

骨髓移植

微生物副教授

王正怡

前言

致死劑量之放射性照射能導致人或實驗動物死亡，但人們對此現象束手無策。1950年 Jacobsen¹ 發現如以鉛版將脾臟部位掩蓋，則小白鼠不至因放射性照射而死亡，1951年 Lorenz 更發現將正常小白鼠之骨髓，以靜脈注射至曾接受放射性照射之小白鼠體內，小白鼠也可免一死。此後經多數學者進一步的研究²，始得知此係由于注射入體內之骨髓細胞，“定居”于接受者骨髓內並代行其功能之故。至此乃發現骨髓移植在臨床之應用潛力。其後 Thomas, Mathé 等³，以骨髓移植來治療因意外事件而遭受放射性照射之受害者，骨髓移植始受人們的重視，俟後由于發現骨髓移植不易獲得成功，醫學界對之漸失去興趣。近年來由於對組織符合抗原 (histocompatibility antigen) 的了解，由于免疫學的進步，許多測定



組織符合抗原的方法應運而生，再加上免疫抑制劑 (immunosuppressive agents) 的進展，再度燃起人們對骨髓移植的興趣。

組織符合抗原

(His to compatibility antigen)

在討論有關骨髓移植之問題前，吾人須先了解人類組織符合抗原。骨髓移植與其他器官移植一樣，其成功與否之關鍵在於捐贈者 (donor) 與接受者 (recipient) 間之組織符合抗原是否符合 (compatible) 或相配 (match)。如不相配則激發接受者對移植至體內之器官產生免疫反應 (immune response)，引起排斥作用 (rejection)，進而導致該器官之死亡。

人類組織符合抗原依其抗原性及其誘發免疫反應之能力，可分為主要組織符合抗原 (major histocompatibility antigen) 及次要組織符合抗原 (minor histocompatibility antigen)，主要組織符合抗原為引起排斥現象之主要原因。每種動物均各自有其主要組織符合抗原，如小白鼠的為 H-2；狗的為 D L A；人的為 H L A (human leukocyte antigens)，其命名由國際組織符合抗原討論會 (International Workshop of Histocompatibility Antigen) 議定，並經 WHO 同意。由於近年來對其不斷的研究，H L A 的數

目有與日俱增之勢，1968 年有 6 個；1970 年增為 20 個；1972 年增至 31 個，至 1975 年增加到 51 個。

在染色體上有四個部位 (locus) 之基因可控制 H L A 之產生 (圖一)，依據 1975 年國際組織符合抗原討論會的決議，此 4 個部位分別稱為 H L A-A、H L A-B、H L A-C、H L A-D，每一部位均有數個對偶基因 (allele)，其控制下產生的 H L A 分別為 H L A-A 20 個、H L A-B 20 個、H L A-C 5 個、H L A-D 6 個，共計 51 個抗原 (見表 1)，由此可見，H L A 基因之可能組合數目非常龐大。此 4 個部位 (locus) 在染色體上的位置是相連的 (linked)，在細胞分裂時分離 (segregation) 之機遇率很小，故位於同一條染色體上之 4 個基因 (H L A-A, B, C 及 D 各一)，經常同時存在於親代或子代體內，此稱為 "haplotype"。H L A 的遺傳法則仍遵守孟德爾遺傳定律，如父母各具二個不同之 haplotype，依孟德爾遺傳定律，可產生四種具不同 haplotype 之子代，其中二個 haplotype 均相同者的機遇率為 1:4 (見圖 2)，由此可見從手足中找尋具相同 H L A 之捐贈者較容易。

有關 H L A 之物化性質，至今僅知一二，依據多數學者研究的結果，一般均認為此類抗原為一球型糖蛋白 (globular glycoprotein)，分子量約為 45,000 ~ 250,000，約佔細胞膜基質 (membrane matrix) 的 1%。經蛋白酶處理後 H L A 分子被分為二部份，一為分子量較大之部份 (M. W. 33,000)，具有 H L A

之特異性 (specificity)；另一為分子量較小之部份 (M. W. 11,000)，不具 H L A 特異性，所有 H L A 之此部份均相同，其氨基酸排列順序與 β_2 -microglobulin 相同。H L A 一般均分佈於有核細胞 (nucleated cell) 之膜狀組織 (membranous structure) 內，如白血球上即具有之，此一現象有利於組織符合抗原之測定。

前已述及骨髓或其他器官移植，其成功與否之關鍵在於，捐贈者與接受者間之組織符合抗原是否相配。由於 H L A 很複雜，至今尚沒有完善的測定方法。目前常用的方法有二：

(一) 淋巴球細胞毒性試驗法

(lympho cyto toxicity test)

可測定 H L A-A、H L A-B 及 H L A-C 系列之抗原。

此法係將欲測定之淋巴球分別與具不同特異性之抗血清混合，並加入補體 (complement)，於 37°C 保溫，如淋巴球表面具有該特異性之 H L A 時，則可與抗體結合，發生免疫反應 (immune reaction) 進而活化補體，而導致細胞死亡。細胞是否因免疫反應而遭受破壞，可用錐藍排斥試驗 (trypan blue exclusion test) 判定之。至於所用之抗血清或定型血清 (typing serum) 係來自曾受多次接受輸血的病人，或經產婦。

(二) 淋巴細胞混合培養法 (mixed lymphocyte culture)

可測定HLA-D系列之抗原。

此法係將來自兩個不同個體之淋巴細胞，混合後同時培養于一試管中。由于此不同來源之淋巴細胞各具有不同之HLA，各自均可刺激促進另一來源淋巴細胞之分裂，進而發生芽母細胞轉化現象 (blast transformation)，細胞分裂之快、慢可經由細胞對³H-thymidine之攝取量而測定之。以上所述為雙向淋巴細胞混合培養法，故不合實際須求。從其試驗結果無法判定細胞分裂加速的現象由何方產生，因而也無法判定捐贈者之HLA是否與接受者的相配，故一般均用單向MLC (one way mixed lymphocyte culture)，即將來自捐贈者之淋巴細胞先用 mitomycin C處理，以抑制其細胞分裂，然後再與來自接受者之淋巴球混合，共同培養在含有³H-thymidine之培養基中，如細胞之分裂加速，則表示捐贈者之HLA-D與接受者的不符合。此法比前法複雜，可複製性 (reproducibility) 差，且費時 (需6~7天)。目前已將此法予以改良，改良後的MLC稱為二次MLC (secondary MLC)。

骨髓移植的臨床應用

(Clinical application of bone marrow transplantation)

在討論骨髓移植之臨床應用前，

吾人應先了解骨髓與造血、淋巴系統間之相互關係⁹。骨髓內有P細胞 (pleuropotential stem cell)，此細胞可分為H細胞 (hematopoietic stem cell) 及L細胞 (lymphoid stem cell)。這些芽母細胞在某種微細環境 (microenvironment) 影響下，進一步的可分化為其他的細胞。H細胞在骨髓內分化為顆粒細胞 (granulocyte)、巨核細胞 (megakaryocyte) 及紅血球 (erythrocyte)，L細胞則分化為淋巴細胞。一部份L細胞受 bursa of Fabricius 或相當于 bursa 之器官的影響，而分化為B淋巴細胞 (B lymphocyte or B cell)，另一部分L細胞轉移至胸腺 (thymus)，在其影響下分化為T淋巴細胞，此二種淋巴細胞在體內之功用，分佈情形等均不相同。B淋巴細胞受抗原刺激可產生抗體，但有時需T淋巴細胞的協助，始能產生抗體，此須視抗原之性質而定；T淋巴細胞受抗原刺激後，能放出淋巴激素 (lymphokine)，而產生細胞性免疫 (cellular immunity)。B淋巴細胞主分佈于末梢免疫系統 (peripheral immune system) 之胸腺獨立區 (thymus independent area)，如淋巴結之發生中心 (germinal center)，脾臟之濾泡 (follicle)。T淋巴細胞主分佈于末梢免疫系統之胸腺依賴區 (thymus dependent area)，如淋巴結之皮質旁區 (paracortical area) 及血液中，血液中淋巴細胞四分之三為T細胞。

由此可見，骨髓移植可用來治療，因H細胞缺乏或缺陷而導致的疾病，如再生不能性貧血 (aplastic anemia)、免疫缺陷症 (immuno-

logic deficiencies)，及某些惡性腫瘤，其用途遠較其他器官移植為廣，而骨髓細胞來源較易，且無外科手術上的困難。但骨髓移植過程複雜，易發生植體抗宿主反應 (graft versus host reaction) (以下簡稱GVH反應)，後者為骨髓移植最大的障礙。有關GVH反應將另行討論于後。茲將骨髓移植臨床之應用介紹如下⁷⁻¹²：

免疫缺陷症^{9,10} (immunologic deficiency)

前曾述及L細胞在體內某種微細環境影響下，可進一步分化為B及T淋巴細胞，如L細胞缺乏，有缺陷或體內缺乏L細胞分化所需之環境 (microenvironment)，則免疫功能無法成熟，而造成免疫缺陷症。如此症係由於L細胞本身缺如或有缺陷所造成，當可藉骨髓移植來治療此症。事實上，此類疾病目前除骨髓移植外，尚無其他有效治療方法。SCID (severe combined immunologic deficiency)，此種疾病有兩型，一為隱性性連遺傳 (X-linked recessive)，稱為X-linked lymphocytopenic agammaglobulinemia；另一為隱性體染色體遺傳 (autosomal recessive) 稱 Swiss type agammaglobulinemia，可能係由於缺乏L細胞所致。在所有免疫缺乏中，此種最為嚴重，罹患此病者

，細胞性及體液性免疫均缺乏，易感染細菌、黴菌及病毒所引起之疾病，此病患者於出生後一年內，常罹患腸道方面的疾病，因而導致發育不良，持續性鵝口瘡 (thrush)、慢性中耳炎，易感染肺炎及敗血症 (sepsis)，患者多於一歲內即夭折。此病本易由 X 光照片上之有無胸腺，及初生嬰兒血液中免疫球蛋白含量之測定而診斷之。但由於初生嬰兒 5 ~ 6 個月大時體內尚存有來自母親的抗體，使此病早期的診斷較為困難。但目前可從周邊血液中淋巴細胞之數目對 PHA (phytohemagglutinin) 之反應，來測定細胞性免疫能力；至於體液免疫能力，則可經由血液中免疫蛋白含量及接種疫苗後抗體之反應情形來測定。此種疾病目前唯一有效的治療方法為移植 H L A 相同的骨髓細胞。此外尚有兩種不知原因的免疫缺乏症，如移植骨髓，有時也有治療的效果。此二種疾病為 *Wiskott-Aldrich* 症候群及粘膜皮膚念珠菌症 (*mucocutaneous candidiasis*)；*Wiskott-Aldrich* 症候群為一性連遺傳疾病，此病患者出生時即有血小板缺乏現象 (*thrombocytopenia*)，但隨着年齡增加而漸趨輕微。出生六個月後，由於來自母體的抗體已日漸少，對細菌性感染之感受性日漸增加，約一歲時則罹患濕疹 (*eczema*)，患者細胞性及體液性免疫能力均有缺陷。粘膜皮膚念珠菌症 (*mucocutaneous candidiasis*)，可能為一隱性體染色體遺傳之疾病，患者可能於 1 歲或 10 歲以後，於粘膜，皮膚處遭受慢性念珠菌感染，也可能同時有內分泌系統的不正常。此患者之細胞性免疫能力有缺陷。部分此類患者，接受骨髓移植後，免疫能力可恢復一部份。''

再生不能性貧血 (*aplastic anemia*)

受到放射性照射或使用某些藥物可引起再生不能性貧血，事實上約 50 % 的病例，其原因未知，可能係 H 細胞有缺陷，或體液內缺少 H 細胞分化所需之微細環境。雖然目前可以用輸血、雄性素類固醇 (*androgenic steroids*) 來治療此病，並有廣效抗生素可治療細菌在此類病患者所引起之傳染病，此病之死亡率仍高達 80 ~ 90 %，且多數患者於發病三個月內即死亡。目前治療此病的唯一有效方法，為骨髓移植，如患者有同卵雙胞胎，則可接受同質異體 (*syngeneic marrow graft*) 骨髓移植，否則只能接受 H L A 相同的同族異體骨髓移植 (*allogenic marrow graft*)。

白血症 (*leukemia*)

致死劑量之放射綫全身照射，有顯著的抗白血病作用。雖可治療白血病，但由於破壞骨髓而使病人致死。如白血病患者於接受放射性治療後，再接受骨髓移植，則可獲得較佳治療效果。在此種情形下進行骨髓移植，有三種功用：(1) 可免除因放射治療而導致死亡，(2) 可給予特異性免疫療法 (*specific immunotherapy*)，如骨髓移植後再給予經照射過之白血

病細胞則效果可增加''；(3) 如骨髓移植後能產生較微或能控制的 G V H 反應，也能產生一些治療效果。同質異體骨髓移植，雖不會發生 G V H 反應，但輸入之骨髓細胞，易轉變為白血病細胞。同族異體骨髓移植則易發生 G V H 反應，但輸入之骨髓細胞，不易轉變為白血病細胞。

骨髓移植做為器官移植的前奏 (*Marrow transplantation as a prelude to organ grafting*)

此可能為骨髓移植將來在臨床方面另一用途。Santos, Mathé¹⁵ 等發現，先將來自某一個體之骨髓細胞移植入另一個體，一旦骨髓細胞被接受後，再將來自該同一個體之器官移植入體內時，也同樣會被接受，而不遭受到排斥。

骨髓移植 (*Bone marrow transplantation*)

以下將介紹有關骨髓移植的一些實際問題，如捐贈者的來源、移植技術及移植前後病人之護理等。

捐贈者的來源

一般骨髓細胞的來源有三：(1)自體骨髓移植 (autologous marrow graft)：治療白血病人可用此種來源之骨髓細胞，即病人在接受放射性或藥物治療前，將其骨髓抽吸出，保存在 -180°C ，待經過治療後再輸入。(2)同質異體骨髓移植 (syngeneic marrow graft)：如白血病或再生不能性貧血患者，很幸運地有一位正常的同卵雙生手足，則其為骨髓捐贈者之最佳人選。同質異體骨髓移植，既不會遭受排斥作用，也不會發生GVH反應，此種骨髓移植最大的缺點是輸入之細胞易轉變為白血病細胞。(3)同族異體骨髓移植 (allogeneic marrow graft)：骨髓細胞係來自另一個體，由於捐贈者與接受者間之基因不同，其HLA不同，故必須利用淋巴細胞毒性試驗法或單向淋巴細胞培養法測定HLA是否相符合。前曾述及，欲從無血緣者中找尋HLA符合的捐贈者，頗不容易，故一般儘可能由手足中找尋骨髓細胞捐贈者。

接受移植者移植前之處理

移植前給予病人之處理，視病人之病因及骨髓之來源而定。除SCID之患者及接受同質異體移植者外，一般接受骨髓移植者，均須于移植前給予免疫抑制劑 (immunosuppressive agent)，預防排斥作用發生，

但白血病患者于接受骨髓移植前，尚須給予藥物或放射性照射將白血病細胞破壞。至於為抑制免疫反應所施予之“藥物攝生法 (drug regimen)”，不同之研究群略有不同，但一般係採用全身性放射照射，或藥物如 cyclophosphamide。

骨髓移植的技術

骨髓移植的技術並不困難，捐贈者經麻醉後，由其腸骨嵴 (iliac crest) 抽吸骨髓，抽出之骨髓隨即置入盛有肝素 (heparin) 及組織培養基之容器內，最後將收集之骨髓 (普通約為400至800毫升) 分別先後通過孔徑為0.3及0.2 mm由不銹鋼製作成之篩子，以便將細胞塊除去，並獲得均勻之單個細胞懸浮液 (single cell suspension)。由動物實驗結果得知，骨髓細胞可經由數種不同途徑輸入體內 (包括靜脈、腹腔、動脈內 (intra-arterial)、骨髓腔內 (intramedullary))。靜脈注射似乎較理想，目前多採用此途徑。至於所需輸入之骨髓細胞數目，至今尚無定論，有待探討，不過目前採用的細胞數約為 $10^8 \sim 10^9/\text{kg}$ of body weight。

扶持性照顧

接受骨髓移植之患者，可能因事先須給予放射性照射或藥物而導至骨髓遭受損害，或因病而骨髓沒有功用，及骨髓移植後，不能隨即發揮功能，故病人有段時期生活於無骨髓狀況下，對傳染病幾無抵抗力，故骨髓移植前後須給予病人扶持性照顧。欲使骨髓移植獲得成功，此時期之扶持性護理不容忽視。此時期之護理工作異常繁雜，其目的在於減少感染機會，加強抵抗力及避免或減輕排斥作用及GVH反應。一般傳染性疾病之來源有二：一為外因性 (exogenous)；另一為內因性 (endogenous) 感染，故移植前須給予抗生素，將腸道內之細菌殺死，同時消毒皮膚，所有食物，用具均經滅菌處理，患者最好住於無菌室或成層氣流室 (laminar air flow unit)，如此則患者生活於一幾乎無菌的狀態下。動物試驗顯示，gonotobiotic 小白鼠發生之GVH反應，比一般小白鼠輕微。因此種護理繁雜，耗費甚鉅，且病人感不適，其實用價值尚待評估。為了加強患者之抵抗力，一般於移植後，當輸入之骨髓細胞尚未發揮功能前須輸入血液或其中成份細胞，使血小板數目在 $20,000/\text{mm}^3$ 以上。但輸入之血液或其製品 (blood product)，均須經1500R的放射性照射 (來自鈷六十)，抑制類淋巴細胞分裂，以預防GVH反應的發生。如有嚴重感染時可考慮輸入顆粒細胞。此外為避免、預防GVH發生，尚須給予免疫抑制劑。

接長現象的評定

(Assessment of engraftment)

骨髓移植後，如未遭受排斥作用，則骨髓細胞可“定居”于它的新宿主體內，產生“接長現象”或“怪體現象”（註1）。“接長現象”可依據骨髓移植登記顧問委員會（Advisory Committee of the Bone Marrow Transplant Registry）訂定之標準評定之（見表二）。骨髓細胞于“接長”後，使宿主免疫機能恢復所須之時間及恢復的程度，視捐贈者與接受者間之關係、所移植骨髓細胞之量等因素而定。一般來說，就前述觀點而言，同質異體骨髓移植的效果比同族異體移植為佳。Thomas等¹⁷報告謂同質異體骨髓移植後1~3個月內，淋巴細胞數目可增至 $1,000/cm^3$ 以上，且在試管中對PHA及同族異體之淋巴細胞均有反應，以白色念珠菌（*Candida albicans*），腮腺炎病毒（mumps virus）之抗原或SK-SD 做皮膚試驗時，呈陽性反應。一般而言，同質異體骨髓細胞一旦“長期定居”於宿主体內後，體內之免疫機能，當可獲得顯著改善。至於同族異體骨髓移植，則效果較差。Thomas等^{16,17,18}報告謂同族異體骨髓移植後一年內，接受骨髓移植患者免疫機能仍未能恢復。此種現象可能由於(1)患者體內缺乏骨髓內根細胞（stem cell）分化所須之微細環境，(2)由於移植前、後為避免、預防排斥作用及GVHD而給予之免疫抑制治療（immunosuppressive therapy），(3)由GVH反應所導致。目前對第3種說法頗為重視，Halterman等¹⁹發現骨髓移植後，免疫機能是否能恢復的程度，與GVHD之嚴重程度有關，如GVHD較嚴重，則免疫能力較難恢復。目前一般認為再輸入捐贈者之類淋巴細胞，注入轉移因子（transfer factor）、非特異性之

免疫刺激（nonspecific stimulation of immunity）或可避免，消除此種現象。

骨髓移植的併發症

接受骨髓移植之患者，常發生多種併發症，包括排斥作用、GVH疾病、傳染病，及輸入骨髓細胞轉變為癌細胞等。茲分別介紹如下。

骨髓移植的排斥作用

由於近年來對HLA的了解，及測定方法的改進，因HLA不符合而導致的排斥當可避免或減少。但由於患者骨髓移植前常接受家人之血液或其成份細胞，因而使之產生致敏現象（sensitization）。家人中作為捐贈者之人選，不可將血液輸給欲接受移植之患者，以免使其被致敏而導致排斥作用（marrow graft rejection），Thomas等發現如以procarbazine，ALG或放射性照射等，則可避免因事先輸血而導致之致敏作用。

植體抗宿主反應

(graft-versus-host reaction)

簡稱GVH反應，當移植器官或組織內含有免疫勝任細胞（immunocompetent cell），且宿主身體之免疫系統之功能未成熟或被抑制時，則移植入體內之器官對宿主產生免疫反應而引起疾病—GVH疾病（以下簡稱為GVHD）。約70%同族異體骨髓移植成功患者會遭此反應。此反應作用之主要目標（target）為皮膚、腸道、肝臟及類淋巴組織。其臨床症狀有皮膚疹（此症狀最早出現）、腹瀉，至於肝臟方面的症狀為膽紅素（bilirubin）增加，鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase）增加。Thomas¹⁶等依GVH反應對目標器官作用情形，將GVHD分為四個時期，四個等級（表三、四）。此種反應為骨髓移植目前最大的障礙。現有為數不少的學者從事有關GVH反應的研究，研討其發生的轉機，及其預防治療等¹⁷⁻²⁵。引起GVHD的原因至今不知，由於HLA相同的同族異體移植也會發生GVHD，故一般認為與HLA以外的同族異體抗原（alloantigen）有關。目前許多從事骨髓移植研究之學者，嘗試以各種方法來預防及治療GVHD，包括使用放射性照射或藥物（主有cyclophosphamide及methotrexate）等免疫抑制劑。將欲輸入之骨髓中所含之免疫勝任細胞除去，以VCN（*Vibrio comma* neuraminidase）處理捐贈者之骨髓細胞，但結果均不太令人滿意。近年來Storb等發現抗胸腺細胞球蛋白（

antithymocyte globulin 簡稱 A T G) 治療 G V H D 之效果, 尚令人滿意。一般而言, 欲有效地控制 G V H D, 必須在症狀未出現前即給予免疫抑制劑, 即骨髓移植後須立即給予免疫抑制劑。現多採用 cyclophosphamide 及 methotrexate。雖然如此, 仍有 10~20% 接受 H L A 相同之同族異體骨髓移植的患者發生 G V H D。骨髓移植臨床應用的推展, 仰賴於此問題的解決與否。

感染

接受骨髓移植之病患, 因病因或移植前、後接受免疫抑制劑之故, 白血球及顆粒細胞減少, 極易遭受微生物感染。骨髓移植後 2~3 星期內, 最易遭受傳染病。骨髓移植後早期常見的主要為細菌性感染, 多由毒力較低之革蘭氏陰性細胞引起, 感染後常造成菌血症 (bacteremia)。近年來許多效果良好的抗生素問世, 以及可以輸入顆粒細胞, 使此類感染造成之死亡率, 大幅度的下降。黴菌中以白色念珠菌引起之粘膜感染最常見。至於病毒方面的感染, 早期常見有如單純疱疹病毒 (herpes simplex virus) 感染, 主感染口及唇部, 稍後則可見由帶狀疱疹病毒 (herpes zoster virus) 引起之皮膚感染。骨髓移植後 3 個月, 病毒感染之發生日漸增加, 主為細胞巨大病毒 (cytomegalovirus) 引起之間質性肺炎 (interstitial pneumonia) 及全身感性染, Ara-A Ara-C (註 2) 對此種感染並無治療效果。

捐贈者之細胞轉變為癌細胞

以移植骨髓細胞治療白血病患者時, 有時已“定居”于接受骨髓移植者體內之細胞會轉變 (transformation) 為白血球細胞。同質異體骨髓移植 (syngeneic marrow transplant) 比同族異體骨髓移植更易發生此現象。何種因素促成此種現象至今未知, 有關解釋此現象的假說, 目前有數種: (1) 此種假說認為白血病係體內調節系統失調, 故引發白血球細胞過度增繁所致, 如此則任何來源的骨髓細胞, 在此種病患之體內均可轉為白血病細胞; (2) 此種假說謂, 由於使用免疫抑制劑, 免疫系統的功能被抑制, 其監督機轉 (surveillance mechanism) (註 3) 不能發揮其功用, 如此, 則自然發生的癌細胞就可在體內滋長, 蔓延; (3) G V H 反應本身具致白血病性 (leukemogenic)²⁷, 至少對小白鼠而言, 是如此; (4) 此種假說係依據前項假說演變而來, 認為小白鼠發生之 G V H 反應係能將內因性之老鼠之 C 型白血病病毒 (endogenous C-type murine leukemic virus)²⁸ 被活化, 因而引發細胞轉變為癌細胞。存於其他動物體內之致癌性病毒或化學物質, 也可因 G V H 反應, 或放射性照射而被活化, 以上所述僅是引起細胞轉變的部份可能原因。總之關於這方面的許多問題, 例如細胞轉變的頻率等, 尚待研討。

當今研究動向

容忍的本質

(Nature of tolerance)

移植至體內之骨髓細胞, 經一段時期後即“定居”于體內, “定居”的早期, 存于捐贈者之骨髓細胞內之免疫勝任細胞, 對宿主產生免疫反應而引發 G V H D。一旦骨髓細胞長期安定地“定居”體內後, 則不產生任何有害於宿主的反應, 即移植之骨髓細胞對宿主產生“容忍現象” (tolerance)。此一現象之機轉 (mechanism) 雖可能有多種, 但至今尚未明瞭。欲說明此現象之可能機轉前, 吾人先了解細胞群學說 (clonal theory), 此學說謂體內有許多細胞群, 受到某一類抗原之刺激後某一細胞群, 即可對之產生免疫反應, 某一細胞群, 即可對之產生免疫反應, 某一細胞群如被去活化 (inactivated) 或遭受破壞, 則對該類抗原之刺激就不發生反應。關於“容忍現象”的機轉, 目前有三種說法: (1) 移植之骨髓細胞中可對同族異體抗原 (allo-antigen) 產生反應之細胞群被去活化; (2) 或遭受破壞; (3) 由于免疫加強作用 (immunologic enhancement)²⁹ (註 4)。由於血清中存有一阻滯因子 (serum blocking factor) 能阻止 T 淋巴細胞對其目標器官的攻擊作用, 因而 G V H 反應不產生。這些學說的正確性, 尚待證實。探討“容忍現象” (tolerance) 的原因, 為目前骨髓移植方面刻不容緩的問題, 亦為解決 G V H D 的根本之道。

移植來自無血緣關係 捐贈者之骨髓

目前在接受骨髓移植之病患中，約不到一半的患者，可從手足中挑選一HLA相同之捐贈者，大部份患者均係接受來自無血緣關係捐贈者之骨髓，在此種情況下，欲依前述組織符合抗原測定法得到之結果選擇一HLA符合捐贈者頗為困難。如何由無血緣關係之捐贈者中，選擇一HLA符合的骨髓，為一尚待解決之問題。Albert 等曾嘗試以組織定型的測定 (tissue typing) 再配合電腦作業，來選擇HLA相配的捐贈者。

結語

骨髓移植在臨床方面，極具應用潛力，可用來治療因骨髓內根細胞 (stem cell) 衰竭、缺乏而導致之疾病，及對化學治療或放射治療性之癌症。骨髓移植雖未遭遇外科手術方面的困難，但整個過程異常繁雜，須仰賴集體工作 (teamwork) 始可獲致成功。患病于接受移植前、後須給予免疫抑制劑及特殊護理。骨髓移植目前最大的困難是，GVHD的預防及治療，以及如何使患者接受骨髓移植後能恢復免疫功能。此問題如獲得解決，骨髓移植將邁向一個新的紀元，其臨床應用也將大放光芒。

(註)

註1

“chimera”一字原係指神話中之獅頭蛇身怪物，以後此字延伸，指具有兩種不同個體特徵，或細胞之生物體。此係指接受同族異體骨髓移植，且骨髓細胞已“定居”于體內之個體。

註2

Ara-C 即 arabinosyl cytosine，Ara-A 即 arabinosyl adenine，此二種化學藥物可抑制單純疱疹病毒 (herpes simplex virus) 之複製，1977 年有關報告指出，可治療由單純疱疹病毒引起之腦炎。如早期治療可使死亡率由 70% 降至 28%，且治癒後，多半無後遺症。巨大細胞病毒 (cytomegalovirus) 與單純疱疹屬同一科但對此藥却無感受性。

註3

此學說謂體內細胞每天不斷地分裂，在分裂過程中會產生突異細胞，即腫瘤細胞，腫瘤細胞與正常細胞不同，為一“異種細胞”，免疫系統在體內可擔任此種“巡邏工作”，一旦發現腫瘤細胞出現，即將之破壞，由此可知，免疫系統之功能一旦受到抑制，則易發生腫瘤。

註4

此種現象最早發現于實驗動物，如先將已殺死之腫瘤細胞注射至動物體內，使其對腫瘤細胞產生抗體，或先注射抗腫瘤血清，然後再將腫瘤移植至該動物，則腫瘤細胞則可在動物體內生長，而不被排斥 (在正常情況下，應產生排斥作用)，顯而易見，此種增加或促進腫瘤細胞生長的現象

，係由免疫學的原因造成，故稱為 immunologic enhancement 依據近年來許多學者研究的結果，認為此種現象係由于一種存在血清中的因子所引起，此因子稱血清阻滯因子 (serum blocking factor)，可阻止T淋巴細胞對腫瘤細胞之攻擊作用，此因子可能是對腫瘤產生的抗體、腫瘤抗原、或抗體與腫瘤抗原在抗原過剩時形成之複合物。此種現象可能也發生在罹患癌症之患者體內。

表一 已知HLA之特異性的表列說明
Listing of Recognized HLA Specificities

<u>HLA-A</u>		<u>HLA-B</u>		<u>HLA-C</u>		<u>HLA-D</u>	
NEW	PREVIOUS	NEW	PREVIOUS	NEW	PREVIOUS	NEW	PREVIOUS
HLA-A1	(HL-A1)*	HLA-B5	(HL-A5)	HLA-Cw1+	(T1-AJ)	HLA-Dw1	(ID 101)
HLA-A2	(HL-A2)	HLA-B7	(HL-A7)	HLA-Cw2	(T2-532)	HLA-Dw2	(ID 102)
HLA-A3	(HL-A3)	HLA-B8	(HL-A8)	HLA-Cw3	(T3-UPS)	HLA-Dw3	(ID 103)
HLA-A9	(HL-A9)	HLA-B12	(HL-A12)	HLA-Cw4	(T4-315)	HLA-Dw4	(ID 104)
HLA-A10	(HL-A10)	HLA-B13	(HL-A13)	HLA-Cw5	(T5)	HLA-Dw5	(ID 105)
HLA-A11	(HL-A11)	HLA-B14	(W14)			HLA-Dw6	(ID 106)
HLA-A28	(W28)	HLA-B18	(W18)				
HLA-A29	(W29)	HLA-B27	(W27)				
HLA-Aw19	(Li)	HLA-Bw15	(W15)				
HLA-Aw23	(W23)	HLA-Bw16	(W16)				
HLA-Aw24	(W24)	HLA-Bw17	(W17)				
HLA-Aw25	(W25)	HLA-Bw21	(W21)				
HLA-Aw26	(W26)	HLA-Bw22	(W22)				
HLA-Aw30	(W30)	HLA-Bw35	(W5)				
HLA-Aw31	(W31)	HLA-Bw37	(TY)				
HLA-Aw32	(W32)	HLA-Bw38	(W16.1)				
HLA-Aw33	(W19.6)	HLA-Bw39	(W16.2)				
HLA-Aw34	(Malay 2)	HLA-Bw40	(W10)				
HLA-Aw36	(Mo)	HLA-Bw41	(Sabell)				
HLA-Aw43	(BK)	HLA-Bw42	(MWA)				

*The designations in brackets are according to the old HLA terminology.

+The letter w indicates the terminology suggested at the latest workshop on Histocompatibility Testing, but not yet accepted by WHO.

表四 植體抗宿主疾病嚴重性之整體臨床分度

Overall Clinical Grading of Severity of Graft-versus-Host Disease.

GRADE	DEGREE OF ORGAN INVOLVEMENT
I	+ to + + skin rash; no gut involvement; no liver involvement; no decrease in clinical performance.
II	+ to + + + skin rash; + gut involvement or + liver involvement (or both); mild decrease in clinical performance.
III	++ to + + + skin rash; + + to + + + gut involvement or + + to + + + + liver involvement (or both); marked decrease in clinical performance.
IV	Similar to grade III with + + to + + + + organ involvement & extreme decrease in clinical performance.

表二 骨髓移植登記顧問委員會所用
之骨髓移植接長現象的標準

Criteria for Engraftment of Bone Marrow Adopted by the Advisory Committee of the Bone Marrow Transplant Registry*

A. Acceptable direct evidence for engraftment (chimerism)

1. Appearance of donor sex chromosome in bone marrow
2. Appearance of donor sex chromosome in blood
3. Appearance of donor HLA antigen on lymphocytes
4. Appearance of donor RBC antigen
5. Appearance of donor granulocyte antigen or marker
6. Appearance of donor platelet antigen
7. Appearance of donor serum allotype

B. Indirect evidence of engraftment (chimerism)

1. Specific tolerance of donor tissue
2. Graft-versus-host disease
3. Appearance of donor immune function

C. Acceptable evidence for bone marrow

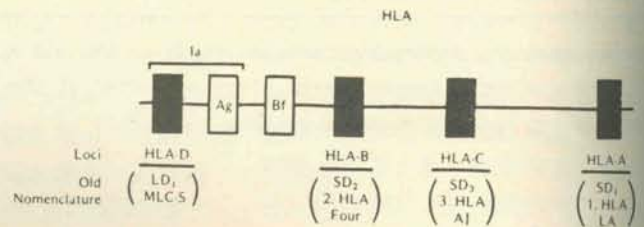
1. Prompt rise in reticulocyte, platelet or white blood cell counts following lethal (or near lethal) whole body irradiation or cytotoxic drug therapy
2. Increase in peripheral blood lymphocyte count in patients with lymphopenic immunodeficiency disorders
3. Appearance of previously absent immune competence in patients with immunodeficiency disorders

表三 擬議中之依器官系統所定的植體抗宿主疾病的臨床分期

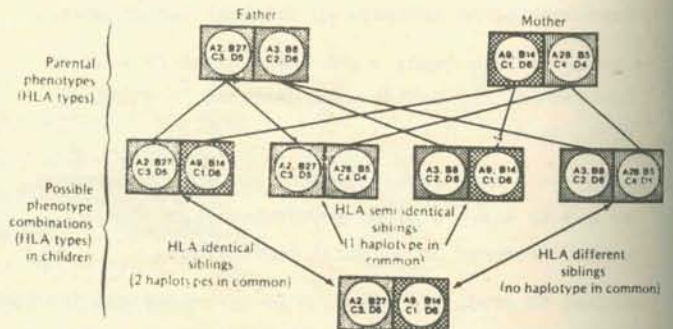
Proposed Clinical Stage of Graft-versus-Host Disease According to Organ System.

STAGE	SKIN	LIVER	INTESTINAL TRACT
+	Maculopapular rash 25% of body surface	Bilirubin 2-3mg/100 ml	> 500 ml diarrhea/day
++	Maculopapular rash 25-50% body surface	Bilirubin 3-6 mg/100ml	> 1000 ml diarrhea/day
+++	Generalized erythroderma	Bilirubin 6-15mg/100 ml	> 1500 ml diarrhea/day
++++	Generalized erythroderma with bullous formation & desquamation	Bilirubin > 15mg/100 ml	Severe abdominal pain, with or without ileus

圖一 主要人類組織符合抗原基因位置



圖二 HLA 抗原之孟德爾氏遺傳法則



參考資料

1. Jacobsen L O, Simmons E L, et al : The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J. Lab. Clin. Med.* 35 : 746-770, 1950.
2. Lorenz E, Uphoff D, Ried TR, et al : Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injection. *J. Natl. Cancer. Inst.* 12 :197-201,1951.
3. Nowell PC , Cole LJ, et al : Growth and continued function of rat marrow cells in X-irradiated mice. *Cancer Res.* 16 : 258-261 , 1956.
4. Ford GE, Hamerton JL , Barnes DWH, et al : Cytological identification of radiation chimeras. *Nature* 177 : 452-454, 1956.
5. Thomas ED , Lochte HL Jr., et al : Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 257 : 491-496, 1957.
6. Santo Gw : Application of marrow graft in human disease. *Am. J. Path.* 65 : 653-668, 1971.
7. Alexander F, Einstein AB, et al : Bone marrow transplantation for hematologic neoplasia in 16 patients with identical twins. *N. Engl. J. Med.* 290 :1299-1393, 1974.
8. Storb R, Thomas ED, et al : Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. *Blood* 43 : 157-179, 1974.
9. Levine MD, Camitta EM, et al : The medical ethic of bone marrow transplantation in childhood . *J. Pediatr.* 86 : 145-150,1975.
10. Biggar WD, Good RA, et al : Immunological reconstitution of a patient with combined immunodeficiency disease. *J. Pediatr.* 81 : 301-306, 1972.
11. Bach FH, Joo P, et al : Bone marrow transplantation in a patient with Wiskott- Aldrich syndrome. *Lancet* 2; 1364-1366, 1968.
12. Meuwissen HJ, Gatti RA , et al : Treatment of lymphopenic hypogammaglobulinemia and bone marrow aplasia by transplantation of allogeneic marrow. *N. Engl. J. Med.* 281 : 691-697, 1969.
13. Thomas ED, Lochte HL Jr., et al : Sublethal whole-body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J. Clin. Invest.* 38 : 1709-1716, 1959.
14. Thomas ED. Storb R, et al : Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 292 : 832-843 , 1975.
15. Math'è G, Amiel JL, et al : Hematopoietic chimera in man after allogeneic bone marrow transplantation : Control of the secondary syndrome . *Br . Med. J.* 2 : 1633-1635, 1963.
16. Thomas ED, Storb R: Technic for human marrow grafting . *Blood* 36: 507-515, 1970.
17. Fass L. Thomas ED, et al : Studies on immunological activity following syngeneic or allogeneic marrow graft in man. *Transplantation* 16: 630-640, 1973.

18. Bleyer WA, et al : Long - term remission from acute myelogenous leukemia after bone marrow transplantation and recovery from acute-graft-versus-host reaction and prolonged immunoincompetence. *Blood* 45: 171-181, 1975.
19. Halterman Rh, Graw RG, et al : Immunocompetence following allogeneic bone marrow transplantation in man , *Transplantation* 14 : 689 , 1972.
20. Thomas ED, Storb R, et al : Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 292: 895-902, 1975.
21. Glucksberg H, Storb R, et al : Clinical manifestation of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18 : 295-304, 1974.
22. Storb R, Gluckman E, et al : Treatment of established human graft-versus- host disease by antilymphocyte globulin. *Blood* 44 :57-75 1974.
23. Thierfelder S, Rodt H, : Antilymphocyte antibodies and marrow transplantation : V. Suppressoon of secondary disease by host-versus- graft reaction. *Transplantation* 23 : 87-92, 1977.
24. Owens AH, et al : The effect of cytotoxic drugs on graft-versus-host disease in mice . *Transplantation* 11 : 378-382, 1971.
25. Storb R, Kolb HJ, et al : Treatment of graft- versus - host disease in dog by antithymocyte serum or prednisone, *Blood* 42: 601-609, 1973.
26. Allen EM, Gengozian N : Effect of antithymocyte globulin pretreatment on immunological reconstitution of lethal irradiated animals. *Transplantation* 19 : 456-474, 1975.
27. Cianciolo GJ, Jensen JA : In vivo and in vitro effect of acute graft-versus - host serum in the rat. *Transplantation* 23: 303-309, 1977.
28. Cheever NA, Einstein AB, et al : Reduction of fatal graft versus-host disease by ³H-thymidine suicide of donor cell culture with host cell. *Transplantation* 23 : 299-302, 1977.
29. Im HM, Simmons RL : Modification of graft-versus-host disease by neuraminidase treatment of donor cells. *Transplantation* 12 : 472-478, 1971.
30. Cornelius EA : Induction of both host-and donor - type tumors as a result of the graft- versus-host reaction. *Transplantation* 13;589-591, 1972.
31. Hans EF; Graft-versus -host reactions and the viral induction of mouse lymphoma . *Cancer Res.* 32: 270-275, 1972.
32. Hellström I, Storb R, et al : Colony inhibition of fibroblast from chimeric dogs mediated by the dogs' own lymphocyte and specifically abrogated by serum. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 66:65-71, 1970.
33. Droege W, Mayor W: Graft-versus-host reactivity and inhibitory serum factors in allograft - tolerant chickens.