

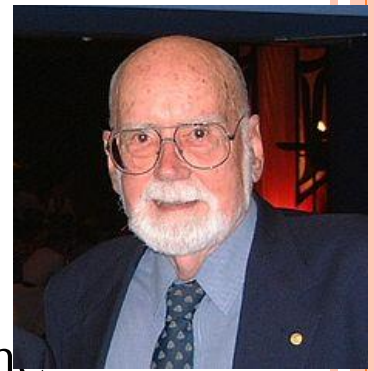


幹細胞移植 之原理和適應症

2018-12-8 彰基血腫
曾若涵

1

歷史緣由



- 歷史上最早的移植是異體骨髓移植 (allogeneic bone marrow transplantation, BMT) 可追溯到 1939 年，由 Osgood 等人將 18 ml 哥哥的骨髓輸入再生不良性貧血的弟弟身上。
- 西元 1959 年，美國西雅圖 Fred Hutchinson 治癌中心以 Dr. Thomas ED 為首的骨髓移植小組，首度成功的完成人類同卵雙胞胎間的骨髓移植 (syngeneic BMT)，使得骨髓移植逐漸受到重視。
- 1960 年代，由於人類白血球組織抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 檢定以及各項移植後照護的進步，為異體骨髓移植 奠定了基石。
- 1980 年起，更由於免疫抑制藥物 (如 cyclosporine A) 的發展，骨髓 移植的成績更為進步，**Dr. Thomas** 本人也因為對骨髓移植的貢獻，於 1990 年榮獲諾貝爾醫學獎。

- 自體骨髓移植的發展晚於異體移植，可以追溯到 1959 年 McGovern 等嘗試用來治療末期白血病，但當時骨髓冷凍技術仍未發展，因此只能用非冷凍骨髓。
- 自 1970 年代末起，隨著冷凍骨髓技術的進步，自體骨髓移植已可用來治療淋巴瘤，而在 1980 年代後，更逐漸盛行且凌駕異體移植之上。
- 其後移植技術與概念的進步、抗排斥藥物的發展，使得造血幹細胞移植的應用更加廣泛。

何謂幹細胞移植？

- 異體造血幹細胞移植是將人類白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, 簡稱 HLA) 與病人相符合的健康造血幹細胞，輸注到病人體內，取代發生病變的造血幹細胞，重新發揮正常的功能；其健康造血幹細胞來源包括：**骨髓、周邊血液及臍帶血**
- 自體幹細胞移植，將病人自己治療後健康的幹細胞先抽取並儲存，當時機熟，重建病人因先前疾病所致的骨髓病變，回輸至體內達重建造血功能。

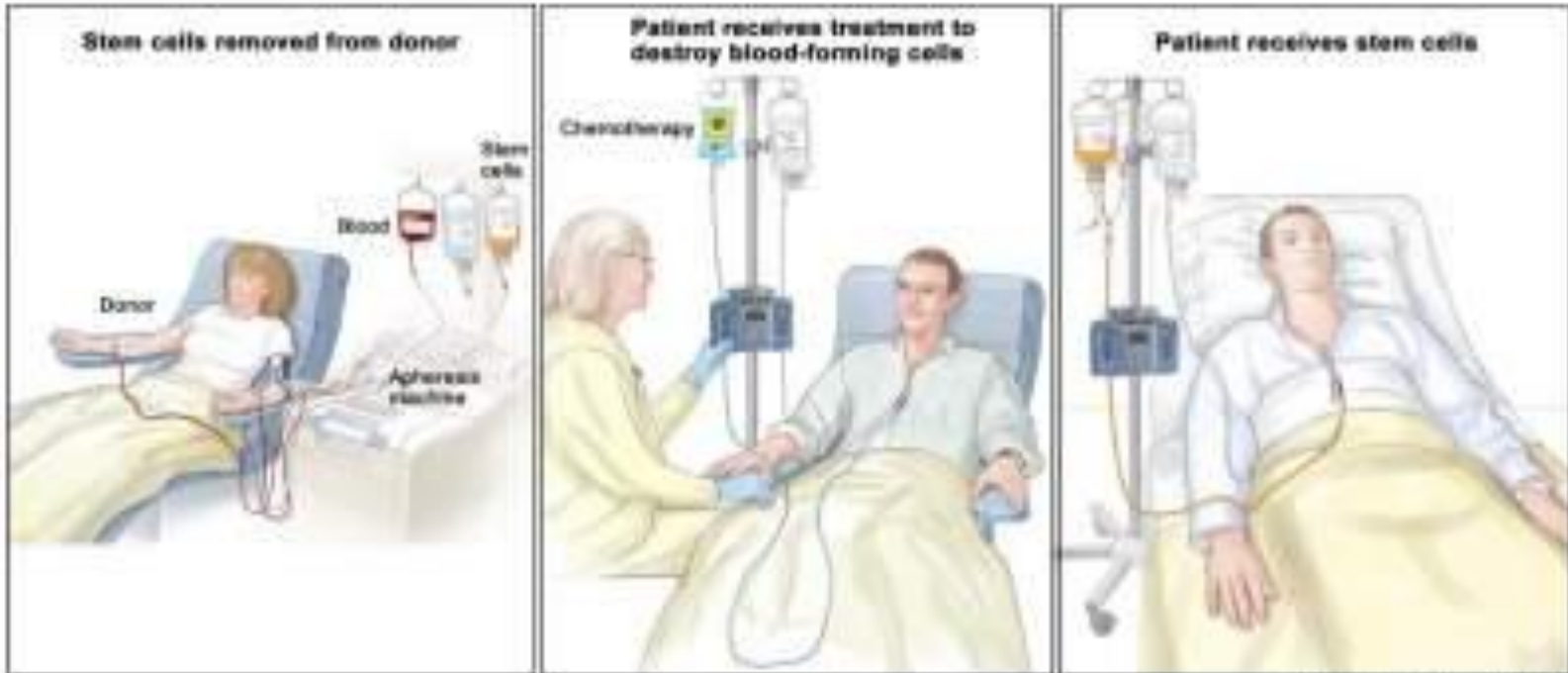
異體幹細胞移植來源？

- 1. 親屬：以**兄弟姊妹優先**（有 1/4 機會 HLA 相合）。
- 2. 非親屬：若與親屬間無 HLA 相合捐贈者，必須經由骨髓庫配對，臍帶血庫也是另一項捐贈來源。
- 3. 捐贈者條件：人類白血球抗原（HLA）在異體移植的免疫調節扮演重要角色，捐贈者的人類白血球抗原必須與受贈者相合。

A genotype	HLA-A*24, 33
B genotype	HLA-B*13, 40
C genotype	HLA-C*03, -
HLA-A, B, C Comment	Equivalent Serotype: A24, A33, B13, B61, Cw10
DR genotype	HLA-DRB1*11, 14
DQA1 genotype	HLA-DQA1*01, 05
DQB1 genotype	HLA-DQB1*03, 05

○ 4. 異體移植的種類：分為骨髓移植、週邊血液幹細胞及臍帶血移植

- (1)骨髓移植：HLA 相合捐贈者捐骨髓中造血幹細胞，需於手術室全身麻醉下，由雙側腸骨後髂處抽取而得。
- (2)週邊血液幹細胞：藉由血球分離機將 HLA 相合捐贈者的週邊血液幹細胞分離出來，此過程中捐贈者不需接受麻醉；但捐贈者必須於3-5天前注射白血球生長激素，以增加週邊血液幹細胞數量。
- (3)臍帶血移植：是另一個造血幹細胞的來源，臍帶血移植和骨髓移植的原理相同，只是使用的原始造血幹細胞來源不同而已。其優缺點有：
 - A、臍帶血移植比骨髓移植較少發生排斥反應。
 - B、提供需要移植的病人，更多一種的選擇機會。
 - C、臍帶血幹細胞可預做庫存，縮短尋找合適捐贈者的時間。
 - D、容量不一定足夠成年人使用。



© 2011 Terese Winslow LLC
USA. All rights reserved.



全民愛健康
骨骼篇7



認識骨髓捐贈



健談

圖文創作：健談 havemary.com
專家諮詢：義大醫院血液腫瘤科主任 蘇裕傑醫師

腸骨捐贈術

骨髓由骨盆上方的腸骨，以注射針取出造血幹細胞。骨髓抽取量以捐贈者體重 (KG) 乘以20ml 為限

手術抽取血量大，因此術前需自體備血，以補充身體流失的血量



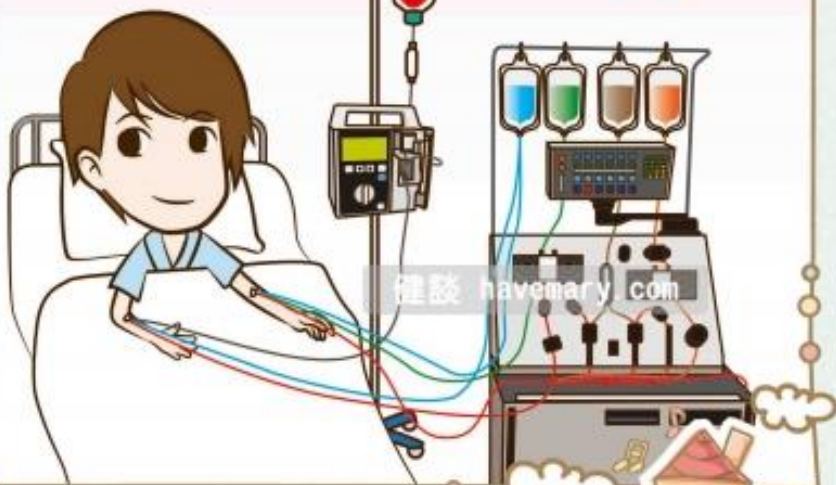
骨髓捐贈相關問題，
建議諮詢「血液腫瘤科」

週邊血捐贈術

血液從週邊血管管路流進血液分離機，取得造血幹細胞，其餘的血液會再回流至捐贈者體內



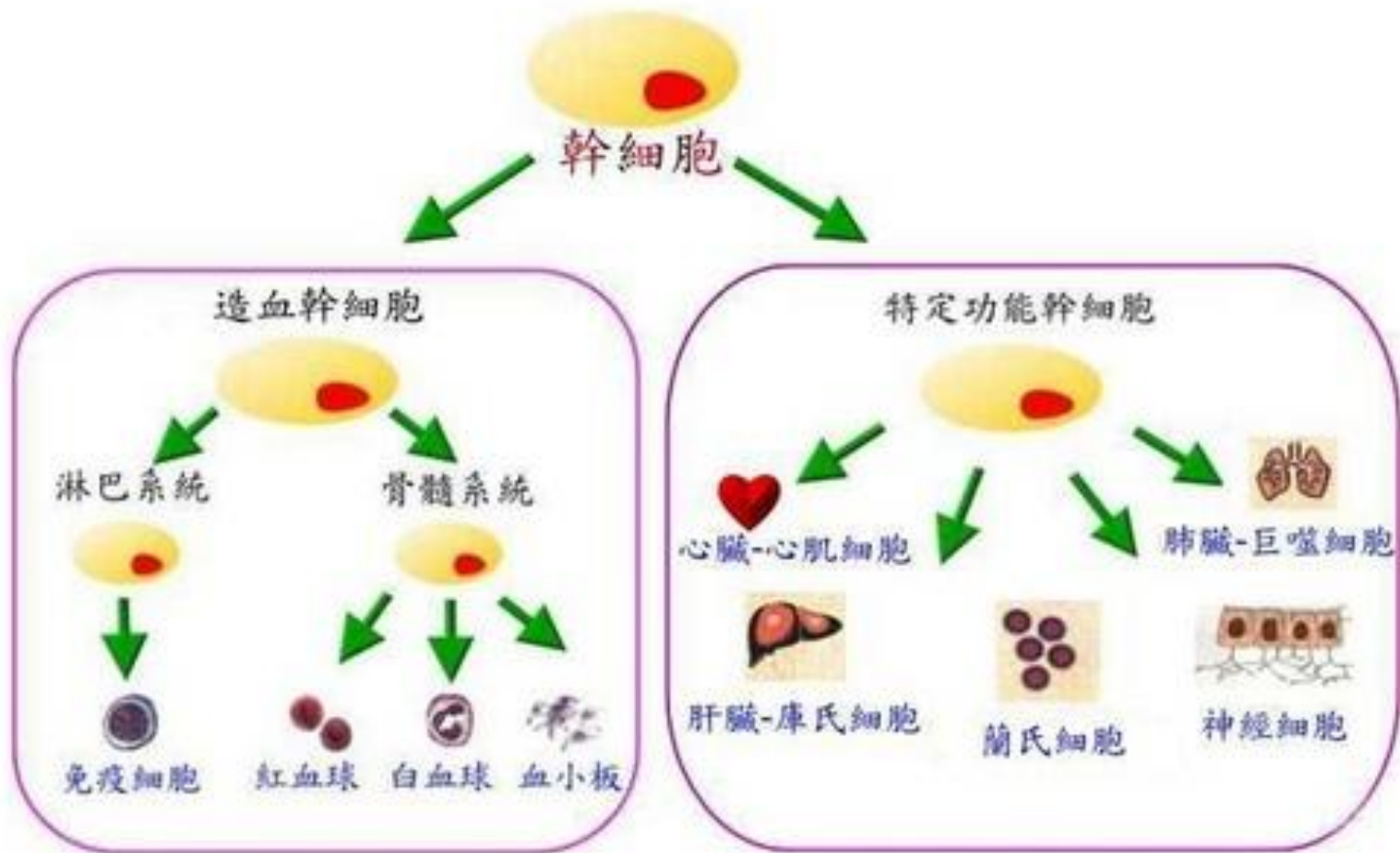
術前須先施打五劑白血球生長激素 (G-CSF)，以利搜集足夠的血液幹細胞



更多資訊請上 健談 havemary.com

問題1

- 何者不是骨髓捐贈的來源？
 - 臍帶血
 - 周邊血液幹細胞收集
 - 使用其他種類動物血品
 - 骨髓血液收集
- Answer: 使用其他種類動物血品



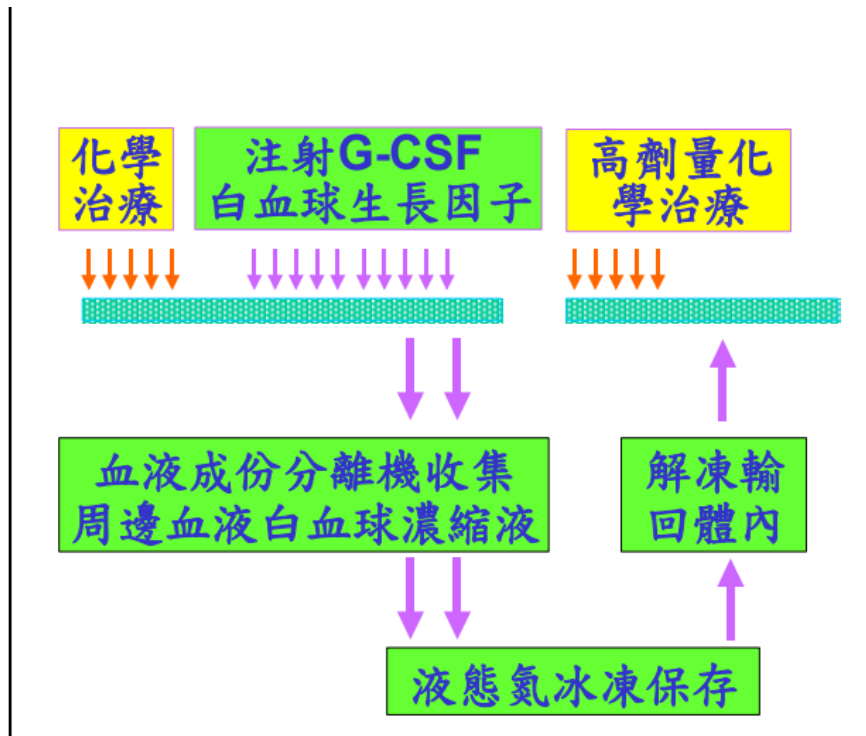
神奇的幹細胞

捐贈者選擇：

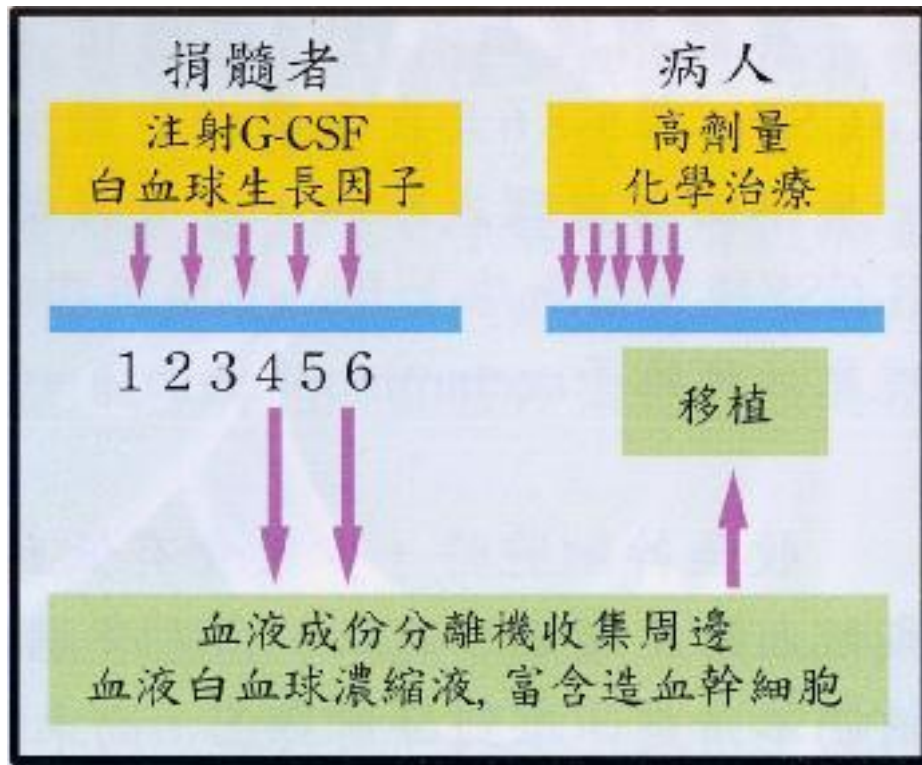
- (1). 完全吻合：人類白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, HLA) 可細分為 class I (A、B、C)、class II (DR、DP、DQ) 等不同的基因型分型，而每一個基因型分型為兩兩成對。目前都以高解析度分子分型來確認吻合的程度，一般所指的完全吻合可以是 A、B、DR 共 6/6 吻合，或 A、B、C、DR 共 8/8 吻合，或 A、B、C、DR、DQ 共 10/10 吻合。
- (2). 部分不吻合：部分不吻合的移植是高風險的移植，併發症與移植相關死亡率都較高，通常是找不到完全吻合的捐贈者時，不得已的選擇。移植物抗癌效果。
- 半合移植→子女父母為捐贈者，隨著抗排斥藥進步成功率可媲美全合移植。

異體和自體的差異？

- 自體造血幹細胞移植不牽涉不同個體間免疫系統之相容性，不必尋找人類白血球抗原（HLA）相符合之捐贈者，不會有植體抗宿主疾病（graft-versus-host disease, GVHD），也因副作用較小而較無年齡限制，60~70 歲的病人仍可進行自體造血幹細胞移植，但是亦由於沒有植體抗癌效果（graft-versus-tumor, GVT），急性白血病之自體造血幹細胞移植的復發率較異體移植為高。



自體周邊血液幹細胞收集及移植簡易流程圖



異體周邊血液幹細胞移植流程圖

隔離房 正壓病房是將室內空氣外流，回流至室內的得是經過處理的乾淨空氣。



造血幹細胞移植適應症

○ 一、惡性疾病

- (一) 急性及慢性白血病
- (二) 淋巴瘤
- (三) 多發性骨髓瘤
- (四) 骨髓發育不良症候
- (五) 神經母細胞瘤
- (六) 固態瘤：腦瘤、生殖細胞瘤、卵巢癌等

○ 二、非惡性疾病

- (一) 血色素疾病與血液異常
- (二) 嚴重再生不良性貧血
- (三) 先天性代謝性缺陷
- (四) 免疫缺乏病變

問題2

○ 哪一個診斷不建議做自體幹細胞移植？

- 多發性骨髓瘤
- 淋巴瘤
- 急性骨髓性白血病
- 生殖細胞癌

● **Answer:** 急性骨髓性白血病（白血病都不建議做自體移植）

周邊血液幹細胞收集過程：

- 每次收集所需時間，約需三至五小時，共須收集1-4次（即1-4天）。
- 周邊血液幹細胞需要量為單核細胞數 $1-8 \times 10^8$ /每公斤體重。將血液分離機管路連接捐贈者或病人之血管，藉白血球分離機收集移植所需之單核細胞，冷凍貯存備用。
- 收集過程中可能會產生肢端、臉部麻感，乃因血中鈣離子濃度改變，可藉由血液分離速度的減緩、常規服用鈣片或喝鮮奶來緩解，若症狀未改善時可通知醫護人員處理。有部分病人可能會出現寒顫，因血液在體外循環溫度下降所致，可用毛毯或烤燈保暖。

- 泥土 種子 環境 (光線 濕度 溫度....)



骨髓和周邊血液幹細胞移植後可能發生的併發症：早期

- 移植後5~10天左右，常是最不舒服的時期，因為口腔黏膜潰瘍、喉嚨痛、腹瀉等合併症，正是嚴重的時候。
- 感染：「勤洗手」，「口腔清潔」。
- 出血：必要時輸注血小板。
- 移植失敗，排斥。
- 植體排斥宿主反應，反排斥。
- 肝臟靜脈阻塞性疾病(VOD, veno-occlusion disease)：
 - 移植前化學藥物的治療，導致肝臟小靜脈阻塞，多在1~4星期內發生。
 - 症狀有體重快速增加、黃疸、肝腫大、右上腹疼痛、腹水等。

骨髓和周邊血液幹細胞移植後可能發生的併發症：晚期

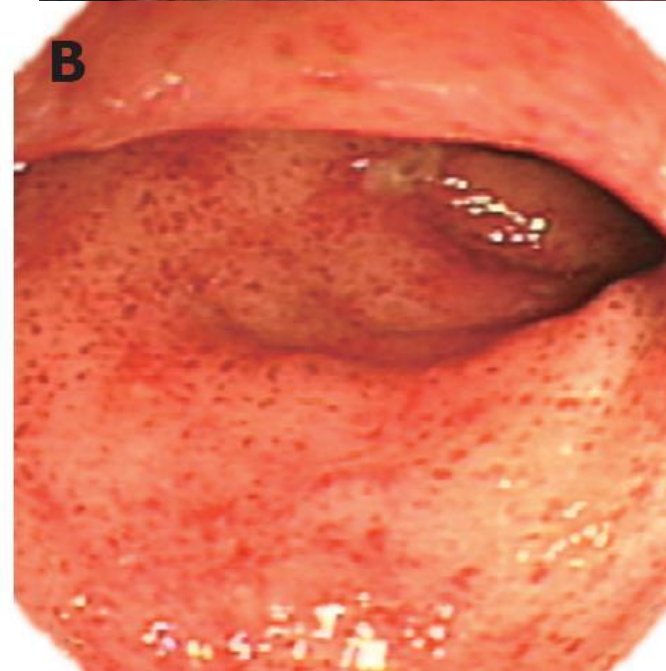
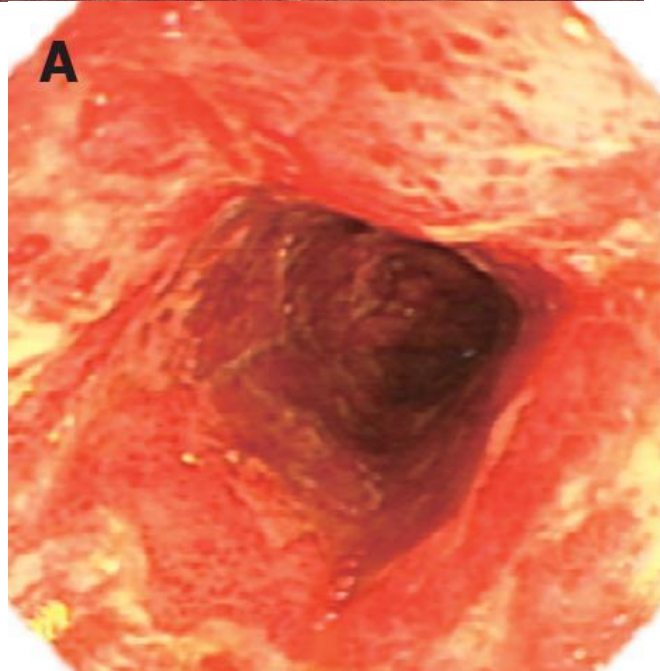
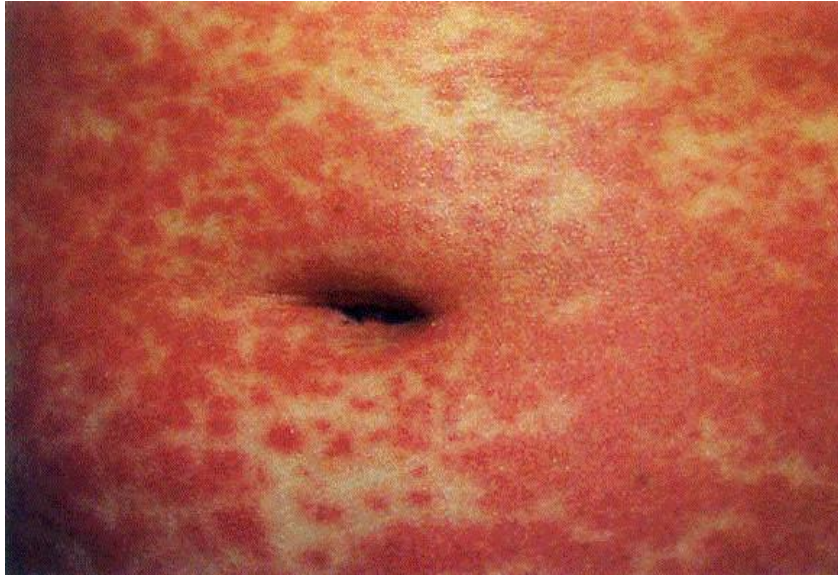
- 慢性植體排斥宿主反應，反排斥。
- 感染。
- 排斥藥物、免疫系統和疾病三者競爭。



移植體對抗宿主疾病 (GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE, GVHD)

- 這是捐 贈者的淋巴球對接受者（病人）組織產生攻擊的現象，急性的反應常發生在移植後一百天內或輸注捐 贈者淋巴球後，侵犯皮膚、肝及腸道。
 - 在皮膚方面會產生紅疹，通常伴有發癢 的情形
 - 腸道方面，會有腹瀉、嘔吐、腹部絞痛
 - 肝臟方面，會有黃疸發生。
 - 該疾病可採用免疫抑制劑治療，如類固醇、環孢靈（C S A）、抗胸腺球蛋白（A T G）等，直到症狀消退為止。 感染
- 而慢性反應則發生在一百天以後，有時是 隨著急性期之後而來的，會侵犯到皮膚、腸道、肝臟、眼睛、口腔而成為長期的問題。

ACUTE AND CHRONIC GVHD





- 以上是新聞畫面

出院條件

- 若無明顯感染、移植體抗宿主反應狀況穩定且白血球及血小板穩定回升，即可考慮出院返家，至於食慾方面，若腸胃系統沒大問題，則需靠自己少量多餐進食，在體力許可下，盡早下床走路、散步，讓體能逐漸恢復。而出院後，仍需定期回門診追蹤、注意感染、移植體抗宿主反應、排斥藥物濃度等情形。

問題3

- 何者不是幹細胞移植可能出現的併發症?
 - 感染
 - 移植物對抗宿主反應
 - 疾病復發
 - 返老還童

- Answer: 返老還童

居家照護原則

- 1. 常洗手，戴口罩。半年內減少出入公共場所，但鼓勵在家人的陪伴下至人群較少的公園、戶外、百貨公司走走，促進體能的恢復。
- 2. 早晚量測體溫，並將體溫變化紀錄下來，若體溫未超過 38 度，只須多喝開水、維持足夠休息。若出現畏寒、顫抖及體溫超過 38 度情形，則須盡快就醫。
- 3. 保持良好個人衛生習慣，每天沐浴，經常更換乾淨衣物，換洗衣服需烘乾或經陽光曝曬至完全乾燥，避免潮溼，以預防黴菌感染；寢具及窗簾請定期清洗。
- 4. 房間內可開窗保持室內空氣流通；居家環境定期除溼，避免黴菌感染。建議家中不要置放鮮花、盆栽及飼養寵物，以防寄生蟲伺機性感染。

- 5. 因此食物選擇建議以 **新鮮、清潔、煮熟** 為原則，尤其是 **蛋類、肉類及海鮮宜烹調至全熟**。家中自行料理 或選擇衛生良好的餐廳為佳，病人應避免用手直接處理生食，必要時可戴手套；為 **確保料理過程衛生**，**建議避免食用路邊攤、buffet 式自助餐或流水席**。
- 6. 固定使用自己專用的碗筷與食具，飯前洗手，吃飯時儘量以 **公筷母匙** 方式為佳，或者先行盛餚食物，並 **養成飯後即刷牙漱口的習慣**。
- 7. 勿用手擠壓青春痘或用力抓癢，以防止產生破皮傷口引起感染，可以改用 **拍打、冰敷或按摩** 方式，來緩解搔癢之不適。
- 8. 在您免疫尚未恢復前，**建議限制訪客**，尤其是感冒或患有傳染性疾病之親友，並告知親友以電話表示關心即可，另外，**對於剛接受預防注射的幼兒，也應避免接觸幼兒分泌物或糞便**，以免受到疫苗的感染。

移植後疾病還會復發嗎？

- 而復發的風險，和腫瘤 的種類、病期早晚、病情輕重、高劑量療法的選擇、及病人免疫功能等有關。通常 重要的門檻有兩個，一個是 2 年、一個是 5 年。超過 2 年以後會復發的危險性已經 少了，超過 5 年以後會復發的病人就更少了。

○規則追蹤治療○

淋巴球輸注救援

- 異體幹細胞移植後復發的病人，都可考慮淋巴球輸注療法。
- 方法是請原本的捐贈者捐白血球輸入病人體內即可。輸淋巴球時部分人會有輸血過敏反應，此外無一般化療常見的副作用。
- 此時一般不再給予抗排斥或只給低劑量抗排斥藥物，因此可能在 1~8 週內發生急性反排斥症狀。
 - 而淋巴球輸注治療對慢性骨髓性白血病(CML)移植後復發的效果最好。
 - 據臨床經驗顯示，在早期復發(染色體復發或慢性期復發)之療效高達 75%，其中 80%同時出現反排斥作用。但如復發後已轉為加速期或急性期，則只有 10%有效。
 - 急性骨髓性白血病及骨髓分化不良症候群之療效約為 25~35%。急性淋巴性白血病有效的機會最小，僅 10%。

問題4

- 下列何者不是移植後再復發的處理？
 - 二次移植
 - 淋巴球輸注
 - 化學藥物
 - 細胞治療
 - 已上皆是可能的處理方法

- Answer: 已上皆是可能的處理方法

3年內3次異體幹細胞移植

今年65歲的CRAIG SAGER，擔任NBA場邊記者已經35年。

AML ~2016. 12. 27



- 決心、毅力、細心堅持
- 家屬全力相挺，精神和身體力行的輔助



