

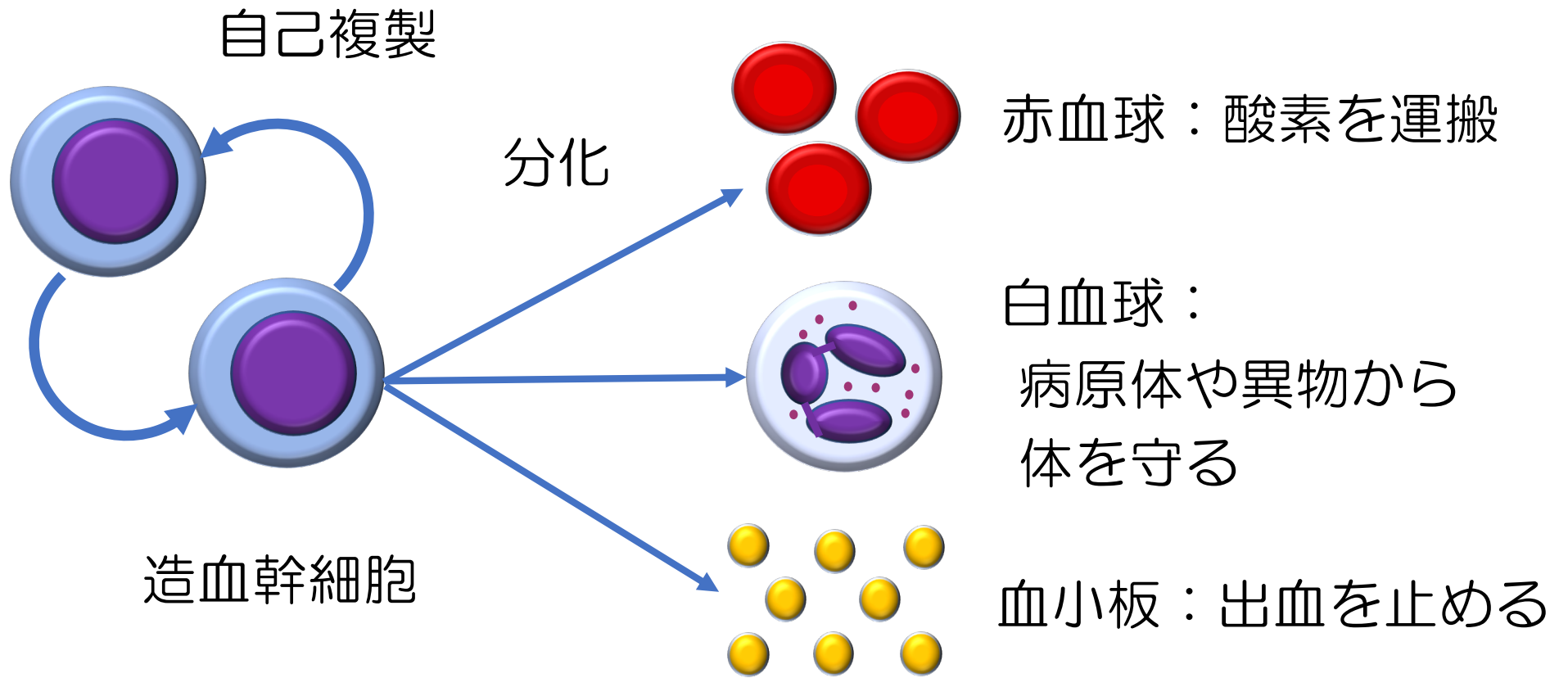
造血幹細胞移植

- 造血幹細胞とは
- 造血細胞移植：自家移植と同種移植
- 移植の適応疾患・移植件数の推移
- 同種移植における免疫反応・HLA・移植前処置
- 移植方法の多様性
- 移植の成否・合併症
- 新しい移植方法



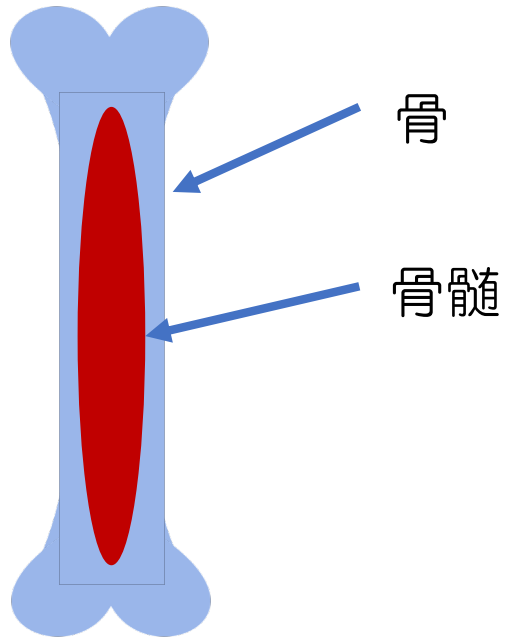
愛知県がんセンター 血液・細胞療法部

造血幹細胞



- 造血幹細胞は、この自己複製能をもち絶えず体内に保たれると共に、血球として、酸素を運ぶ赤血球、体を守る白血球、血をとめる血小板に分化する働きを持ちます。
- 移植のためには、この造血幹細胞を取り出す必要があります。自己複製能がありますので、体から取り出して、なくなってしまうものではありません。

造血細胞 骨髄



骨

骨髄

長所

- 通常1回の採取で必要細胞数を確保できる
- 過去の実績があり，採取方法が確立している

短所

- 全身麻酔に伴う合併症
- 疼痛・出血・感染などの穿刺部合併症
- 採取前に自己血貯血の準備

採取する部位



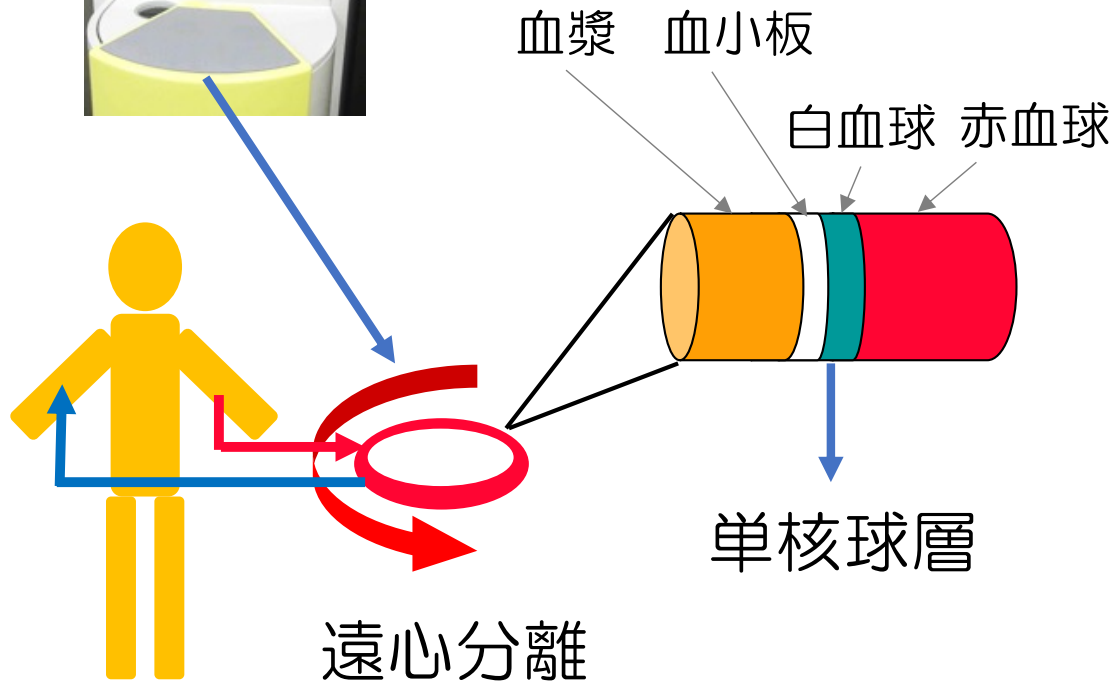
腸骨

- 造血幹細胞のもととしては、まず、骨髄があげられます。
- 骨髄採取術とは、全身麻酔のもと、骨盤の後ろのちょうどズボンのベルトが当たる左右の部分で、針を骨に刺して、骨髄液を吸い取ります。歴史が一番長い採取方法です。

造血細胞 末梢血



成分採血装置



長所

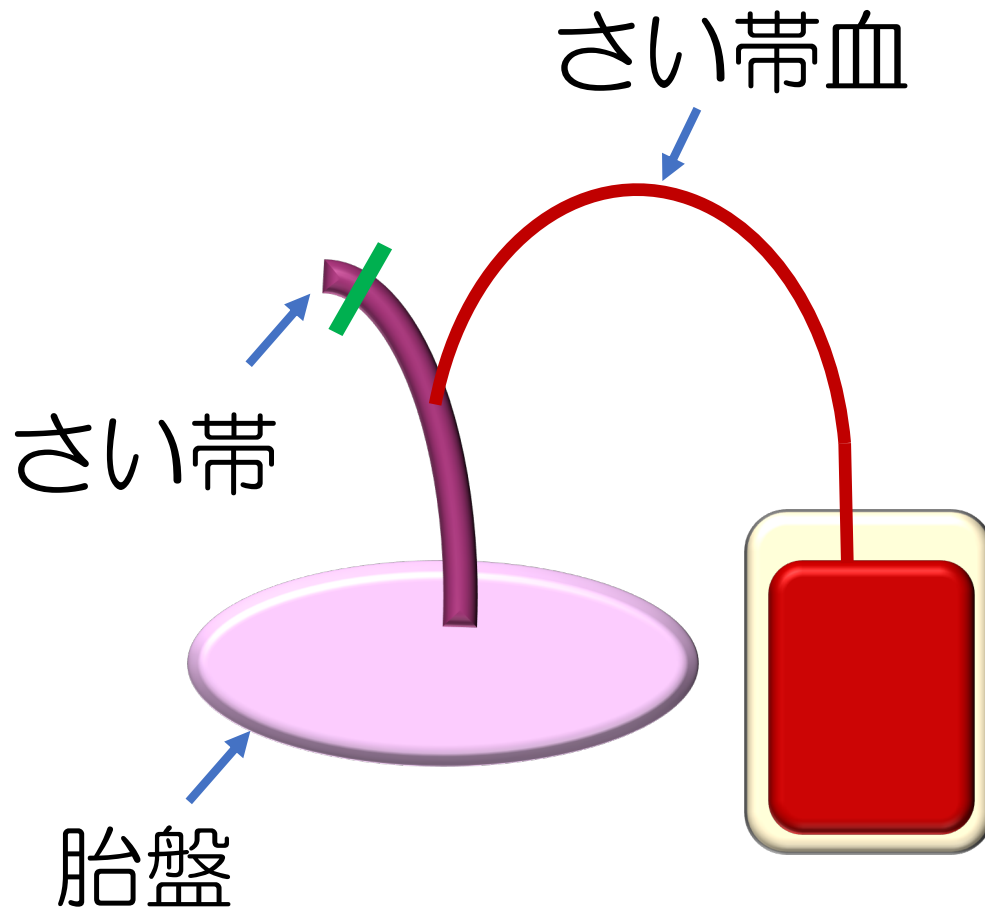
- 全身麻酔が不要
- 自己血貯血が不要

短所

- G-CSF投与に伴う合併症
- アフェレーシスに伴う合併症
- 1回の採取で必要細胞数を確保できないことがある
- G-CSF投与の長期的安全性

- 2番目の方法は、体をめぐる血液から採取する方法で、末梢血幹細胞採取術と呼びます。
- 顆粒球コロニー刺激因子であるG-CSFを投与すると、骨髓中の造血幹細胞が末梢血中にもれ出てきます。血液を体の外に導き、成分採血装置を使って、この細胞成分を効率的に採取し、あとの成分は体へ返します。

造血細胞 さい帯血



長所

- ドナーに対する負担がほとんどない

短所

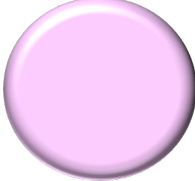

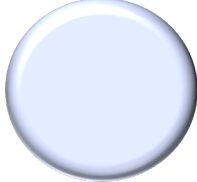
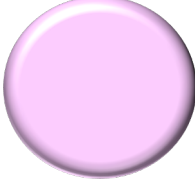

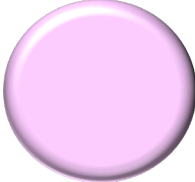

- 分娩中あるいは分娩直後に臍帯血を採取（産科の協力）

• 3番目の方法は、お産のあとの赤ちゃんから離れた胎盤につながるへそのお、これを「さい帯」と呼びますが、そこから、採取し凍結保管する方法です。

母親と赤ちゃんには影響のない方法ですが、産科スタッフの協力が不可欠です。

造血幹細胞の多様性

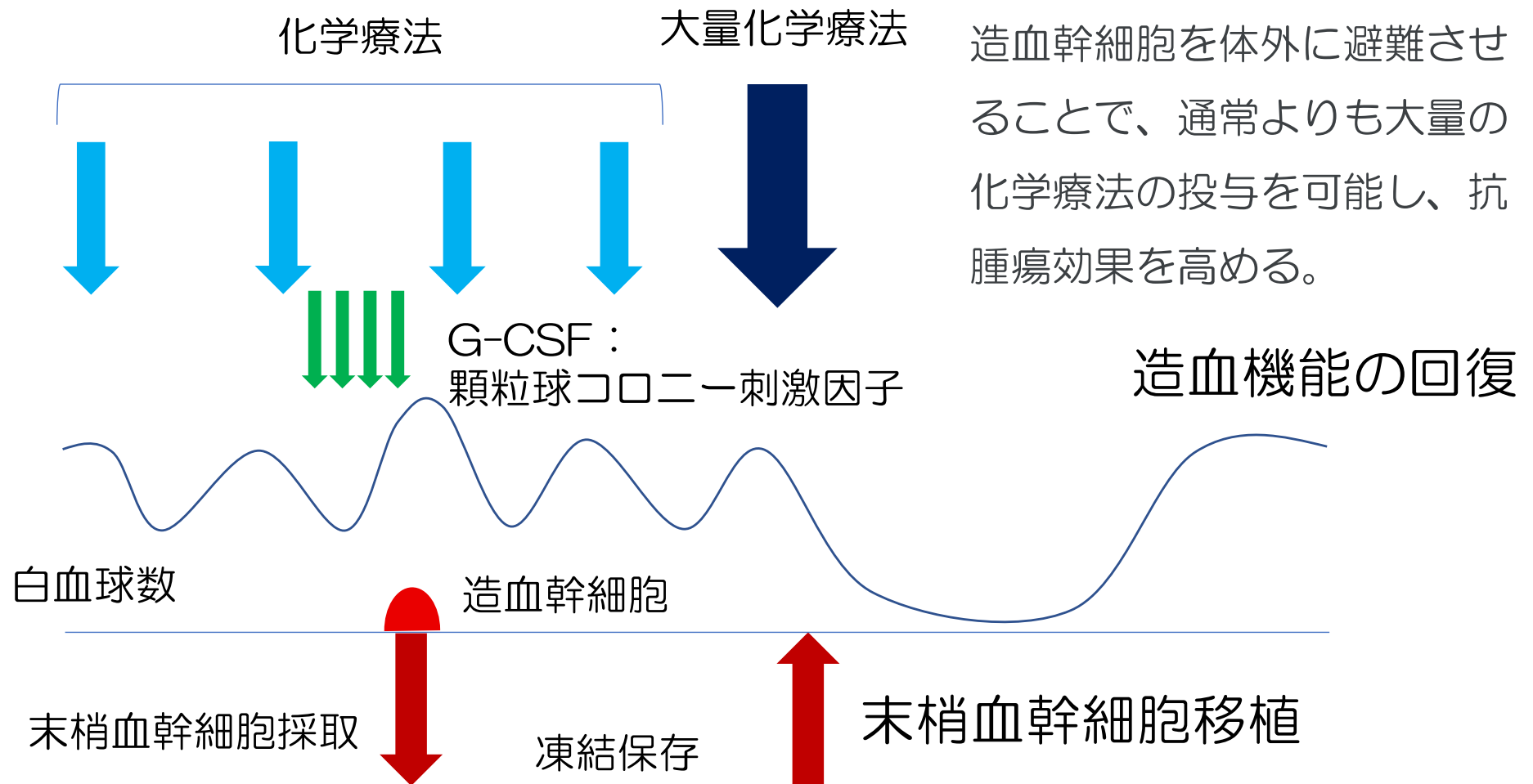
移植に用いる幹細胞源

	自家	血縁	バンク
骨髄			
末梢血			
さい帯血			

• 以上のように、移植に用いる造血幹細胞には多様性があり、各々の特徴を理解して選択する必要があります。

自家造血幹細胞移植

造血細胞を体外に避難+大量化学療法



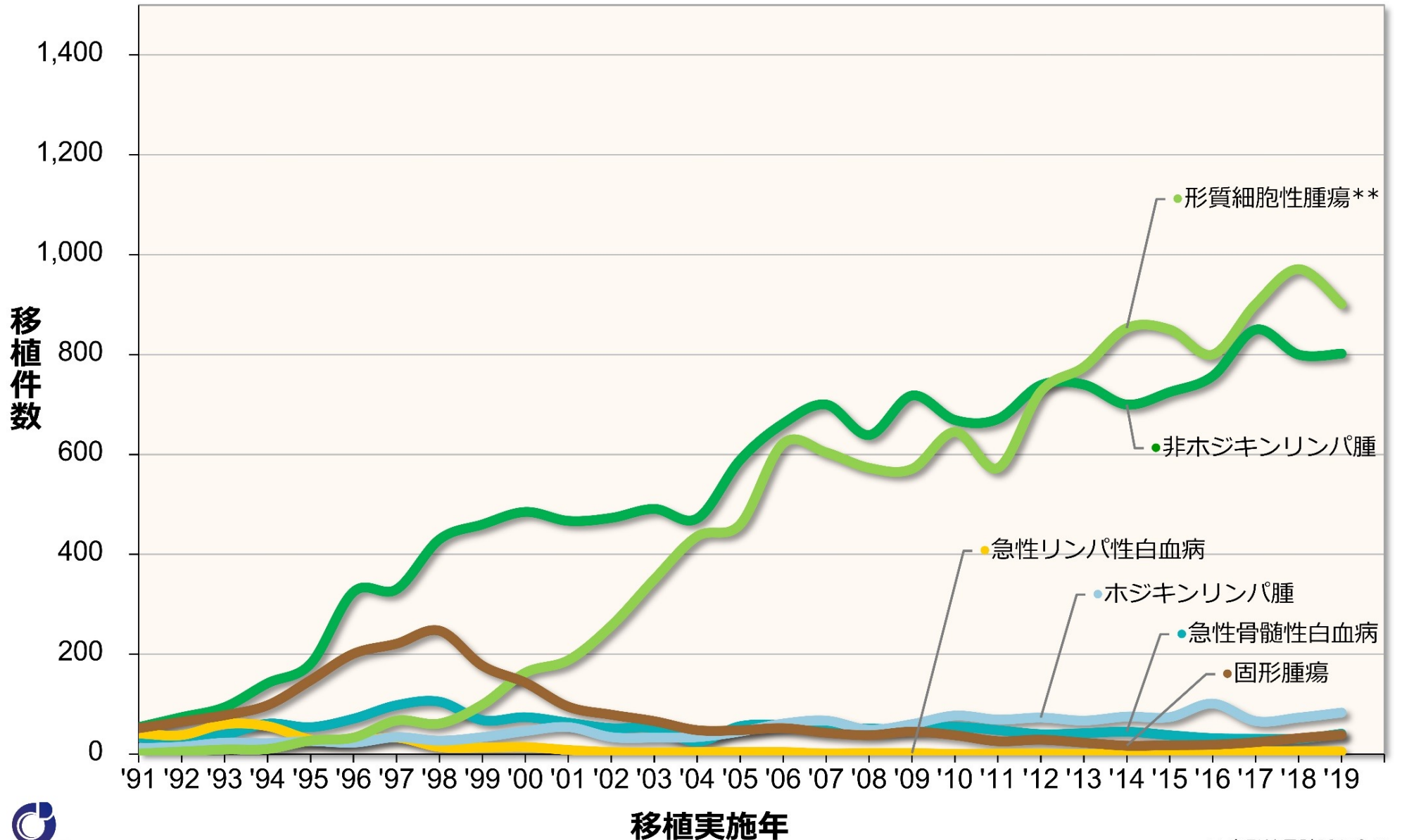
造血幹細胞移植件数の年次推移

●●●● 主な疾患 ●●●●

自家移植

移植時年齢
16歳以上

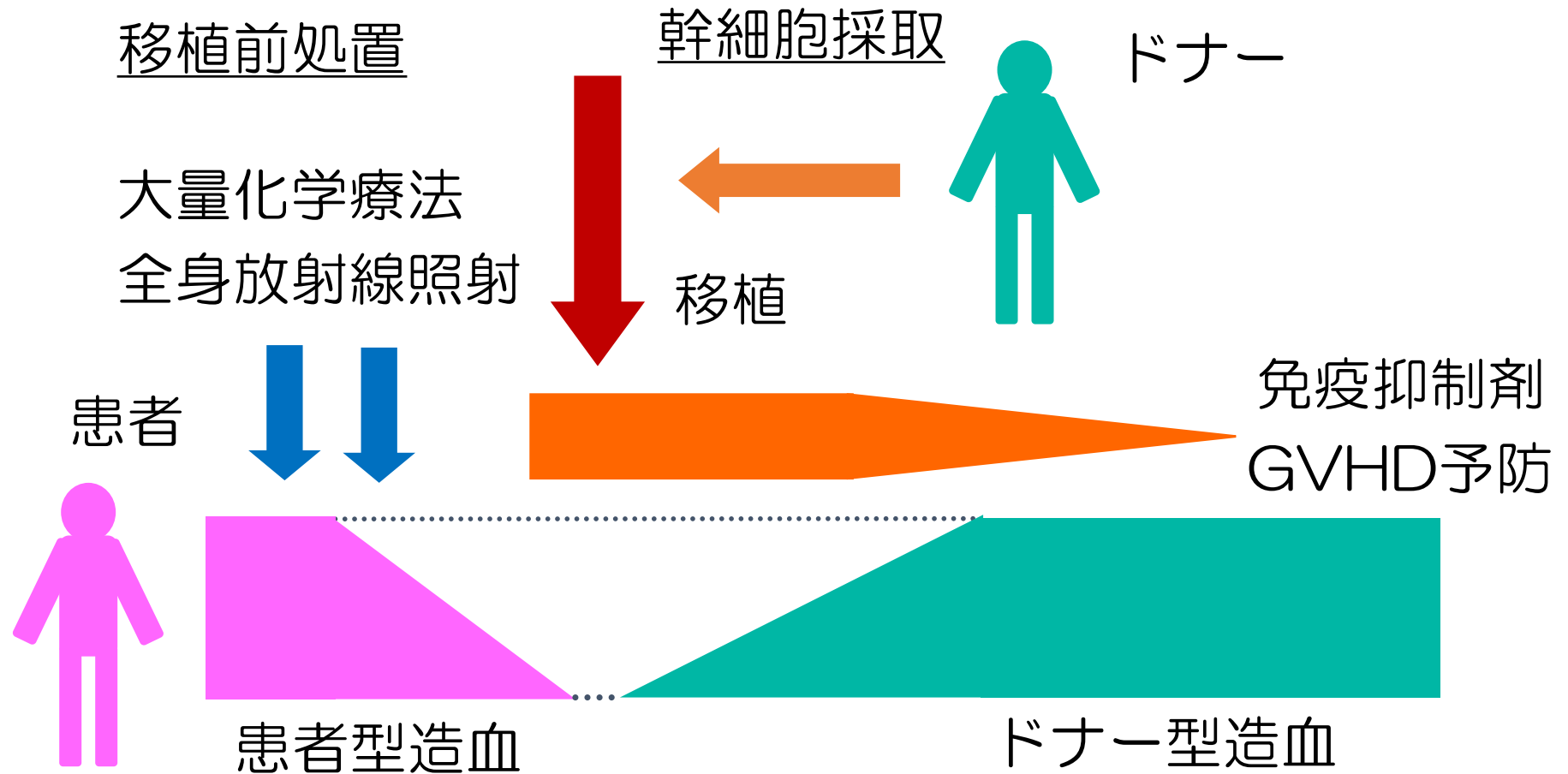
急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 非ホジキンリンパ腫 ホジキンリンパ腫 形質細胞性腫瘍** 固形腫瘍



**多発性骨髄腫を含む

同種造血幹細胞移植

腫瘍の混入のない移植片 + 移植片対腫瘍効果



• 抗がん剤や放射線治療を行い、患者の病気の細胞を含む造血細胞をからにして、新たにドナーから健康な造血細胞を移し入れます。さらに、ドナー由来の免疫細胞が患者の腫瘍細胞を攻撃してくれること、移植片対腫瘍効果を期待します。

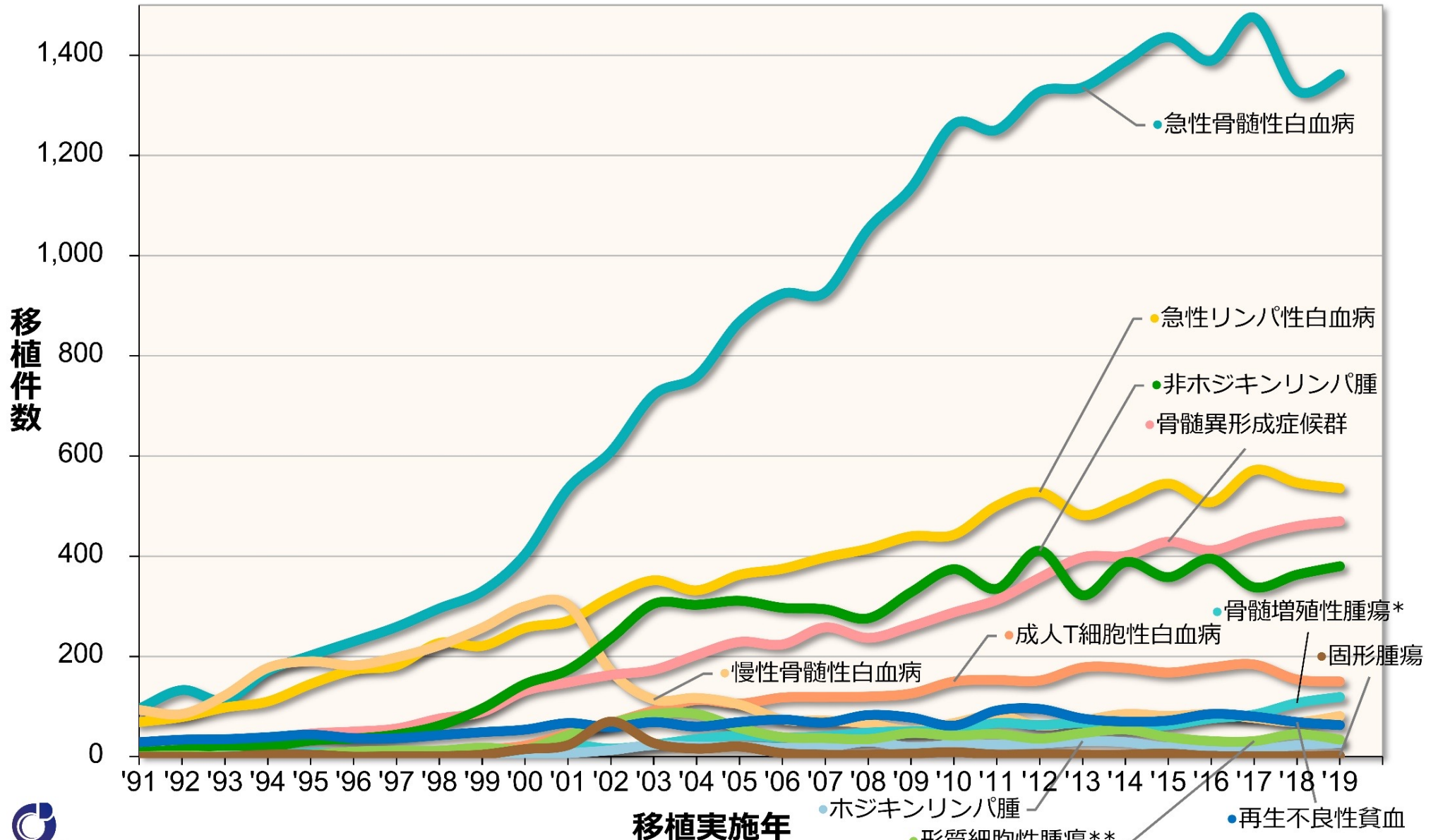
造血幹細胞移植件数の年次推移

●●●● 主な疾患 ●●●●

同種移植

移植時年齢
16歳以上

- 急性骨髄性白血病
- 急性リンパ性白血病
- 成人T細胞性白血病
- 慢性骨髄性白血病
- 骨髄異形成症候群
- 骨髄増殖性腫瘍*
- 非ホジキンリンパ腫
- ホジキンリンパ腫
- 形質細胞性腫瘍**
- 再生不良性貧血
- 固形腫瘍



*骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍を含む
**多発性骨髄腫を含む

同種造血幹細胞移植

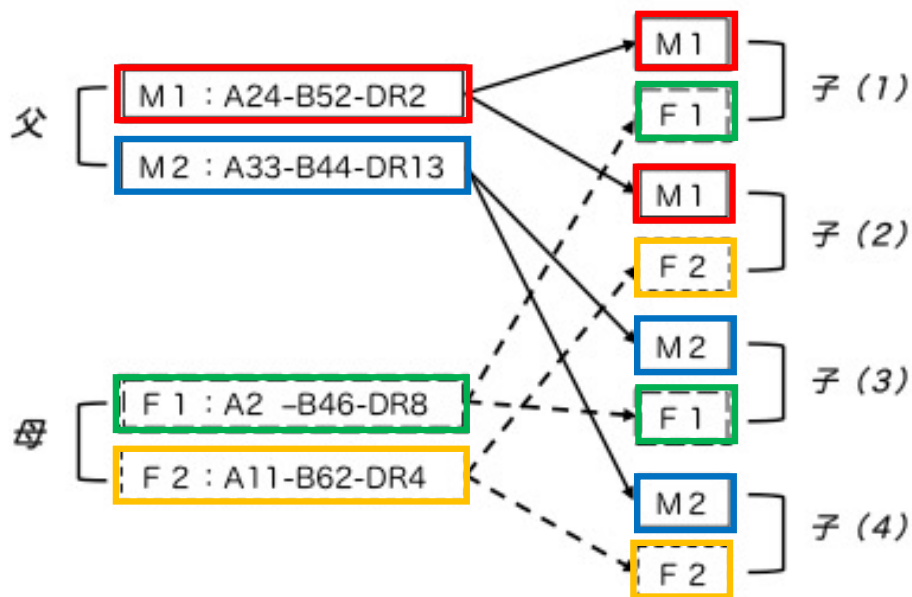
拒絶・GVHD・移植片対腫瘍効果



- 同種移植に関わる免疫反応は複雑です。患者の残存する免疫細胞がドナーの造血細胞を攻撃すると生着がえられず、拒絶されます。
- 一方、逆に、ドナー由来の免疫細胞が患者の体の細胞を攻撃する有害な反応を、移植片対宿主病・GVHDと呼びます。GVHDの予防と治療のために、免疫抑制剤を用います。

患者・ドナーのHLA

家族内のHLA型のパターン (例)



- 白血球の血液型：

HLA (Human Leukocyte Antigen)、ヒト白血球抗原、組織適合抗原

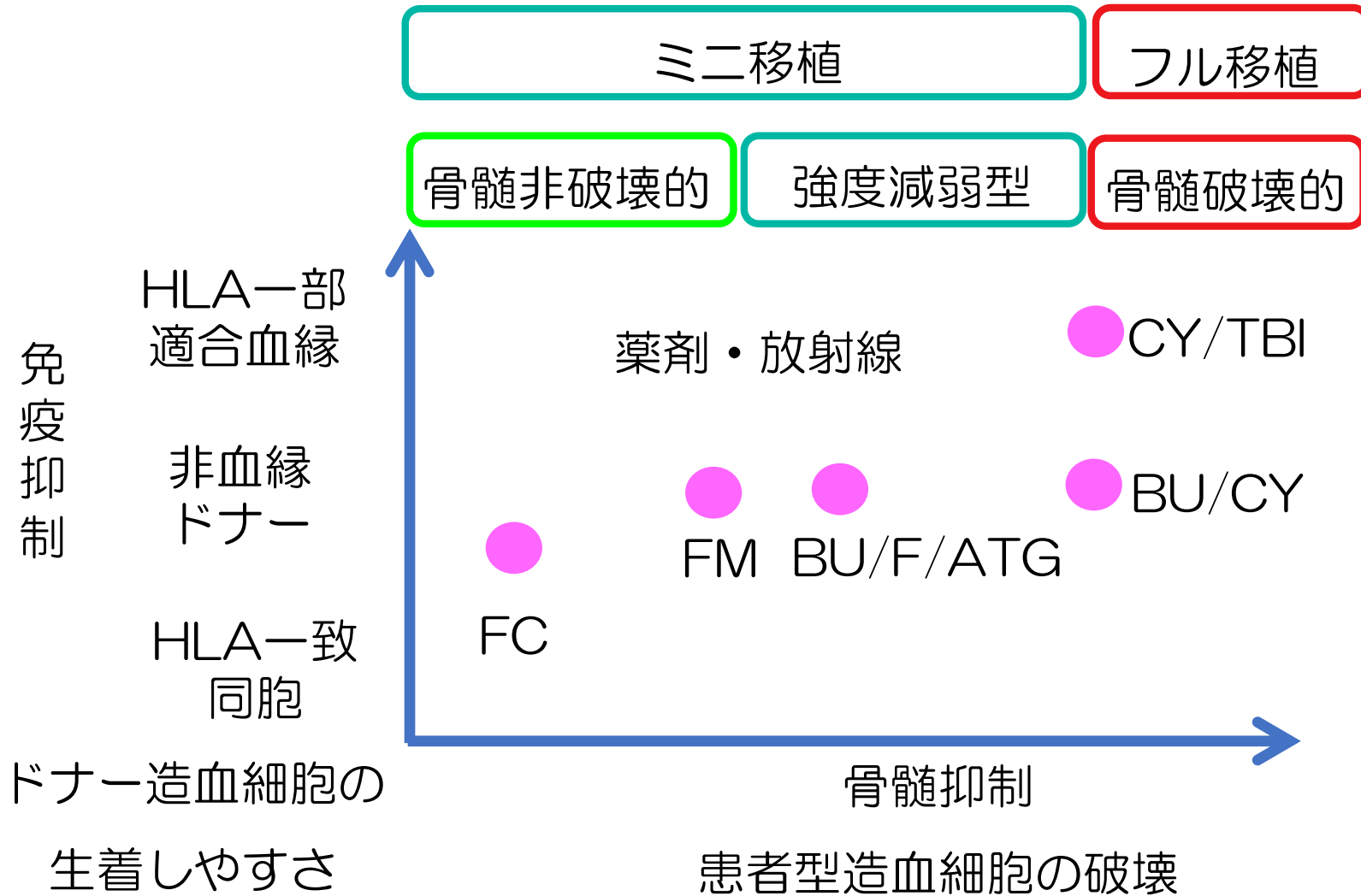
- HLA：

A座、B座、DR座など、それぞれが数種類から数十種類、組み合わせは数万通り。HLA型は対になる。

- 両親から片方ずつ受け継ぐ。兄弟姉妹は最大4種類に分かれ、4人の内1人の確率で一致。

- 日本では、血縁者の中にHLAの一致する人を見つけられる患者は30%位。

移植前処置



・移植の前の抗がん剤や放射線治療を移植前処置と呼びます。目的としては、患者の造血細胞を破壊する骨髄抑制作用とドナーからの造血細胞の生着を促す、免疫抑制作用を併せ持ちます。各々の強さをコントロールすることができるようになり、高齢や臓器の働きが不十分な患者さんも移植が受けられるようになりました。

移植方法の多様性

幹細胞

ドナー

HLA

前処置

GVHD予防

骨髄

同胞

適合

フル移植

sMTX/CsA

末梢血

他の血縁

一部適合

ミニ移植

sMTX/Tac

さい帯血

バンク

ATG

PTCY

・以上の移植方法をまとめたものです。移植方法は、幹細胞・ドナー・HLA・前処置・GVHD予防の方法により多様です。患者さんの状態に応じて最適な方法を選ぶ必要があります。

移植の成否・合併症

組織適合抗原（HLA）・移植前処置

免疫抑制療法（GVHD予防）

移植細胞数・幹細胞源

化学療法歴・輸血歴 など

生着・拒絶

感染症（日和見感染）

移植片対宿主病
（GVHD）

臓器障害

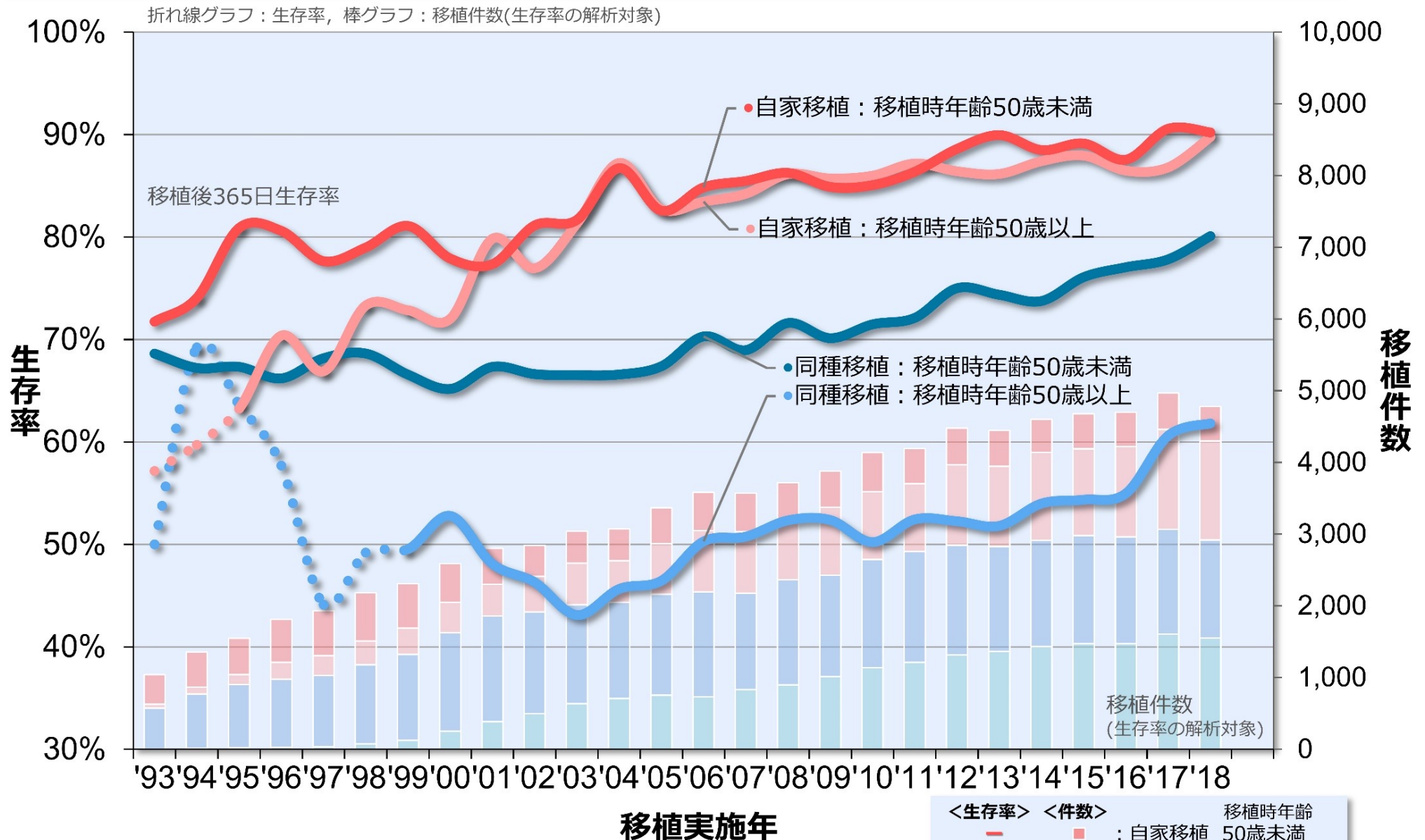
原病の完治・再発

社会復帰・生活の質

・移植療法の目標は病気の完治と社会復帰や生活の質を保つことにあります。移植方法は手段に過ぎません。合併症として、拒絶、移植片対宿主病、免疫不全における感染症、前処置などに伴う臓器障害を克服することが必要です。そのためには、予防や支持療法が重要となります。

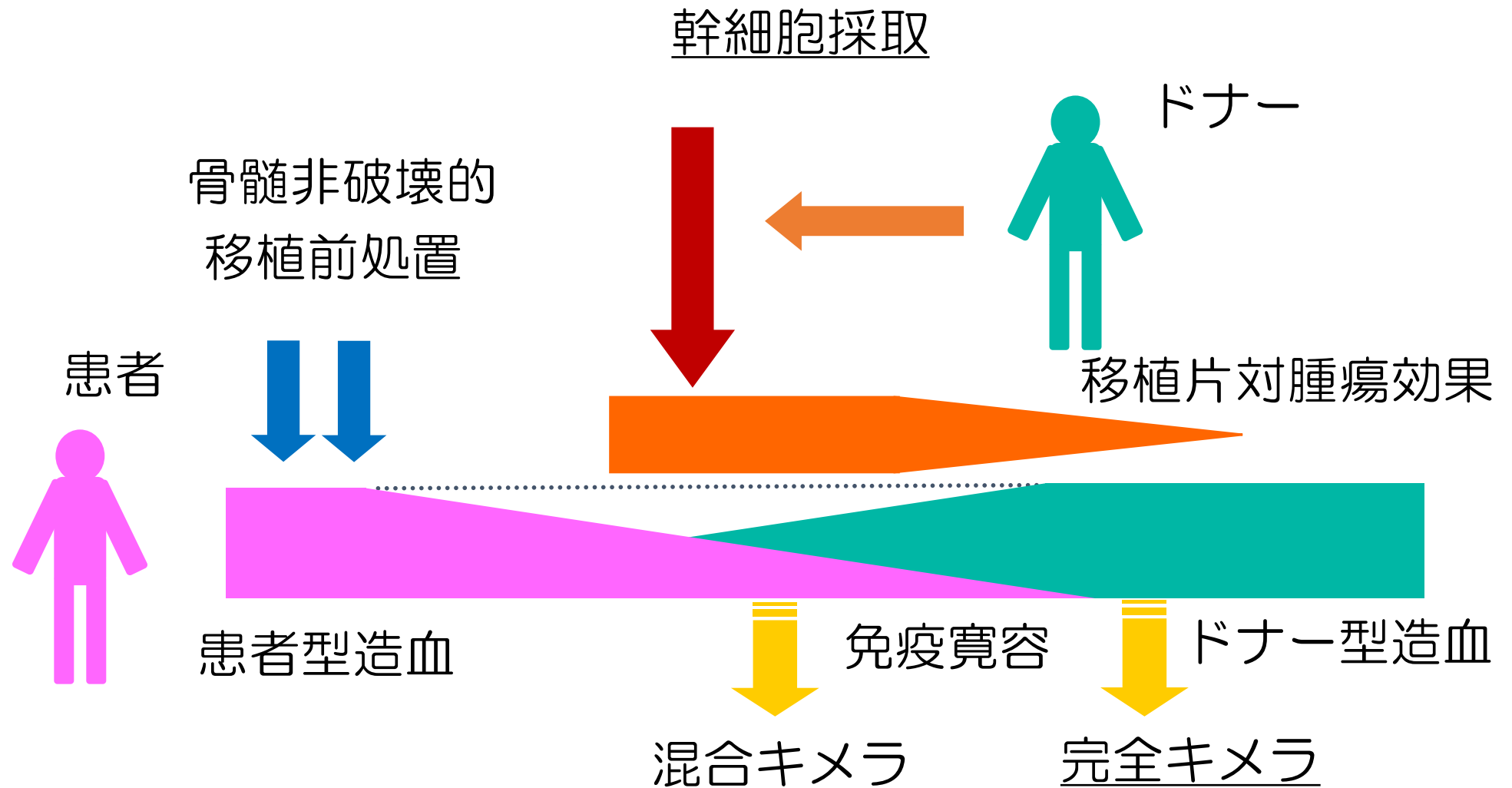
移植後365日 生存率の年次推移

自家移植
同種移植



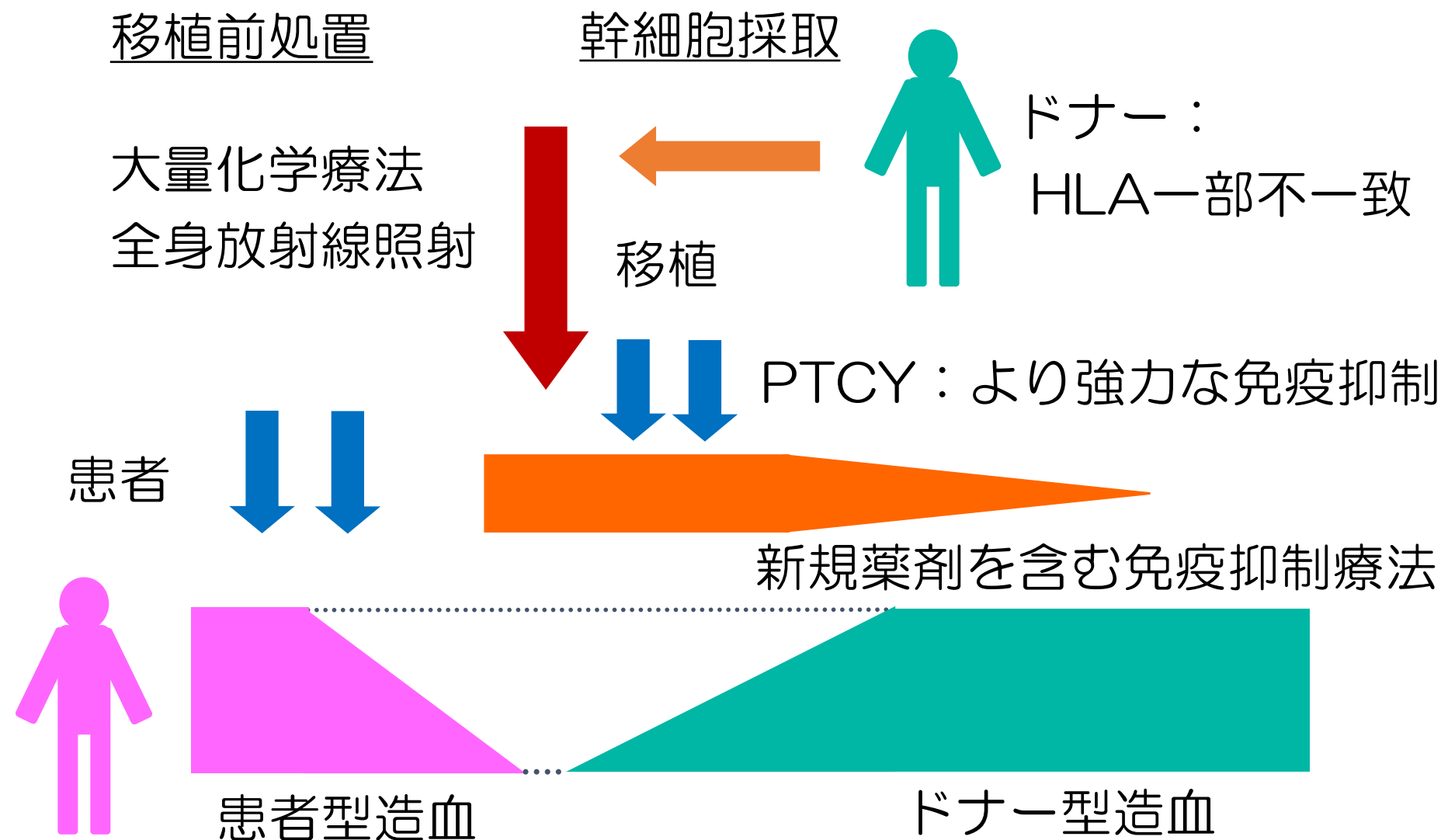
<生存率>	<件数>	移植時年齢
— (Red)	■ (Red)	: 自家移植 50歳未満
— (Pink)	■ (Pink)	: 自家移植 50歳以上
— (Dark Blue)	■ (Dark Blue)	: 同種移植 50歳未満
— (Light Blue)	■ (Light Blue)	: 同種移植 50歳以上

骨髓非破壊的移植



• 新しい治療法をのの一つは、骨髓非破壊的移植に代表されるミニ移植です。患者型の造血を完全に消しきらずに、ドナーから移植を行います。患者とドナーの造血細胞が混じり合ったキメラ状態を経て、ドナーの免疫細胞の力で、徐々にドナー型の造血を移行します。前処置が比較的穏やかな移植方法です。

HLA一部不一致移植



• 新しい治療法の2番目としては、HLAの型が一部不一致の血縁者ドナーからの移植です。HLA型不一致の場合、拒絶や重症のGVHDの恐れが高まります。しかし、移植前処置を工夫し、また、移植後早期により強力な免疫抑制療法を追加することにより、より安全に移植ができるようになりました。

当施設の移植療法のあゆみ



造血細胞移植の将来

- 移植適応・方法の最適化・臨床研究
- 細胞免疫療法の基盤：
 - 腫瘍特異的な免疫細胞・抗体の導入
 - 腫瘍に特異的な新規治療薬との併用
- 幹細胞源の拡大：さい帯血・HLA一部不一致血縁等
- 移植前処置の最適化：ミニ～フル移植
- 合併症の軽減：GVHD予防・治療、感染症診断・治療等
- 社会復帰・生活の質：多職種患者支援、長期フォローアップ