

中文題目：臍帶血移植

英文題目：Cord Blood Transplantation

講 座：林凱信

服務單位：台灣大學醫學院 小兒科

台大醫院 小兒部血液腫瘤科

臍帶血移植（CBT：cord blood transplantation）其實和骨髓移植（BMT：bone marrow transplantation）一樣，都是指造血幹細胞移植（HSCT：hematopoietic stem cell transplantation），對病人而言，不論 HSC 的來源為何，其最終目的皆為 BM，故都可稱為 BMT；對捐者而言，HSC 的來源最早取自 BM，可稱為 BMT，取自 CB，則稱為 CBT，取自週邊血液（PB：peripheral blood），則稱為 PBSCT。

很早就知道 CB 中含豐富之 HSC，但是直到 1988 年 CBT 才首次臨床取代 BMT 用來救治病人，台灣在 1995 年才開始 CBT。至今全球已超過 2,000 例病人接受 CBT 治療；非親屬間的 CBT，在惡性疾病之總成績成功率約為三分之一；在非惡性疾病，成功率約為三分之二，與非親屬間 BMT 之成功率相似。CBT 之優點為成立 CB 庫之後，1. 具即時性：病人只要 HLA typing 出來，立刻可以配對，找到相符合的 CB，解凍後即可救治病人，2. CBT 引起急性移植物抗宿主病（GVHD）之機率遠低於 BMT。3. CB 之病毒帶原率也遠低於 BM（如：CMV，HBV，HCV，HIV）。4. CB 之收集乃利用原來要丟棄的廢物，不危害到捐者，不像 BM 捐者必須全身麻醉抽取 BM，或是注射 5-6 天的 Granulocyte-Colony Stimulating Factor 收取 PBSC。但是，CBT 也有其缺點，1. HSC 量固定，無法在成人或體重超重兒童加速移入速度，白血球恢復慢，住隔離病房時間較長。2. GVHD 較低，抗癌的效果（GVL：graft versus leukemia）也較差。3. 雖然急性 GVHD 少，但免疫耐受性仍要克服。目前以非親屬間的 CBT 為主流，自體 CBT 目前臨床經驗尚少，未來可應用於組織複製與基因治療。

前言：

造血幹細胞 (HSC: hematopoietic stem cell) 來源有三：骨髓 (BM: bone marrow)、週邊血液 (PB: peripheral blood) 及臍帶血 (CB: cord blood)，最早於 1970 年代臨床試驗骨髓移植 (BMT) 治療惡性及非惡性疾病都以 BM 殲滅性化學放射治療後再輸入病人自身的 BM (自體移植 autologous BMT) 或是捐者的 BM (異體移植 allogeneic BMT)。因為只有 25% 的病人有 HLA (human leukocyte antigen) 符合的手足捐者可提供 HSC，其它的來源陸續發展出來，包括：HLA 不符合之親屬 BM、非親屬之 BM、PB 和 CB。<sup>1-3</sup> 因此，通用名稱爲 HSCT 或 SCT (stem cell transplant)，但 SCT 常被凡人誤以爲是爭議性高的胚胎幹細胞 (embryonic stem cell)。對於許多後天的或遺傳的疾病如：再生不良性貧血、Fanconi anemia、海洋性貧血等，SCT 是根治之方法；對某些傳統無法根治的惡性病，如：慢性骨髓性白血病，SCT 也是首選根治之法。異體 SCT 的步驟其實也包括了基因治療，SCT 可以將存在於病人細胞內不正常的基因，用帶正常基因的正常人細胞來取代，藉此提供正常基因的功能。異體 HSCT 之成功因素，最重要的爲 HLA 相符程度及 HSC 之數目；爲了增加 HSC 的數目，在體外培養，加各種細胞生長因子，使 HSC 數目增加，可以加速 HSCT 後 BM 功能恢復之速度，降低感染之機會，臨床上將可增加 HSCT 之成功率。

本文：

HSCT 可以治療許多血液、免疫、惡性腫瘤及遺傳性新陳代謝疾病，但是異體 HSCT 之瓶頸爲 HSC 之來源，而成功之要件爲 HLA 相符性及 HSC 數目足夠性。HSCT 與其它器官移植不同之處爲捐者的免疫組織會排斥病人之體細胞，即發生移植物抗宿主病，graft versus host disease (GVHD)，因此捐者 HLA 相符性就很重要；骨髓庫及臍血庫提供的 HSC，要求 HLA 高解析度 DNA 符合性之檢查可以降低 GVHD 之發生率及嚴重程度。

異體 HSCT 之移植相關死亡率約 20%，主要死因除了 GVHD 外，伺機性感染爲另一重要原因，能加速 HSCT 後骨髓功能之恢復，可大大降低伺機性感染的機率。臨床上，CB 一單位中含有的 HSC 之數目有限，如何克服，有兩種方法正在臨床試驗階段；其一，用兩單位或多單位 CB 一齊輸入給病人，目前的報告指出，只有一單位 CB 的 SC 取代病人的骨髓功能，而其它單位只是輔助加速骨髓功能恢復，不過，此方法的缺點爲 HLA 太多，至少三型以上，產生的排斥相當複雜，許多學者反對製造這類三國以上紛爭的情況；其二，體外增殖 (ex vivo

expansion)，SC 的數目在 ex vivo 加上含生長因子之培養液（如：PIXY321，SCF，EPO，TPO）培養 12 天，移植當日輸入受試者體內之前洗滌三次，檢測輸入細胞總數、CD34+細胞數、細菌和黴菌培養。目前 Replicell 之臨床試驗 CB ex vivo expansion 在美國還在進行中，FDA 尚未核准。

在日本東海大學，利用 BM，PB，CB 的 CD34+ cells 在含 cytokines 之 serum free 培養液中培養 5 天，比較有加 HESS-5 stromal cell 一起培養和不加 HESS-5 stromal cell 的結果，發現 CD34+CD38-，CFU-GM，CFU-GEMM，BFU-E，CFU-E 及 severe-combined immunodeficient mouse-repopulating cell (SRC) 在有 HESS-5 co-culture 的培養 ex vivo 可增加 primitive progenitor cell (PPC) 的數目，並可以維持 HSC 之特性。<sup>4</sup> 臨床上，也進行了一位乳癌病人的 ex vivo expansion CBT，雖然病人死於乳癌復發，但是，植入之 CB 證實有長；因為涉及動物基質細胞 co-culture 之人體試驗，厚生省去函禁止繼續人體試驗，雖然 Dr. Kiyoshi Ando 向我說明 co-culture system 是將動物細胞與 CB 細胞之間有利用模隔開，high pore density culture (HPD) 即 novel culture using HPD membrane，雖然 HSC 與 HESS-5 stromal cell 有接觸，但是是相隔開的。

此外，美國的 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center，也進行 ex vivo expansion of cord blood HSC 的 clinical applications 研究。Stromal cell free 及 serum free 培養液中 SCF，G-CSF 及 TPO 培養 10 天可使 CB CD34+ cell CFC>60 倍。Phase I study 為安全、合適的。<sup>5</sup>

另一 co-culture system 以 human umbilical vascular endothelial cell (HUVEC) transduced with adenovectors (Ad) expressing KL，FL and TPO，結果 CB CD34+ cells 培養 8 天後 total cells，CFC，week-5 cobble-stone forming cells 和 SRC 各增加為 67，13.5，23，12.5 倍，培養 16 天，各增加為 311，70，75，12.5 倍。<sup>5</sup>

非親屬 CBT 移植前的治療和 GVHD 之預防計劃：受試者 HSCT 前之治療，同 BMT，GVHD 之預防採用 anti-thymocyte globulin (ATG) 及 cyclosporine (C<sub>s</sub>A)，維持 C<sub>s</sub>A 在正常治療濃度範圍，一旦有 GVHD，即用 steroid pulse 三天，之後加入 MMF 治療。

非親屬 CBT 移植間之支持性治療和非親屬之 BMT 同。世界首例 CBT 1988 年在法國完成，由妹妹的臍帶血捐給 5 歲罹患 Fanconi

anemia 的哥哥，1995 年台灣首次用妹妹的 CBT 治療一位 11 歲 55kg 的男孩<sup>6</sup>，急性淋巴性白血病。1993 年紐約臍血庫成立，開始提供非親屬間之 CBT，1999 年台灣也開始成立臍血庫，提供非親屬之 CBT。

CBT 目前可以取代 BMT 治療各種血液、代謝方面等 30 多種疾病。CBT 應用上之優點：1. 純淨：較少受到放射線、病毒、藥物污染。2. 再生力強。3. 即時性，可馬上使用。4. 來源容易。5. 低排斥性。6. HLA 相容性大。

美國紐約臍血庫至 2002/5/31 已有 16,405 單位收集，12,707 位病人去尋求配對，已選出 1,305 單位，而真正移植者有 1,214 單位。去年 Netcord 共 54,379 單位 HLA 已檢驗好，可供配對，已移植 1,981 例，孩童佔 1,501 人，成人只佔 478 人。

CBT 之缺點乃一單位之幹細胞數有限，成人不夠用，植入後恢復期長，感染風險高。雖急性 GVHD 少，但免疫耐受性仍要克服。非親屬間的 CBT 為主流，自體 CBT 仍少，未來可應用於複製與基因療法，如複製神經組織、心臟細胞、肝細胞、骨細胞.....等，有潛力可以治療許多疾病。

參考文獻：

1. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from a HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;301:1174-8
2. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993;328:593-602
3. Rubinstein P, Carrier C, Scaradaviu, et al. Outcome among 562 recipients of placenta-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77
4. Kawada H, Audo K, Tsuji T, et al. Rapid ex vivo expansion of human umbilical cord hematopoietic progenitors using a novel culture system. *Experimental Hematology* 1999;27:904-15
5. Shieh JH. Ex vivo expansion of cord blood hematopoietic cells for clinical applications. 2003 (personal communication)
6. Wang LH, Jou ST, Lin DT, et al. Cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient. *J Formos Med Assoc* 1997;96:205-8