

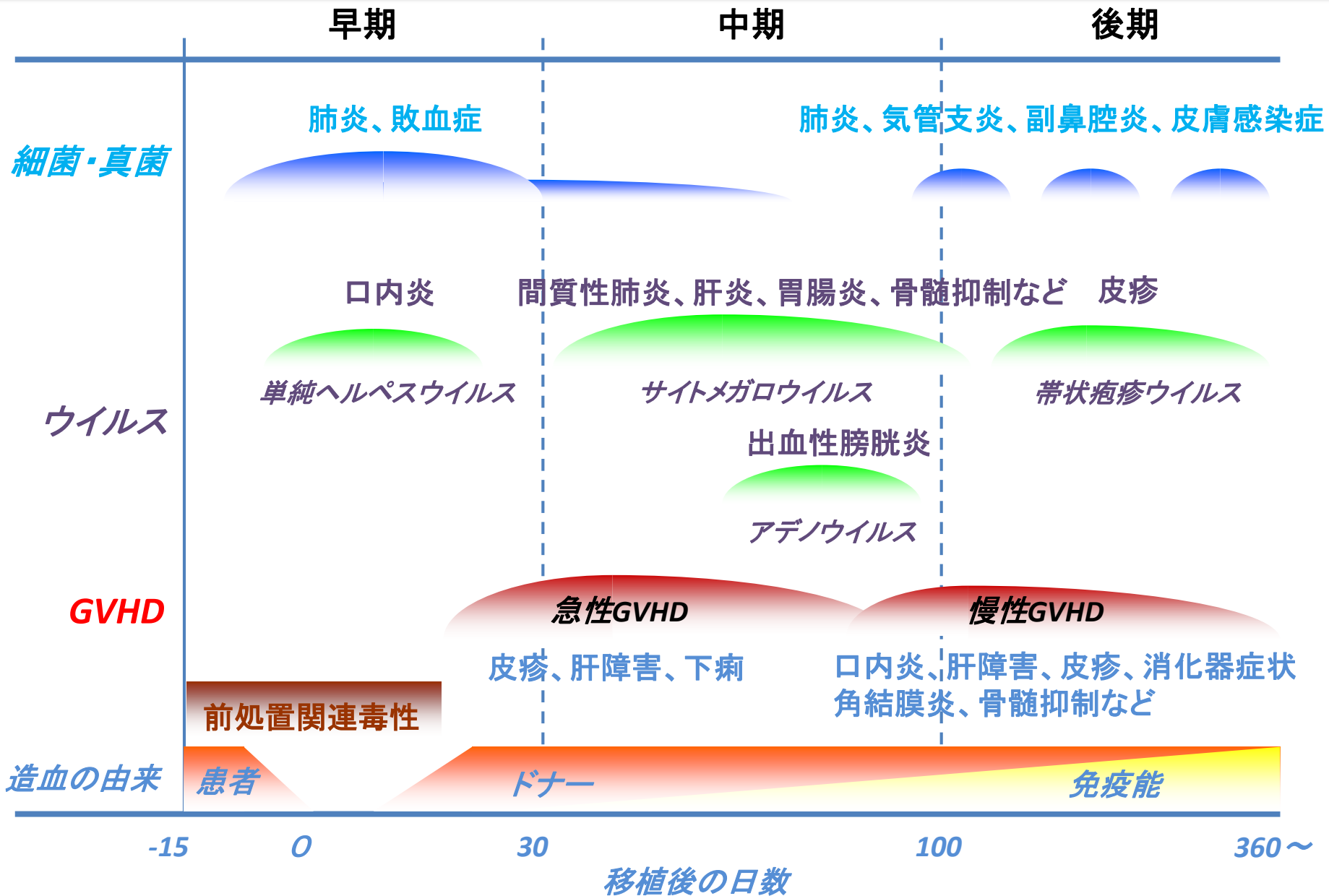
急性移植片対宿主病 (急性GVHD)

Version 1.0

2015年10月23日
原三信病院 血液内科

浦田 真吾作成

同種造血幹細胞移植における問題点

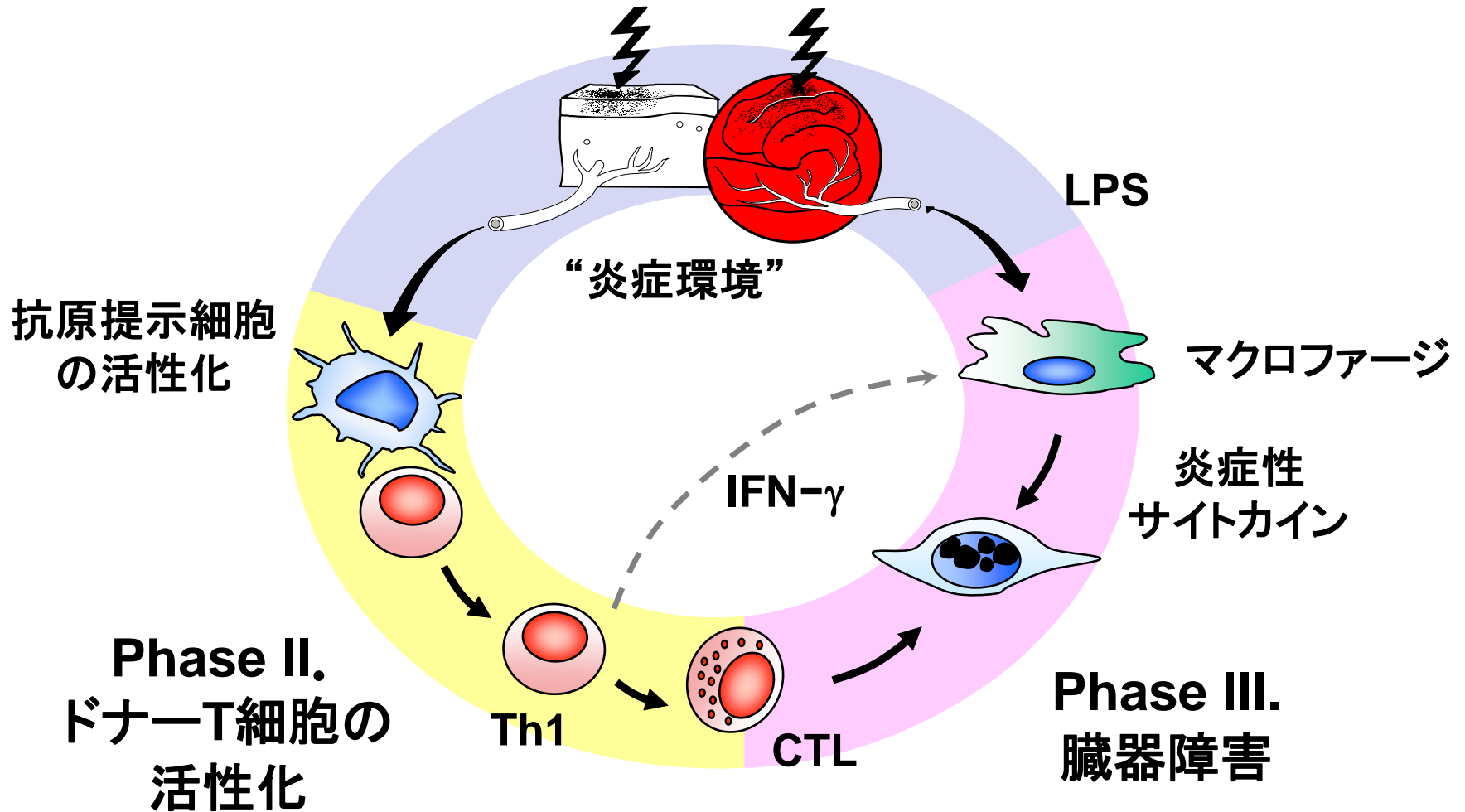


急性GVHDとは

- 移植後早期(約3ヶ月)の最も重大な合併症のひとつで、**皮疹・黄疸・下痢**を特徴とする症候群。
- 移植片中のドナー由来T細胞による、レシピエント(患者)に対する免疫学的反応によって生じる。
- 重症化すると治療関連死亡の原因となるため、適切な予防と診断・治療を行う必要がある。

急性GVHDの発症機序

Phase I. 移植前処置による組織の傷害



Teshima T, Ferrara JL:

In: *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation-3rd Edition*

急性GVHDの危険因子

- HLA不適合
- 女性ドナー・男性患者の組み合わせ
- 経産婦ドナー
- 高齢患者
- 疾患の進行度

(報告によって異なる因子)

- 末梢血幹細胞の使用
- TBIの使用
- 高齢ドナー

Culter C, Antin JH:

In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation-4th Edition

GVHDの分類(NIH consensus 2005)

分類	亜分類	発症時期*	急性 GVHD 症状	慢性 GVHD 症状
急性 GVHD	古典的	100 日以内	あり	なし
	持続型, 再燃型, 遅発型	100 日以降	あり	なし
	慢性 GVHD	古典的	規定なし	なし
	重複型	規定なし	あり	あり

* 移植あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

古典的慢性GVHDと比較して:

遅発型急性GVHDは予後不良(NRM:HR 2.45)

重複型は同等もしくは予後不良(OS:HR 2.1, NRM:HR 2.8)

JSHCT造血細胞移植ガイドラインGVHD:2008

Vigorite AC et al, Blood 114:702-708, 2009

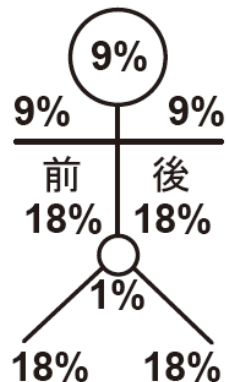
Pidala J et al, Haematologica 97:451-458, 2012

急性GVHDの診断

- 皮膚・肝・消化管の少なくとも一臓器のstage 1以上の障害が存在し、かつ、GVHD類似の他の疾患(前処置関連毒性, 薬疹, 敗血症, ウイルス感染など)が否定されること。
- 可能な限り病変部位の病理学的診断を行う。
- 移植後2～4週間頃に好発し、通常60日以内に発症するが、ミニ移植(RIST)では60日以降の発症も珍しくない。

急性GVHDの臓器別Stage

Stage ^{a)}	皮膚	肝	消化管
	皮疹 (%) ^{b)}	総ビリルビン (mg/dL)	下痢 ^{c)}
1	< 25	2.0 ~ 3.0	成人 500 ~ 1,000ml 小児 280 ~ 555ml/m ² または持続する嘔気 ^{d)}
2	25 ~ 50	3.1 ~ 6.0	成人 1,001 ~ 1,500ml 小児 556 ~ 833ml/m ²
3	> 50	6.1 ~ 15.0	成人 > 1,500ml 小児 > 833ml/m ²
4	全身性紅皮症, 水泡形成	> 15.0	高度の腹痛 (+/- 腸閉塞) ^{e)}



- 皮膚症状は急性GVHDの初発症状になることが多い
- 肝臓単独の急性GVHDはまれ

1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading

Przepiorka D et al, Bone Marrow Transplant 15:825-8, 1995

急性GVHDの重症度分類(Grade)

Grade	皮膚stage		肝stage		腸stage
I	1~2		0		0
II	3	or	1	or	1
III	—		2~3	or	2~4
IV	4	or	4		—

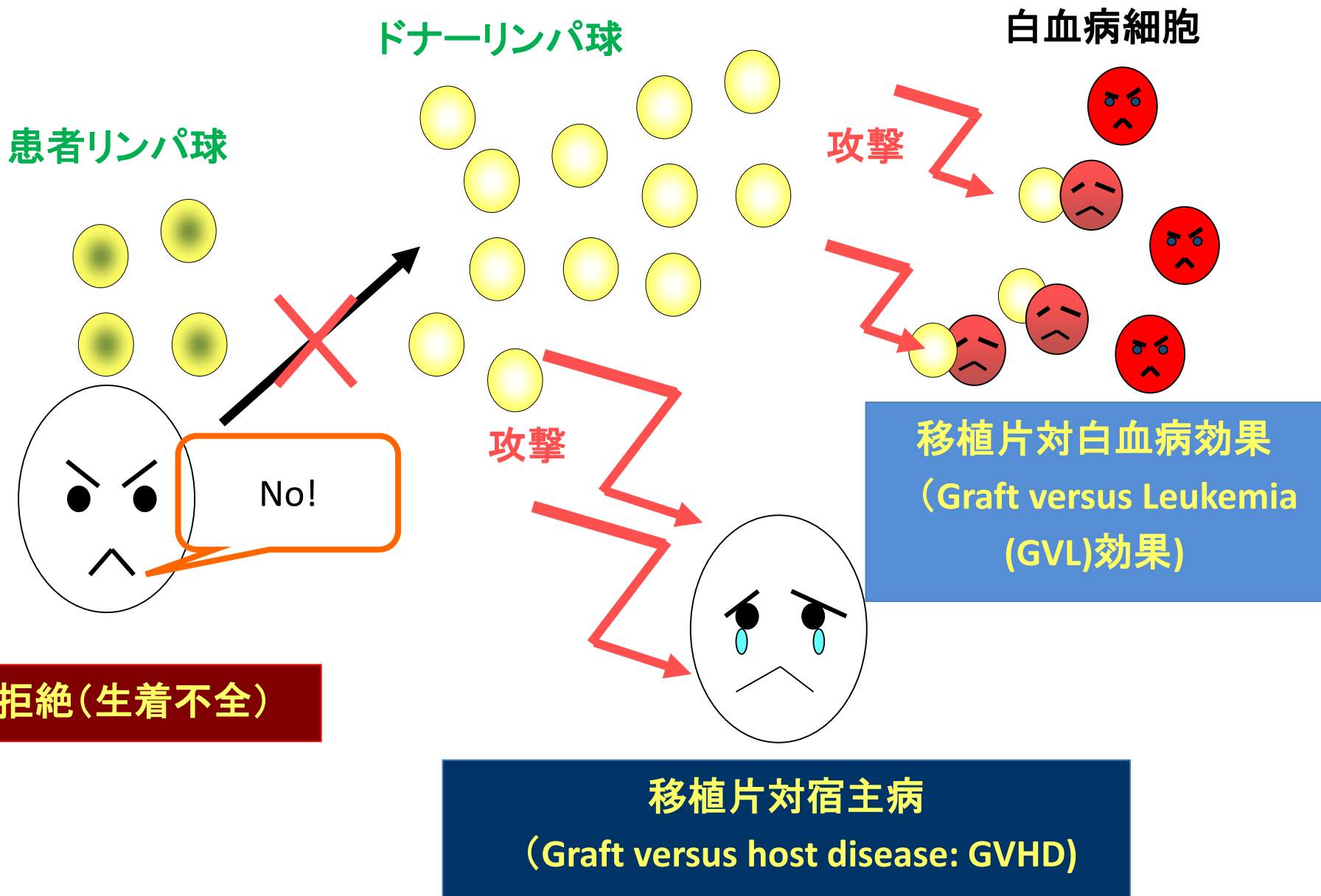
- PSが極端に悪い場合(PS4 or KPS<30%)はGradeIV
- 各臓器障害のstageのうち、一つでも満たせばそのGradeとなる
- “—”は障害の程度が何であれGradeに関係しない
- Grade II 以上が治療の対象となる

鑑別を要する疾患

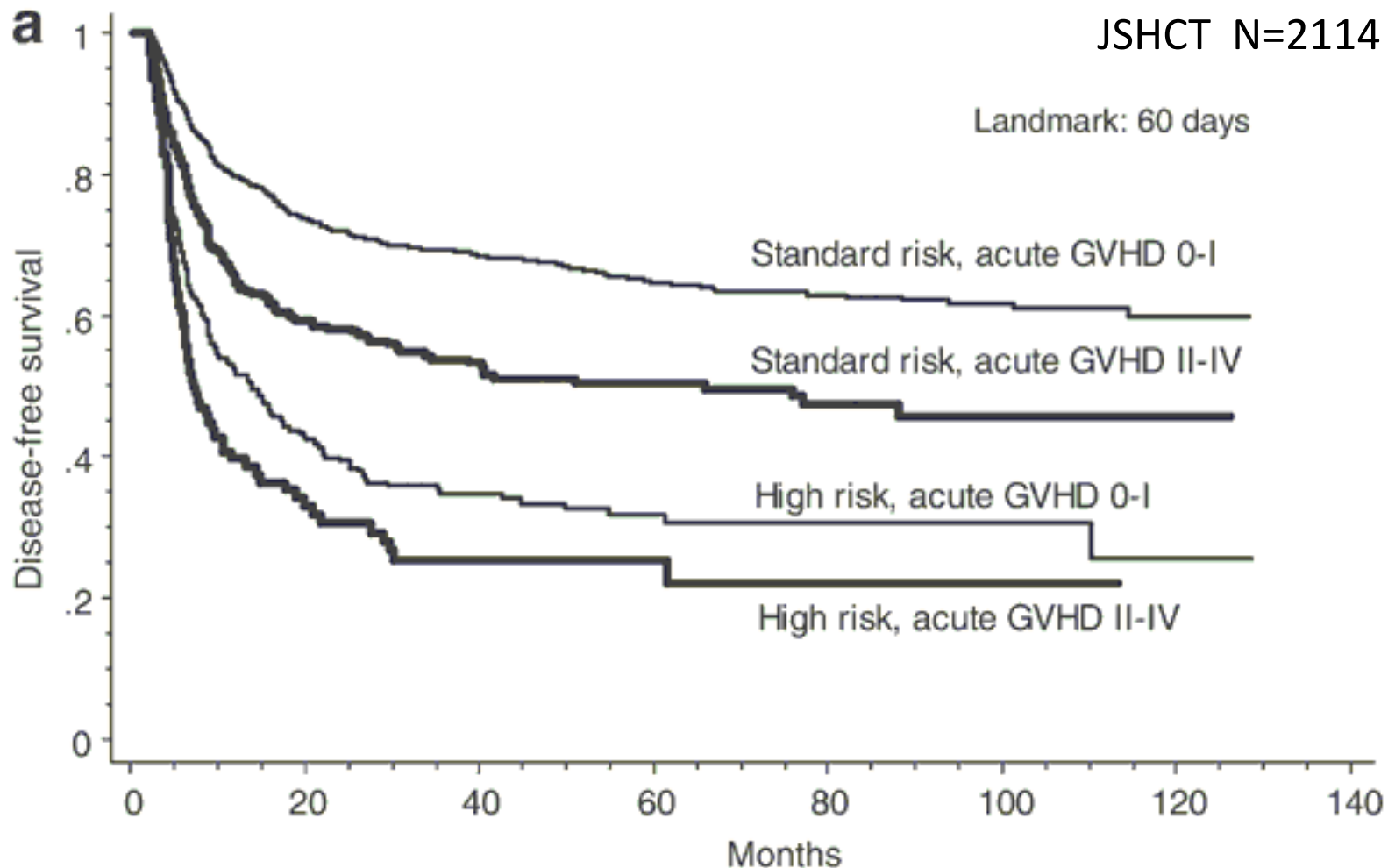
主要な症状：皮疹・下痢・黄疸

- 大量化学療法や全身放射線照射による障害
- 薬剤性(皮疹, 肝障害)
- 細菌感染症
- ウイルス感染症
- 生着症候群(ES)
- 生着前免疫反応(PIR)
- 血球貪食症候群(HPS)
- 血栓性微小血管症(TMA: 主に腸管, 肝臓)
- 肝中心静脈閉塞症(SOS, VOD)

同種造血幹細胞移植における免疫反応



急性GVHD重症度別の無病生存率



Grade II以上の急性GVHDは再発リスクが減るが、非再発死亡が増加するため予後不良となる。

GVHD予防を行わなければ・・・Hyperacute GVHD

5～27歳(中央値17歳)の白血病患者16例

前処置:CY 120mg/kg + 放射線照射 15.75Gy

ドナーソース:HLA適合同胞骨髄

GVHD予防:なし

結果:

全例で移植後早期(中央値8日)に発熱を伴うGrade II - IVの急性GVHDが発症

Grade II : n=8 Grade III - IV : n=7

免疫抑制療法に反応不良で17ヶ月での生存率37%

GVHDの予防

- 血縁HLA適合ドナー
⇒CsA + 短期MTX
- 非血縁HLA適合ドナー /HLA1座不一致ドナー
⇒Tac + 短期MTX
- 臍帯血
⇒CsA/Tac + 短期MTX , CsA/Tac + MMFなど
- HLA半合致ドナー
⇒PT-Cy + Tac + MMF
ATG + Tac + mPSL
Tac + 短期MTX +mPSL + MMF

CsA + 短期MTX

- HLA適合同胞間移植の標準的予防法

CsA 3mg/sqm day -1～

sMTX 15(10)mg/sqm day1, 10(7)mg/sqm day3,6,(11)

- HLA適合同胞間骨髄移植において、Grade II -IVの急性GVHDは18%～36%程度(日本人では24%)

Kanda Y et al. Leukemia 18: 1013-9, 2004

- MTX単剤やCsA単剤より急性GVHD抑制効果は強く、ステロイドを追加しても生存率の有意な上昇は得られない

Storb R et al. Blood 76: 1037-45, 1990

CsA + 短期MTX

- CsAの投与方法

2分割投与⇒Trough 150-300ng/ml, Peak 800ng/ml以上

持続静注⇒Trough 250-400ng/ml

高濃度で腎障害や高血圧など有害事象が増加するが、急性GVHDの発症頻度は低下する

Wingard JR et al. BBMT 4: 157-63, 1998

- 後方視的比較では持続静注群で急性GVHDが増加

Grade II -IV 56% vs 27%

Ogawa N et al. BMT 33: 549-52, 2004

- 標準リスク群では持続静注群でTrough 450-550ng/mlとすることで、2分割投与と同等である可能性

Oshima K et al. Am J Hematol. 83: 226-32, 2008

Tac + 短期MTX

- HLA1座不一致あるいは非血縁者間移植の予防法
Tac 0.02-0.03mg/kg day⁻¹～
sMTX 15(10)mg/sqm day1, 10(7)mg/sqm day3,6,(11)
Trough >20ng/mlで腎障害が有意に増加

Wingard JR et al. BBMT 4: 157-63, 1998

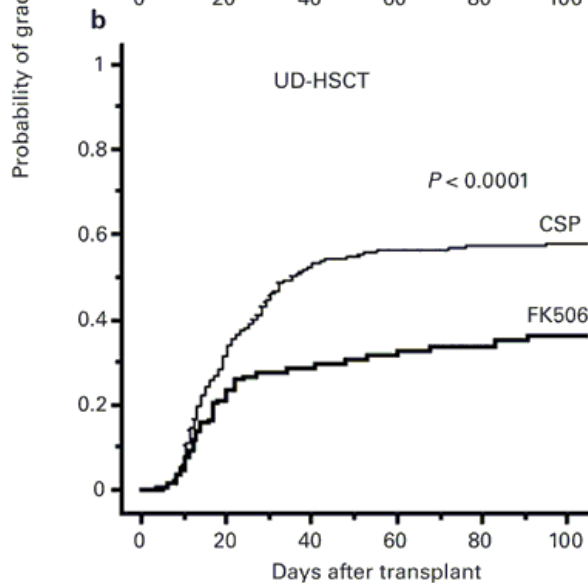
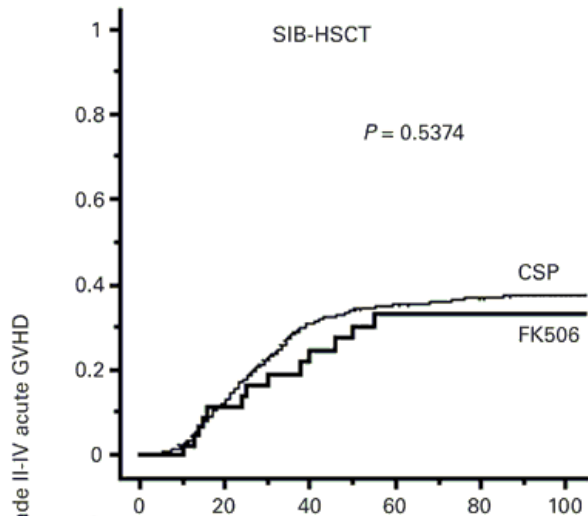
- CsAとの比較試験(HLA適合同胞、非血縁者間)
Grade II -IVの急性GVHDはTac群で少ない
生存率は同等
HLA適合同胞間でTac群で移植関連死亡や再発が多いという報告があるが、Tac血中濃度が高値だった

Ratanatharathorn et al. Blood 92: 2303-14, 1998

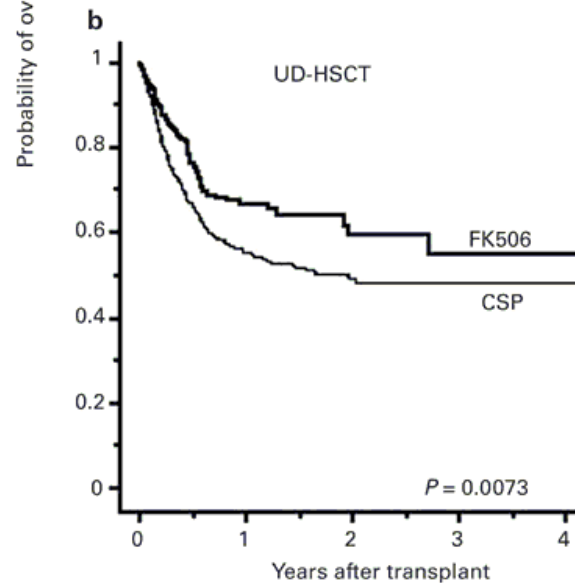
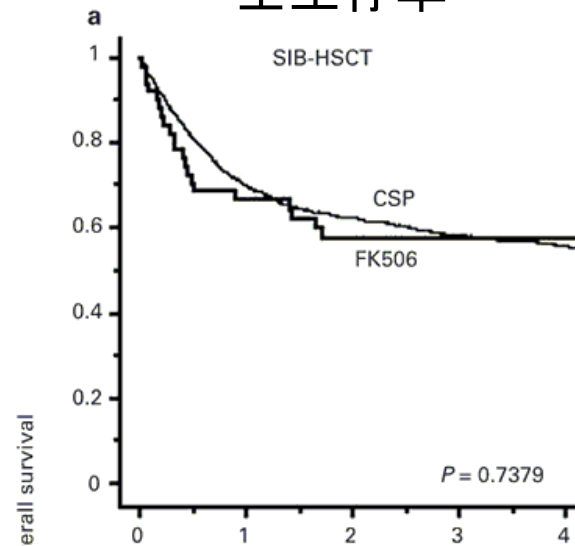
Hiraoka A et al. BMT 28: 181-5, 2001

CsA + sMTX vs Tac + sMTX

急性GVHD Grade II -IV



全生存率



JSHCT後方視的解析
n=2712

<CsA vs Tac>
非血縁者BMT

急性GVHD
Grade II -IV
57.8% vs 36.4%

全生存率(3y)
48.7% vs 55.1%

治療関連死亡(3y)
43.9% vs 39.3%

血縁ドナー

非血縁ドナー

GVHDの予防

- 血縁HLA適合ドナー
⇒CsA + 短期MTX
- 非血縁HLA適合ドナー /HLA1座不一致ドナー
⇒Tac + 短期MTX
- 臍帯血
⇒CsA/Tac + 短期MTX , CsA/Tac + MMFなど
- HLA半合致ドナー
⇒PT-Cy + Tac + MMF
ATG + Tac + mPSL
Tac + 短期MTX +mPSL + MMF

CsA/Tac + MMFによるGVHD予防

- CsAとの併用で、短期MTXと比較し、急性GVHD、生存率は同等。

Bolwell B et al. BMT 34: 621-5, 2004

- Tacとの併用で、短期MTXと比較し、Grade III-IVの急性GVHDが有意に増加。生存率は同等。

Perkins J et al. ASBMT 16: 937-947, 2010

- メタアナリシスではMMF群でGrade III以上の急性GVHDが有意に多い。

Ram R et al. Leukemia research 38: 352-60, 2014

短期MTXと比較して、粘膜障害の軽減と早い造血回復が得られ、拒絶や生着遅延リスクが低い。

臍帯血移植におけるGVHD予防

- CI + sMTX vs MMFのランダム化比較試験なし
拒絶・生着遅延リスク ⇒ MMFが有利?
生着が遅い ⇒ MMFが有利?
急性GVHDが起こりにくい ⇒ MMFでも良い?
生着前免疫反応(PIR) ⇒ sMTXとMMFは同等?
- CsA + sMTXによる予防(BMT n=45, CBT n= 68)
Grade III-IVの急性GVHD BMT 27% CBT 6%
Takahashi S et al. Blood 104: 3813-20, 2004
- Tac + MMFによる予防(高齢者RIST n=29)
生着率 90%(Tac単剤 69%) PIR 16%(Tac単剤 52%)
day30までの非再発死亡なし(Tac単剤 21%)
Uchida N et al. Transplantation 92: 366-71, 2011

GVHDの予防

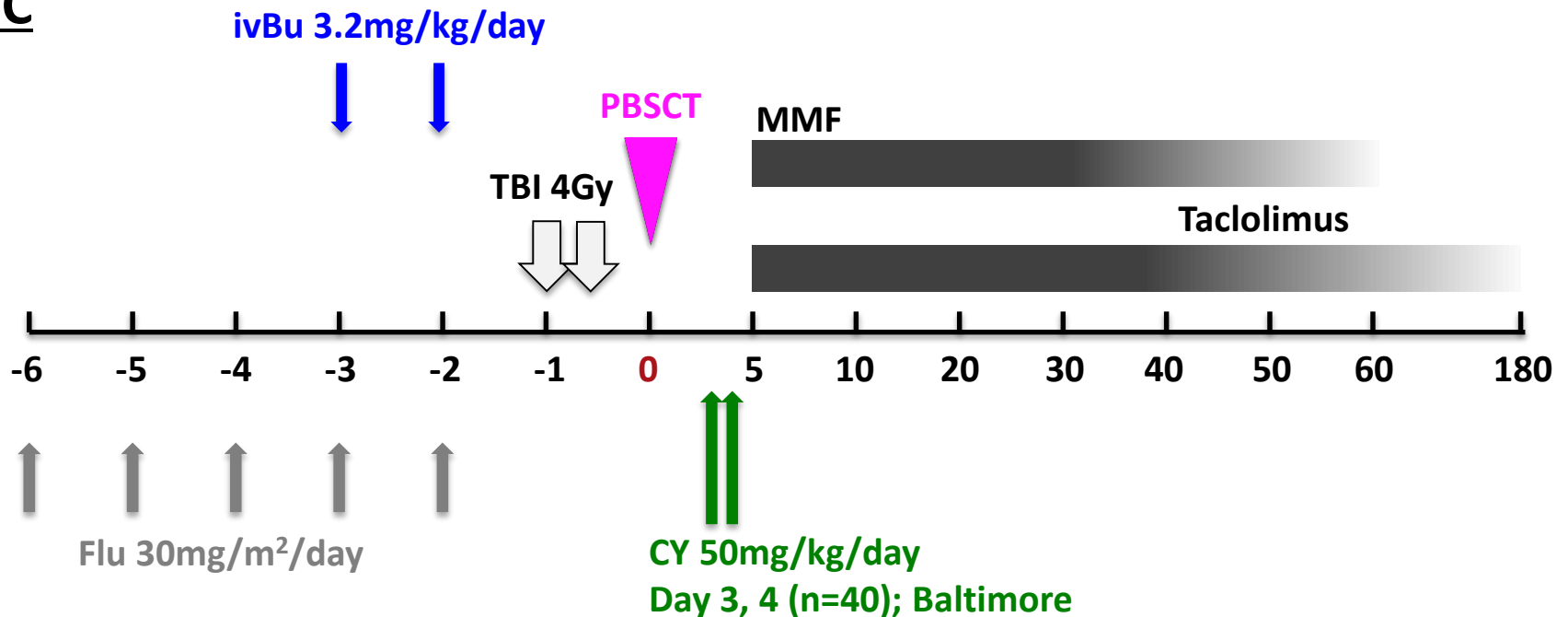
- 血縁HLA適合ドナー
⇒CsA + 短期MTX
- 非血縁HLA適合ドナー /HLA1座不一致ドナー
⇒Tac + 短期MTX
- 臍帯血
⇒CsA/Tac + 短期MTX , CsA/Tac + MMFなど
- HLA半合致ドナー
⇒PT-Cy + Tac + MMF
ATG + Tac + mPSL
Tac + 短期MTX +mPSL + MMF

HLA半合致移植におけるGVHD予防

前処置、GVHD予防、移植細胞源などをセットとして報告されることが多く、臨床試験として行われることが望ましい。

JSCT Haplo 14

RIC



急性GVHDの治療

- 一次治療

Grade II 以上の急性GVHDが治療対象
標準的初期治療薬は副腎皮質ステロイド
皮膚に局限したGrade II は外用剤治療も可能

- 二次治療

- ①治療開始後3日間で増悪
- ②5日間(7日間)の治療で改善しない
- ③14日間の治療で改善しない

様々な報告があるが、比較試験によって有用性が示されているものではなく、多くは保険適応外。

Ex. ステロイドパルス, ATG, Tac, MMF, TNF阻害薬

急性GVHDの一次治療

- ステロイド vs ATG : 有効性のランダム化比較試験
HLA一致同胞間骨髄移植(n=37)
急性GVHD改善率、二次治療必要率、慢性GVHD、
感染症、生存率に有意差なし

Doney KC et al. Am J Hematol. 11: 1-8, 1981

- mPSL vs CYA vs ATG : 後方視的比較研究
骨髄移植(n=740)
CR + PR : 47% vs 43% vs 23%
多変量解析にてmPSLはATGに有意に優れる

Martin PJ et al. Blood 76: 1464-72, 1990

急性GVHDの一次治療

mPSL or PSL 2mg/kg/day 1日2回分割投与
症状の改善を見ながら5~7日毎に減量

- mPSL 2mg/kgと10mg/kgで有効率・生存率は同等
Grade II 以上を発症した95例
有効率 68% vs 71% 生存率 63% vs 62%

Van Lint MT et al. Blood 92: 2288-2293, 1998

- Grade I - II ではステロイド 1mg/kgでもよい

Mielcarek M et al. Blood 113: 2888-2894, 2009

Martin PJ et al. BBMT 18: 1150-63, 2012

- Grade II 以上への有効性は64%

Murata M et al. BBMT 19: 1183-1189, 2013

急性GVHDの一次治療

局所治療:

ステロイドの総投与量を減量できることを期待

- PSL 1mg/kg + ベクロメタゾン腸溶錠
Grade II の腸管GVHDの予後を改善

Hockenbery DM et al. Blood 109: 4557-63, 2007

- オクトレオチド(サンドスタチン)
腸管GVHD 21例で15例が完全寛解

Ippoliti C et al. JCO 15: 3350-54, 1997

- ベクロメタゾン注腸
腸管GVHDに対して8例中6例でStageの改善

Wada H et al. Transplantation 72: 1451-1453, 2001

ステロイド抵抗性急性GVHDの二次治療

- 急性GVHDの40%はステロイド 抵抗性
- ステロイド抵抗性急性GVHDの6ヶ月全生存率は50%程度で、明らかに生存の改善が証明された二次治療はない

Martin PJ et al. Blood 77: 1821-28, 1991

Martin PJ et al. BBMT 18: 982-8, 2012

- 二次治療の成績は不良であり、比較的早期でステロイド感受性がある時期に、必要量のステロイド治療を開始することが重要

ステロイドパルス療法

mPSL 500～1000mg/body /day or 10～20mg/kg/day

- 初期治療においてmPSL 2mg/kgと10mg/kgで奏効率・Grade III/IVへの進行は同等

Van Lint MT et al. Blood 92: 2288-2293, 1998

- mPSL 2mg/kgに抵抗性の急性GVHDでmPSL 5mg/kgに増量⇒ CR 24%, PR 24%

Van Lint MT et al. Blood 107: 390-9, 2006

増量によりGVHDの改善が得られる可能性はある。

ATG(サイモグロブリン)

用量及び投与スケジュールは至適化されていない
皮膚病変に比較的奏効率が高い

ex. ATG 1.25mg/kgを2-3日毎に数回投与

- ステロイド抵抗性急性GVHDへの有効率30-56%とされるが、感染症、PTLDなどが問題となり、1年生存率10%前後とOS改善は十分ではない。

Remberger M et al. Clin Transplan 15: 147-53, 2001

Arai S et al. BBMT 8: 155-60, 2002

- ステロイド抵抗例に対して、mPSL 5mg/kg vs mPSL 5mg/kg + ATG(1.25mg/kg 隔日5回)
CR + PR : 48% vs 55%, TRM/OSは同等

Van Lint MT et al. Blood 107: 390-9, 2006

ATG(サイモグロブリン)

- 日本の臨床試験

2.5mg/kg vs 3.75mg/kg 5日間投与(n=24)

有効率 61.5% vs 72.7%

医薬品インタビューホーム サイモグロブリン

- CDCや活性化関連アポトーシス、細胞膜修飾により末梢T細胞の枯渇あるいは活性化抑制を行う。
- 再生不良性貧血の治療、非血縁者間移植やHLA半合致移植の前処置などでも用いられる。

MMF

骨髄抑制、血管内皮障害が少なく、Treg温存作用があるとされている

MMF 1000～3000mg/day 2-3分割投与

- 急性GVHDの初期治療でmPSL 2mg/kgとの併用でCR率60%と良好だったが、mPSL単独との比較試験では有意性がなかった

Alousi AM et al. Blood 114: 511-7, 2009

- ステロイド抵抗性急性GVHDへの有効性は少数例(n=6-13)での報告あり

有効率 31%～67% 完全奏功率 15～31%

Takami A et al. Int J Haematol 83: 80-85, 2006

抗TNF阻害薬

Infliximab(レミケード) 5mg/kg 週1回

- 急性GVHDの初期治療では、mPSL 2mg/kgとの併用で単独投与に対して有意性なし

Couriel DR et al. BBMT 15: 1555-62, 2009

- ステロイド抵抗性急性GVHDへの有効性は少数例(n=21-32)での報告あり
奏効率 59%-82%, 消化管・皮膚で高め
肝臓への奏効率は50%以下

Couriel D et al. Blood 104: 649-54, 2004

Patriarca F et al. Haematologica 89: 1352-9, 2004

Sleight BS et al. BMT 40: 473-80, 2007

抗TNF阻害薬

Etanercept(エタネルセプト) 0.4mg/kg 週2回 s.c

- 急性GVHDの初期治療で、mPSL 2mg/kgとの併用(n=61)でCR率69% vs 33%と、mPSL単独投与(n=99)に対して有意性がある可能性

Levine JE et al. Blood 111: 2470-2475, 2008

- ステロイド抵抗性急性GVHD(n=13)への投与で、6例(46%)でCR + PR
腸管GVHDに対しては55%と有効率が高め

Busca A et al. Am J Hematol 82: 45-52, 2007

エンドキサンパルス療法

CPA(エンドキサン) 1000mg/sqm

肝臓GVHDに奏功する可能性

- ステロイド抵抗性GVHD(急性 n=12, 慢性 n=3)へ
CPA 1g/sqmを投与した後方視的解析
CR + PR : 皮膚 4/4, 肝 7/10, 口腔内 4/4, 腸管 2/7
Mayer J et al. BMT 35: 699-705, 2005
- 消化管病変を伴わない肝臓のステロイド抵抗性急性GVHD(n=21)への投与で86%が長期生存
CR 52%(11/21), PR 29%(6/21)
19%(4/21)は反応しなかったが状態安定し、追加治療で全員にPR以上を得た

Mayer J et al. Exp Hematol 37: 767-73, 2009

少量MTX

MTX 5-10mg 5日おき or 5mg/sqm 1週間おき
奏効率は高いがGrade I - IIに限られる?

- 急性GVHD(ステロイド抵抗性 n=14, 初発 n=5)
Grade I n=4, Grade II n=15
CR + PR : 94.7%(皮膚100%, 腸管71.4%, 肝臓33.0%)
Huang XJ et al. BMT 36: 343-348, 2005
- ステロイド抵抗性急性GVHD(n=12)
CR +PR 58%(5+2/12)
Grade III-IV CR+PR 63%(4+1/8)
De Lavallade H et al. Haematologica 91: 1438-40, 2006

まとめ

- 急性GVHDは移植後の重大な合併症であり、重症では非再発死亡の大きな要因となるため、移植に応じて適切な予防を行う必要がある。
- 急性GVHD治療の成功のためには、適切な早期診断と速やかな治療介入が必要。
- 二次治療が必要な急性GVHDは予後が悪く、確実な治療もないので、全身状態、合併症、発症臓器などの状況を勘案して、当院で施行可能な治療を選択していく。

シクロスポリン(CsA)/タクロリムス(Tac)

【カルシニューリン阻害剤(CI)】

- 活性化カルシニューリンを抑制することで、IL-2などのサイトカイン産生を阻害し免疫抑制効果を発現。
- CYP3A4で代謝され、有効血中濃度と危険濃度域の差が狭く、他の薬剤や食品による影響を受けやすいため適切なTDMを要する。
- TacはCsAより強力な免疫抑制作用を有する。

副作用

腎障害、肝障害、可逆性後白質脳症、低Mg血症、多毛、高血圧、糖尿病など

メトトレキサート(MTX)

【代謝拮抗薬】

- 葉酸活性阻害を介して核酸合成系、アミノ酸代謝を阻害し、抗腫瘍効果、抗免疫作用を発揮。
- CYAあるいはTACとの2剤併用療法で、標準的なGVHD予防に用いられる。
- 用量依存性な副作用予防・治療にはロイコボリン投与が行われる。

副作用

肝機能障害、口内炎、急性間質性肺炎、骨髄抑制、感染症、リンパ増殖性疾患など

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

【代謝拮抗薬】

- 細胞内*de novo*系プリン合成経路の律速酵素であるIMPDHを選択的に阻害し、*de novo*系に依存するリンパ球の増殖・活性化を抑制。選択性が高く副作用が少ないと期待されている。
- 腎移植後の難治性拒絶反応で使用されるが、骨髄移植に保険適応なし。
- CsAと併用すると血中濃度が下がりやすい。

副作用

消化器症状(下痢・嘔吐など)、感染症、進行性多巣性白質脳症、肝障害、腎障害など

シクロフォスファミド(CPA)

【アルキル化薬】

- DNAやRNAと結合し、DNAの複製・転写を阻害して細胞死や機能障害をきたす。
- B細胞、T細胞を減少させ、低用量(2mg/kg/day)ではB細胞に対する抑制効果がより強い。
- 化学療法、移植前処置、膠原病・リウマチ性疾患の治療でも使用されている。
- HLA不適合移植を含む移植後GVHD抑制に有効であることが報告され(PT-CY)、注目されている。

Luznik L et al. Immunol. Res 47(1-3): 65-77, 2010