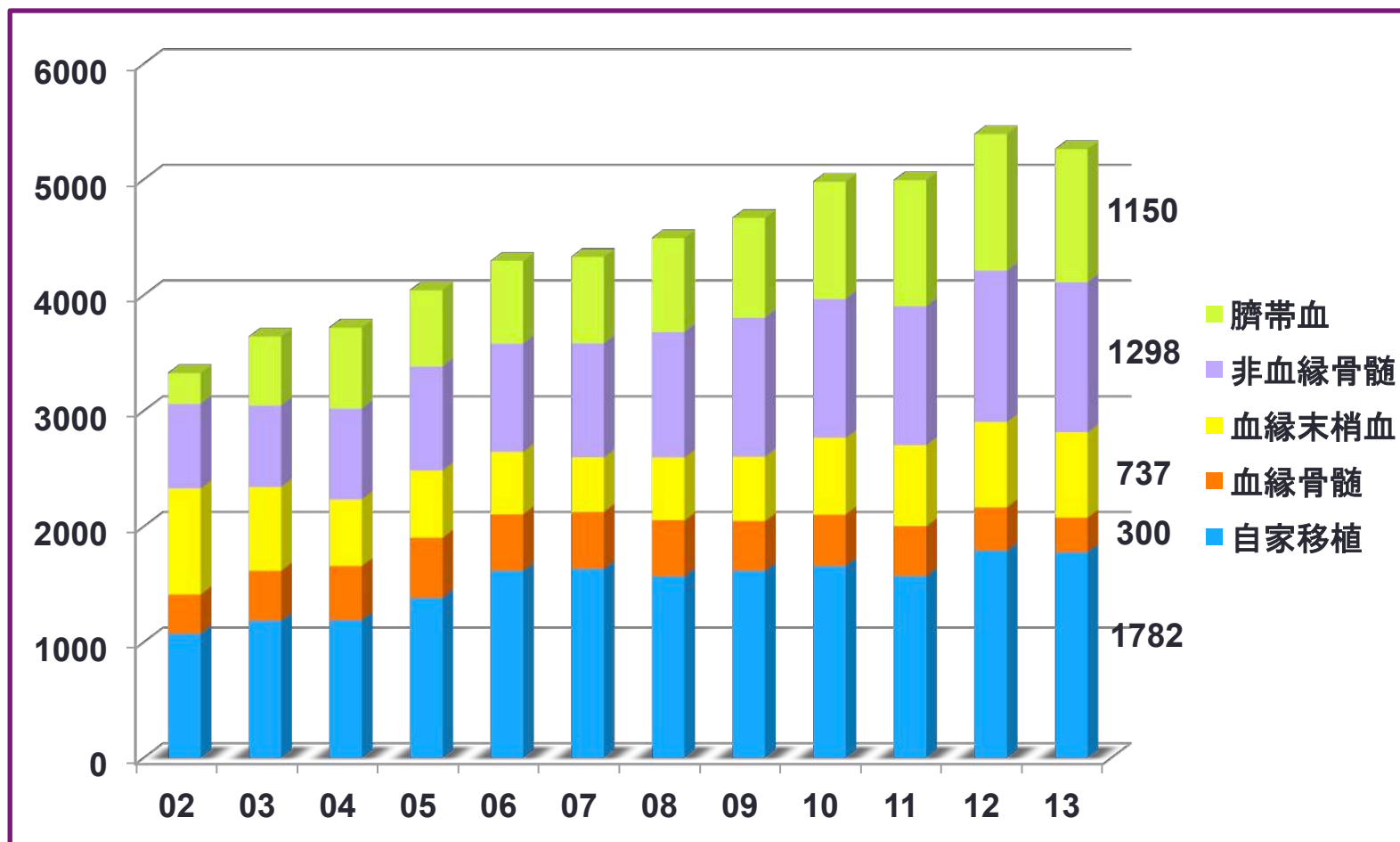
# 血液型不適合同種移植後早期の輸血療法

血液型	不適合	血液型		輸血		
		ドナー	患者	赤血球	血小板、FFP	
ABO血液型	主不適合	A	O	O	A (or AB)	
		B	O	O	B (or AB)	
		AB	O	O	AB	
		AB	A	A (or O)	AB	
		AB	B	B (or O)	AB	
	副不適合	O	A	O	A (or AB)	
		O	B	O	B (or AB)	
		O	AB	O	AB	
		A	AB	A (or O)	AB	
		B	AB	B (or O)	AB	
	主副不適合	A	B	O	AB	
		B	A	O	AB	
	Rho(D)抗原	主不適合	Rh+	Rh-	Rh-	Rh+
		副不適合	Rh-	Rh+	Rh-	Rh+

# 同種造血幹細胞移植の特徴

	骨髄移植 (BMT: Bone Marrow Transplantation)	末梢血幹細胞移植 (PBSCT: Peripheral Blood Stem Cell Transplantation)	臍帯血移植 (CBT: Cord Blood Transplantation)
ドナー HLA適合性	血縁では血清型1座およびDNA型2座不一致まで 非血縁では血清型一致およびDR1座不一致まで	血縁では血清型1座およびDNA型2座不一致まで 非血縁では血清型一致およびDR1座不一致まで	血清型2座不一致およびDNA型3座不一致まで可能
負担	全身麻酔のリスク 採取に伴うリスク	G-CSF投与のリスク 体外循環のリスク	なし
コーディネート	非血縁では3ヶ月以上	血縁では比較的早い	不要（通常2-4週間）
レシピエント 輸注細胞数	$2 \times 10^8$ /kg CD34+: $1 \times 10^6$ /kg	— CD34+: $2 \times 10^6$ /kg	$2 \times 10^7$ /kg（確保が困難） CD34+: $1 \times 10^5$ /kg
造血回復 拒絶	10日～2週間 2～5%	1週間～10日 2～5%	2週間～3週間 7～40%
急性GVHD ( $\geq$ II)	25%	骨髄移植と同等	骨髄移植より少ない
慢性GVHD	40%	骨髄移植より多い	骨髄移植より少ない

# Q. 造血幹細胞移植毎の件数は？



# Q. 同種移植の成績は？

	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
	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	<b>69.4%</b> <b>50.7%</b>	57.7% 36.8%	62.1% 44.2%	<b>50.2%</b> <b>35.4%</b>
急性リンパ性白血病	<b>71.1%</b> <b>50.5%</b>	<b>62.7%</b> <b>37.9%</b>	67.7% 49.2%	64.9% 46.9%
慢性骨髄性白血病	<b>78.3%</b> <b>66.9%</b>	67.9% 55.8%	65.1% 52.7%	<b>62.4%</b> <b>44.3%</b>
骨髄異形成症候群	<b>74.8%</b> <b>58.9%</b>	65.2% 44.1%	63.7% 50.0%	<b>51.9%</b> <b>37.0%</b>
再生不良性貧血	<b>90.8%</b> <b>87.5%</b>	75.2% 62.1%	80.2% 74.7%	<b>63.2%</b> <b>59.1%</b>

# Q. 同種造血幹細胞移植の前処置は？

- **骨髄破壊的前処置**

- **骨髄非破壊的前処置**

(RIST: Reduce-Intensity Stem Cell Transplantation)

(NST: Non-myeloablative Stem Cell Transplantation)

## 骨髄破壊的前処置（従来型、フル移植）：通常**55歳**まで

### 長所

- 体内に残存する**腫瘍細胞の根絶**を目指した、大量化学療法や全身放射線照射による前処置。
- 強い**拒絶反応(rejection)**抑制効果。
- さらに移植片の同種免疫反応による**抗腫瘍効果(GVL効果)**を期待する。

### 短所

- 前処置に関連した合併症(**RRT**)が多く、高齢者で行えない。

## 骨髄非破壊的前処置 (ミニ移植) : 通常**65歳**まで

### 長所

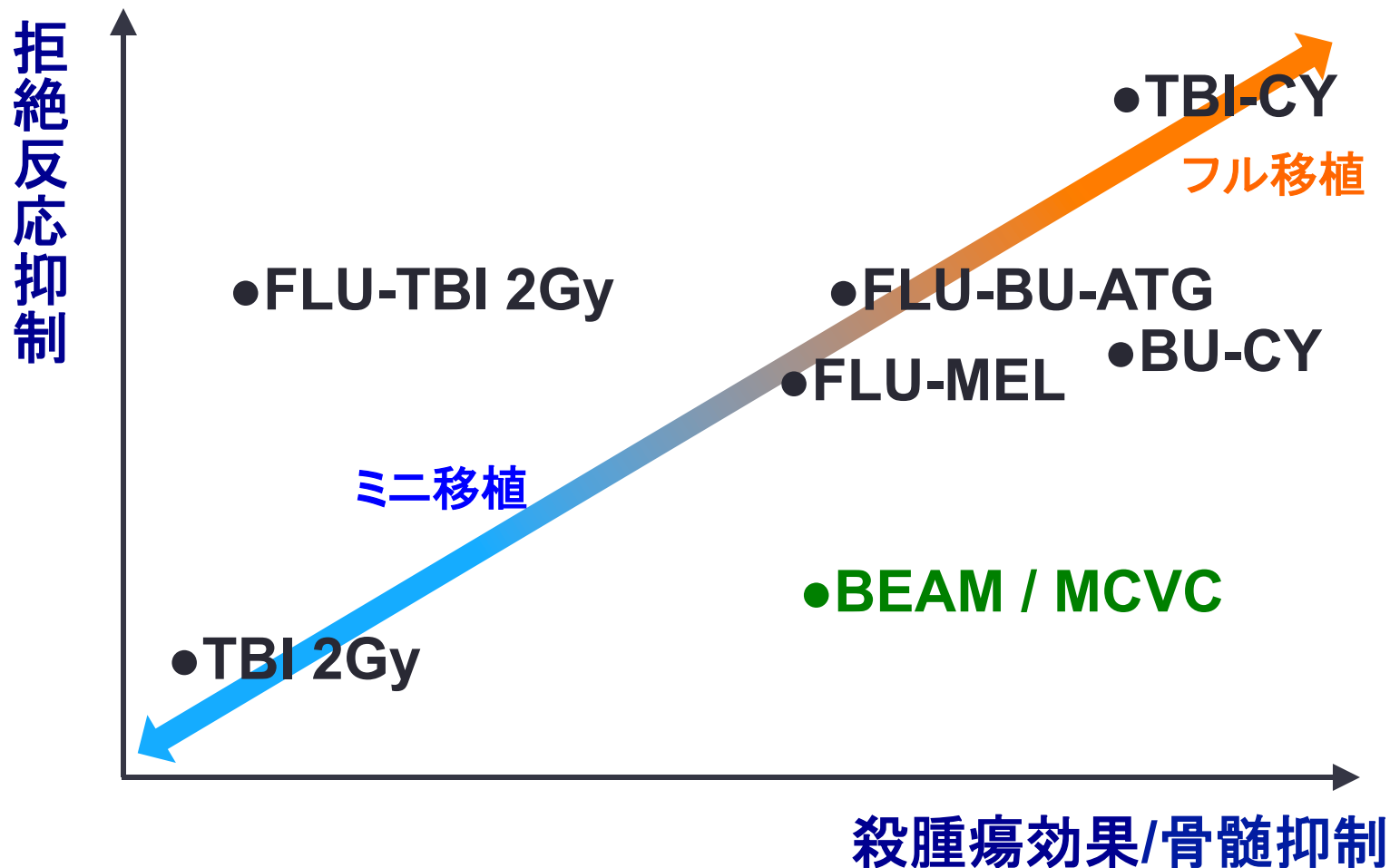
- **RRT**が少なく、**高齢者**でも可能。
- 低～中等度の**拒絶反応(rejection)**抑制効果。
- 移植片の同種免疫反応による**GVL効果のみを期待**する。

### 短所

- 前処置が軽く、**腫瘍細胞が残存**する(≡再発率が高い)。



# 前処置の位置づけ



# Q. GVHDとは？

## Graft versus Host Disease



### 移植片 対 宿主 病

- 生着した**ドナー由来のリンパ球**(T細胞)が、患者(宿主)を非自己と認識して攻撃する免疫学的な病態。
- **HLAを可能な限り一致させる**ことで、GVHD発症の頻度を減らすことが出来る。
- **急性(移植後100日まで)**と**慢性(移植後100日以降)**に区別される。
- 急性GVHDは**移植細胞中に存在したドナーリンパ球**により、慢性GVHDは移植された**造血幹細胞より分化・成熟したリンパ球**により発症する。

# 急性GVHD

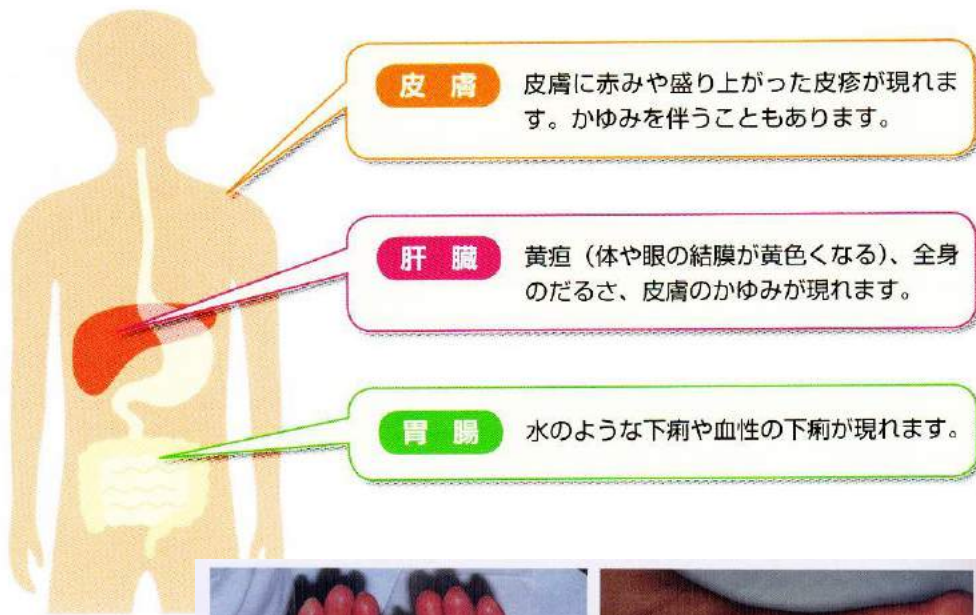


図1 急性GVHD  
手掌の紅斑。



図2 急性GVHD  
足底の紅斑。

標的臓器は、皮膚、肝臓、消化管。

## GVHD重症度分類

Stage	皮膚【皮疹(%)】	肝【総ビリルビン】(mg/dl)	消化管【下痢】(ml/day)
1	<25	2-3	500-1000 または 持続する嘔気
2	25-50	3-6	1000-1500
3	>50	6-15	>1500
4	全身性紅皮症	>15	高度の腹痛・腸閉塞

# 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

- おうだん 黄疸（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

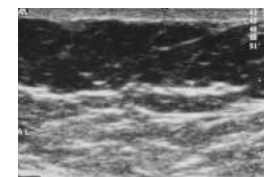
- 血小板が少なくなって出血しやすくなる



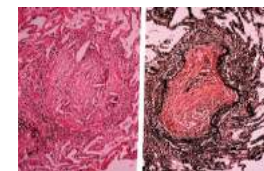
Ocular sicca



Oral ulcers



Skin sclerosis

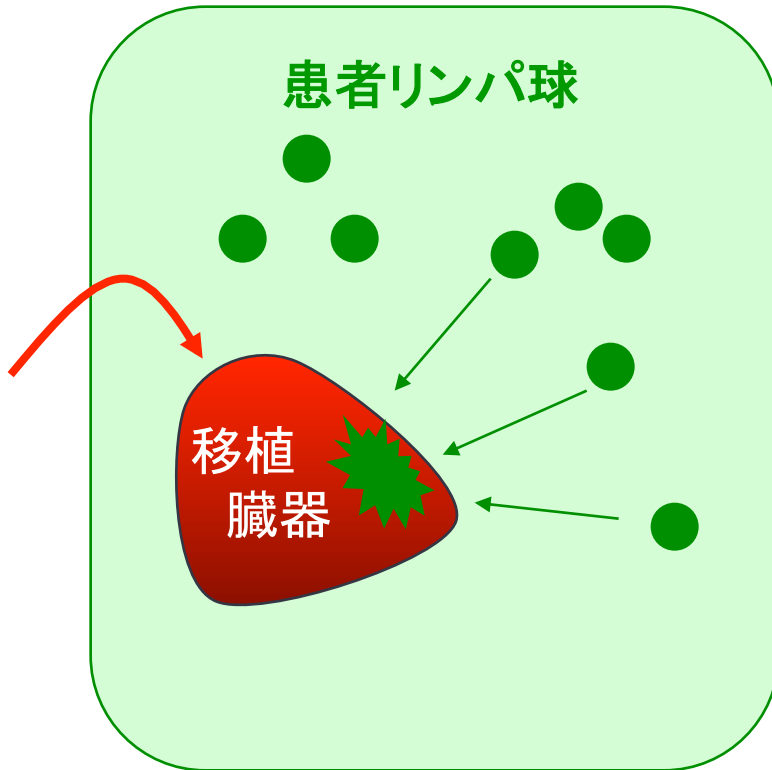


Bronchiolitis obliterans

症状は多彩で、**標的臓器は全身**。皮膚が硬くなる、涙や唾液が出ないなど、いわゆる自己免疫疾患類似の（強皮症、Sjogren症候群など）の症状が出現する。

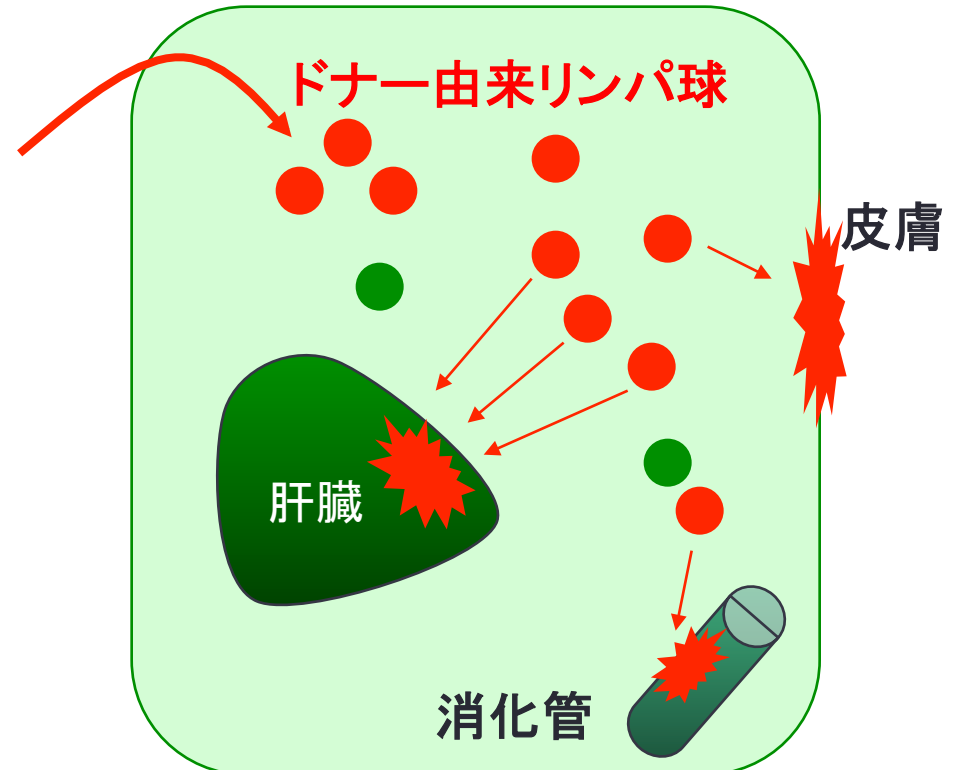
# Q. Rejection (拒絶反応)とGVHDの違いは？

## Rejection



攻撃対象: 移植(ドナー)臓器

## GVHD



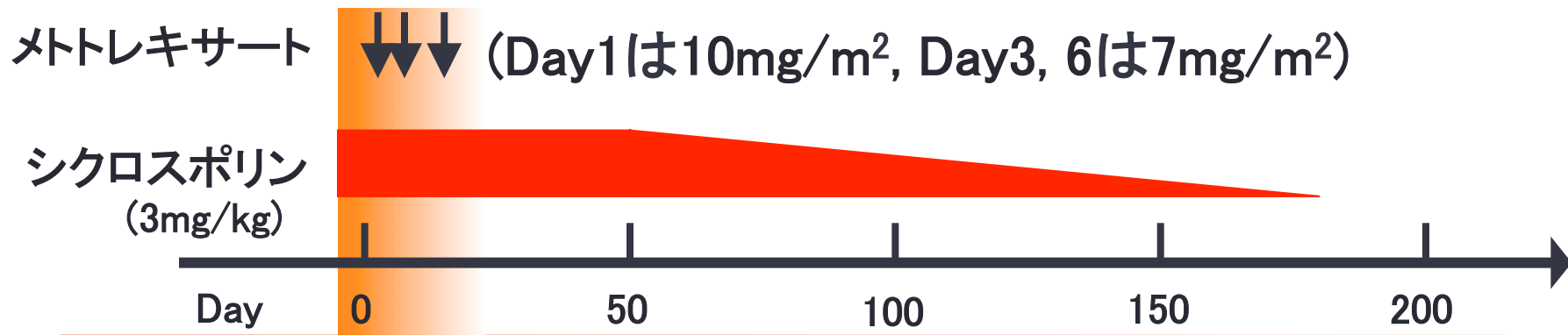
攻撃対象: 患者臓器

■ ドナー由来臓器・細胞

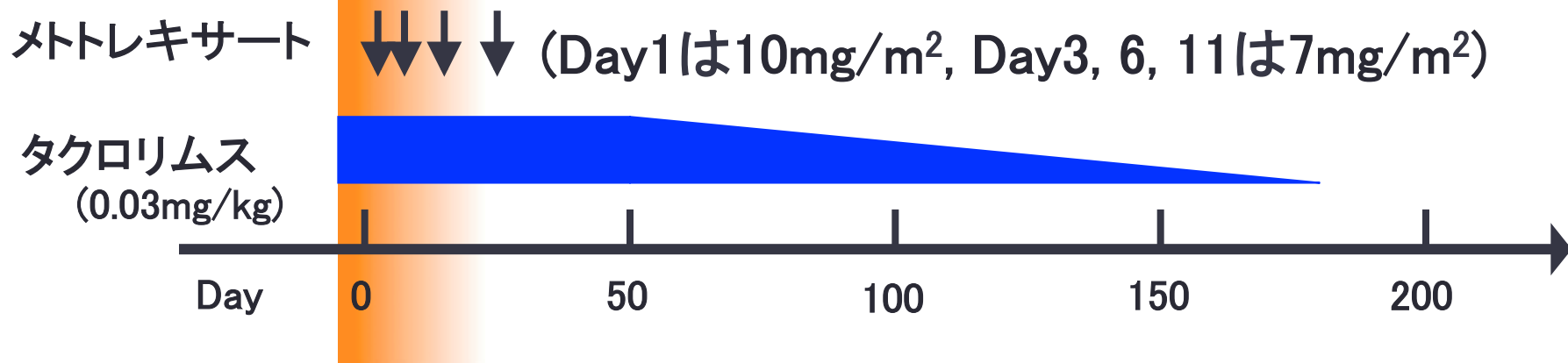
■ 患者由来臓器・細胞

# Q. GVHDの予防法は？

## HLA一致血縁ドナーの場合



## 非血縁またはHLA不一致血縁ドナーの場合

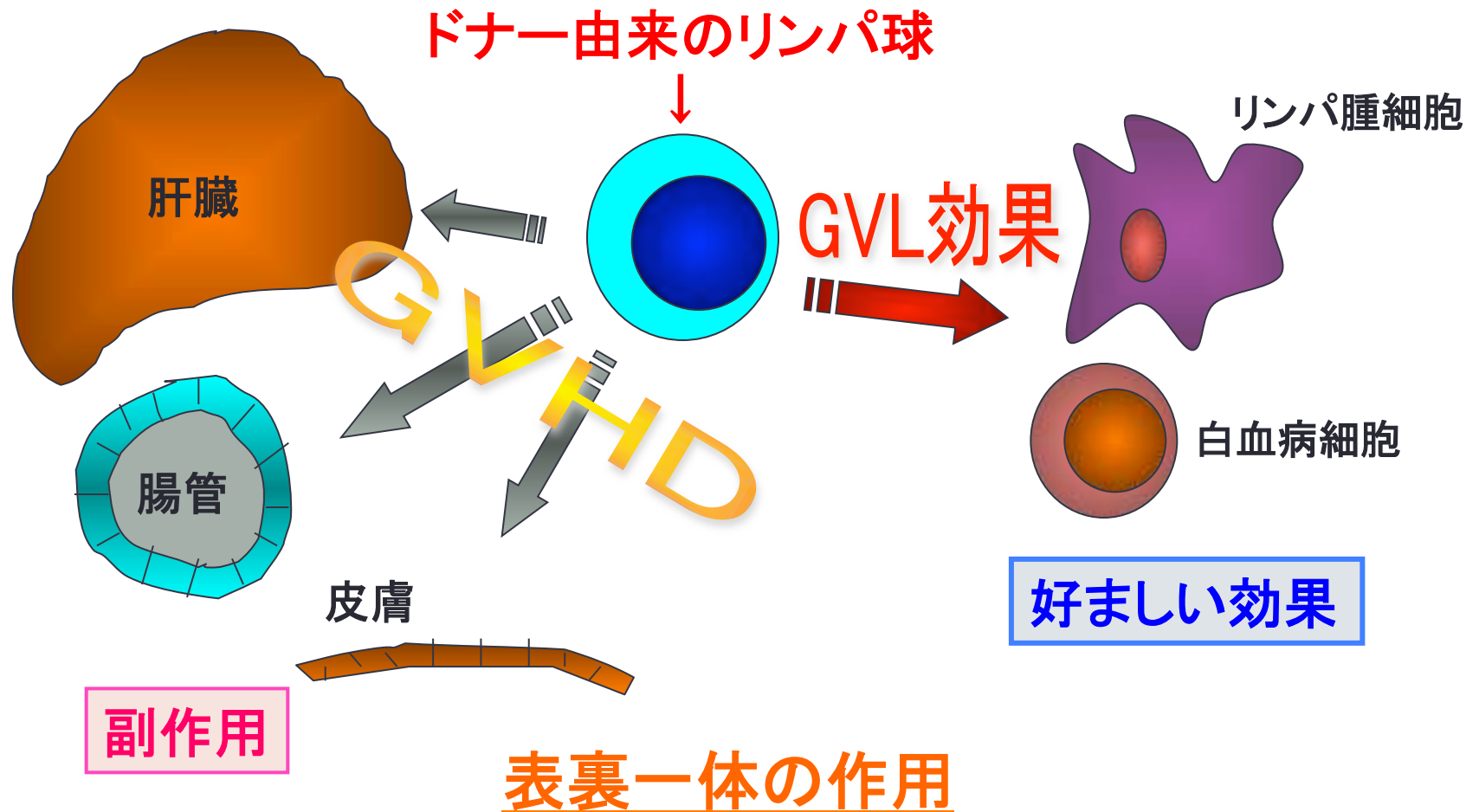


Rejection (拒絶反応)  
予防にも

# Q. GVL効果とは？

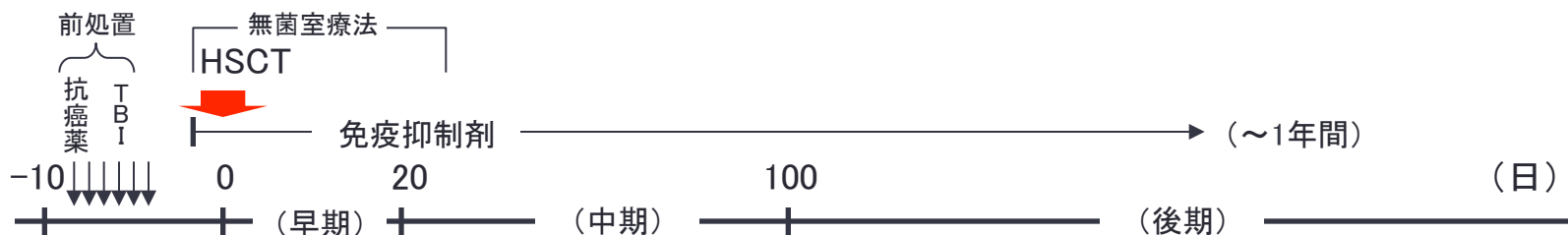
## Graft versus Leukemia/Lymphoma

移植したドナー由来のリンパ球が、残存する腫瘍細胞を攻撃する効果。





# Q. その他の合併症は？



## 治療関連毒性(RRT)

皮膚障害  
 口腔・消化管粘膜障害  
 出血性膀胱炎

## 生着症候群

急性GVHD  
 (重症度 I ~ IV)

慢性GVHD(限局型、全身型)  
 低 $\gamma$ グロブリン血症

## 肝中心静脈閉塞症(hepatic VOD)

急激な腹水貯留、黄疸

## 血栓性微小血管障害(TMA)

下血、溶血性貧血、血小板減少

## 細菌・真菌感染症

カンジダ  
 グラム陽性菌: 口内炎・カテーテル  
 グラム陰性桿菌: Bacterial translocation

アスペルギルス  
 被包化細菌: 肺炎球菌・インフルエンザ桿菌  
 髄膜炎菌など

ニューモシスチス

## ウイルス感染症

HSV: 口内炎  
 HHV-6: 脳炎  
 CMV: 肺炎、腸炎、造血抑制  
 アデノウイルス: 出血性膀胱炎

VZV: 带状疱疹、内臓播種

晩期障害: 内分泌障害(甲状腺)・不妊・二次発がんなど