

幹細胞移植慢性排斥的介紹與處理 (專業版)

慢性 GVHD (移植物對抗宿主病) 來自捐贈者的免疫細胞在移植後期識別出病人 (接受者) 不是自己的抗原, 而攻擊病人身體各個器官所造成的免疫反應。因發生在 100 天後, 也稱為慢性移植物對抗宿主病。慢性 GVHD 的症狀可發生在多種器官, 並且表現出與自體免疫性疾病相似的病理。它會在長時間內反復發作和緩解, 主要發生在皮膚, 肝臟和分泌腺組織中, 也造成移植後生活品質下降的主要原因。

檢查與診斷

慢性 GVHD 的診斷基於美國衛生研究院(NIH)標準, 慢性 GVHD 可以通過以下任何一種方法進行診斷。(1) 至少有一個臨床身體徵狀診斷 (一種典型的臨床發現, 僅憑此一項就可以診斷出慢性 GVHD)。(2) 至少一種由病理學檢查能支持的症狀 (僅臨床表現不是特異性的, 因此無法確定慢性 GVHD。因此, 需要進行病理學檢查, 血液檢查, 其他器官病變等也需要考慮)。

慢性排斥的常見症狀、預防與處理

The 2014 Ancillary Therapy and supportive Care Working Group report

皮膚、指甲與頭髮方面

皮膚、指甲與頭髮方面	
症狀	<ul style="list-style-type: none">■ 皮膚色素沉積及白斑夾雜■ 紅色丘疹、鱗屑, 或皮膚變厚、變緊 (硬皮症)■ 皮膚癢、乾燥■ 指甲易斷裂■ 汗液減少, 易出現體溫高及中暑■ 頭皮與體毛變稀少, 易斷裂

預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 防曬是最重要的，可以避免皮膚慢性排斥與皮膚癌的發生 ■ 穿長袖避免陽光直接曝曬（10:00 AM - 4:00 PM 儘量不要出門） ■ 擦防曬劑：防曬係數 >25，能隔離 90%以上的 UVA 及 99% 以上的 UVB 紫外線。 ■ 進行適度的皮膚保濕，亦能降低癢與乾燥感（清水並不具保濕效果） ■ 淋浴時間不宜過久（十分鐘以上） ■ 避開光敏感藥物:voriconazole
處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完整的皮膚 <ul style="list-style-type: none"> ● 平常塗抹保濕潤膚乳液或乳霜可以減少搔癢 ● 如有慢性排斥的紅疹，則可使用含類固醇的乳膏 ● 臉、腋下、腹股溝用低強度類固醇乳膏（吉舒乳膏 Hydrocortisone 1%，一天二次），可長期使用。 ● 脖子以下可使用中強度的類固醇乳膏（Betamethasone 0.06% 臨得隆藥霜或 Fluocinonide 0.05% 妥膚淨親水軟膏，一天二次） ● 洗澡後使用，擦完類固醇再擦乳液，可使類固醇的療效更長久 ● 強效 clobetasol dipropionate 0.05% 使用不超過 2 星期 ● 外用類固醇的使用不超過四星期 ■ 如果皮膚很癢，除了免疫抑制劑的治療外，外用類固醇（吉舒乳膏 Hydrocortisone 1%，一天二次）、Camphor/Menthol（0.5%/0.5% lotion 一天兩次）：或口服抗過敏的藥物都可緩解症狀（diphenhydramine, hydroxyzine, ranitidine）。如無效可加 gabapentin。 ■ 局部美白劑（發炎後色素沉澱）: Tretinoin and Steroids ■ 如果類固醇無效，考慮局部免疫抑制劑（Pimecrolimus, Tacrolimus 0.1%（小孩用 0.03%） ointment，一天二次） ■ 使用類固醇中，可能發生皮膚芽孢菌性毛囊炎(pityrosporum folliculitis)。類似毛囊炎，是一種表淺性的黴菌感染。治療仁山利 2%，擦在身上 2 小時後，1 天 3 次再洗掉。 ■ 關節僵硬或攣縮 <ul style="list-style-type: none"> ● 深部肌肉、筋膜按摩，以改善關節運動範圍 ● 伸展運動，以改善全關節運動 ■ 對有潰瘍皮膚

	<ul style="list-style-type: none"> 進行傷口清理、細菌培養、局部擦抗生素藥膏、傷口覆蓋保護膜等
口腔黏膜與唾液方面	
症狀	<ul style="list-style-type: none"> 口乾，對熱、冷、刺激性、酸性食物、薄荷、碳酸飲料敏感 兩頰口內與舌頭有帶狀白斑，似扁平苔蘚 疼痛性潰瘍 吞厭困難、味覺改變 齲齒
預防	<ul style="list-style-type: none"> 保持良好的口腔及牙齒衛生。是否使用 bisphosphonates, denosumab。 定期檢視，檢查是否有感染（單純疱疹、人類乳頭狀瘤病毒、念珠菌）與惡性腫瘤（移植約三年後，口腔內的可疑白斑） 藥物引起, sirolimus 有關 aphthous-like 潰瘍與 calcineurin inhibitor 有關 fibrovascular 潰瘍。
處理	<ul style="list-style-type: none"> 輕微與中度的粘膜疾病 <ul style="list-style-type: none"> 局部使用中高強度的類固醇（Fluocinonide 0.05%，一天 2-3 次，塗藥後 30 分鐘內勿飲食）或 Clobetasol (0.05% gel), Betamethasone dipropionate(0.05%gel)。 全口使用輕中度的局部性類固醇 <ul style="list-style-type: none"> 泡製 Dexamethasone 0.5 mg/5 mL, Prednisolone 15 mg/5 mL(不含酒精)，5ml 口含 4-6 分鐘，一天四至六次，不要吞服，服藥後 30 分鐘內勿飲食 Budesonide nasal 64 mcg 每天一至兩次 Fluticasone 50mcg aqueous nasal qd or bid spray（鼻噴劑，但用於口腔），副作用：口腔念珠菌感染。 Viscous Lidocaine (2% solution) mixed with Kaolin/Pectin (1:1): 口含/吐掉 5 mL 需要時使用。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 常用的局部性藥物 <ul style="list-style-type: none"> ● 局部止痛劑：Benzylamine spray (直接噴在潰瘍處)，4% Lidocaine 漱口 ● 局部類固醇：Betamethasone dipropionate oral spray 0.05% (Salcoat capsule for spray) ● 局部免疫抑制劑：Tacrolimus 0.1% ointment (患部要先擦乾，一天 2-3 次) ● 局部病灶注射治療：以上方法皆無效時，考慮會診耳鼻喉科醫師，使用高強度的類固醇施打於患部 (Triamcinolone, 0.3-0.4 mL for 1.0 cm² 患部，每周一次，施打三至四周) ● 局部口含 Cyclosporine 5ml (100 mg/ml)，一天 3 次，5 分鐘後吐掉，30 分鐘內，不要喝水或吃東西。 ■ 唾液腺疾病 <ul style="list-style-type: none"> ● Scodyl dental gel 預防齲齒 ● 多小口喝水或使用人工唾液 ● 唾液促進劑 (人工唾液，嚼無糖口香糖或糖果)。 ● 使用溫和無刺激牙膏 ● 口服藥物 Pilocarpine 5-10mg tid ■ 口周圍與口內組織硬化疾病 <ul style="list-style-type: none"> ● 局部病灶注射治療 (Triamcinolone, 0.3-0.4 mL for 1.0 cm² 患部，每周一次，施打三至四周)。需進行伸展運動，增加關節活動度。 ■ 酸逆流 <ul style="list-style-type: none"> ● PPI 氫離子幫浦阻斷劑
--	--

眼睛及淚液方面

症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 乾眼症 ■ 畏光，有灼熱、疼痛感，甚至會造成角膜潰瘍及感染 ■ 急性結膜炎，假膜癥痕結膜炎、乾燥性角結膜炎。
預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 預防光線照射，可以避免排斥惡化 ■ 定期檢查是否有感染、白內障、眼壓增加的情形

處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 每天使用人工淚液或凝膠（不含防腐劑），保持眼內濕潤 ■ 白天點人工淚液或凝膠，晚上點保濕眼藥膏 ■ 長期使用時建議用不含防腐劑的人工淚液來保濕，如：麗眼舒單支裝點眼液，可每1-2小時點一次，依眼睛舒適度需要（Refresh Plus 0.5%）。或 Hydroxypropyl cellulose（Artelac 0.32%） ■ 晚上睡覺時可以帶眼罩。儘量使環境維持較高濕度 ■ 如果還持續有排斥症狀（角膜破損），可用類固醇眼藥水（Fluorometholone 0.1% 2-4次/day or Prednisolone 1% 2-4次/day）、環孢靈眼藥水（Cyclosporin 0.05% bid）、或淚小管成形術。 ■ Pilocarpine (5 mg tablets): 5-10 mg orally 3 times daily. ■ 帶鞏膜隱形眼鏡，保持眼球濕度。
胃腸道與肝臟膽道方面	
症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 厭食、吞嚥困難、噁心、嘔吐 ■ 不正常的腸蠕動與腸道狹窄 ■ 體重下降 ■ 肝指數（GOT、GPT）上升、黃膽
預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 使用 Ursodeoxycholic acid 250-300mg tid-qid；小孩：10-15mg/kg/day 一天3次 及其他抗排斥藥物
處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 輕腹瀉（飲食、藥物，或細菌過度生長相關） <ul style="list-style-type: none"> ● 修改飲食配方 ● 胰臟酶替代（Protase EC 膠囊與餐一起服用） ● 含乳糖酶或乳糖酶製品 ■ 體重減輕 <ul style="list-style-type: none"> ● 可諮詢營養師
肺與呼吸道方面	
症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 可能會有通氣不暢、氣喘、咳嗽、呼吸困難等情形

預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 監測感染（肺囊蟲肺炎、病毒、黴菌、細菌等）；避免感染可減少肺的傷害 ■ 移植後的第一年，每三個月考慮評估肺功能 ■ 避免頻繁出入公眾場所，以及避免與有呼吸道症狀的人接觸
處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 輕閉塞性細支氣管炎、閉塞性細支氣管炎合併器質化肺炎（Bronchiolitis obliterans、Bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis） <ul style="list-style-type: none"> ● 類固醇吸入劑與氣管擴張劑 <ul style="list-style-type: none"> ○ Fluticasone, azithromycin 250mg tiw, montelukast 10mg qd ● 使用吸入性類固醇與支氣管擴張劑 <ul style="list-style-type: none"> ○ Albuterol : Adults: 1-2 puffs every 4-6 hr as needed or nebulized 2.5 mg 3-4 times daily, Children: > 4 yrs, 1-2 puffs every 4-6 hr. Age 2 to 12 years, nebulized 1.25 or 0.63 mg 3-4 times daily. ○ Budesonide : Adults (>12 yrs): 2 puffs (200-400 mcg each) twice daily ● 肺功能復健 ● 使用氧氣（若正常情況下氧氣飽和度<87%） ■ 嚴重肺部排斥，有時需要考慮到肺臟移植的可能性
<p style="text-align: center;">外陰部與陰道方面 發生率 20%-50%(男性陰莖與包皮尚未有清楚建議。)</p>	
症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外陰不適、排尿困難，乾燥，一觸會痛，性交困難。
預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定期檢視，是否有雌性激素缺乏、感染（單純疱疹、人類乳頭狀瘤病毒、細菌、黴菌感染）或惡性腫瘤的現象。
處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外陰部不適 <ul style="list-style-type: none"> ● 避免機械和化學刺激物（如肥皂和女性陰道盥洗產品） ● 用溫水清洗生殖器部位，讓空氣流通，清潔時由前向後擦拭 ● 外陰部可擦潤膚乳（不要擦到陰道） ● 使用水基性潤滑劑 ■ 外陰陰道症狀和低雌激素狀態 <ul style="list-style-type: none"> ● 局部外用雌激素/加上陰道擴張器（擴張器僅適用於有陰道症狀）

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 局部治療外陰與陰道的慢性排斥 <ul style="list-style-type: none"> ● 使用高或超高強度皮質類固醇 <ul style="list-style-type: none"> ○ Clobetasol gel 0.05% (陰道)，一天 1-2 次，使用 12 週 (於第 2、6、12 週時檢查療效) ○ Betamethasone dipropionate augmented 凝膠 (陰道)或 軟膏 (外陰部)，一天 1-2 次，使用 12 週 ○ Tacrolimus ointment 0.1% (外陰部) (需由婦科醫師執行) ○ Clindamycin+corticosteroid (Rinderon 0.05%) 可用於陰道內治療。 ■ 如果陰道黏連或陰道完全閉塞，可先進行陰道黏連剝離術後，再進行 6 個月的擴張器治療
--	--

神經系統方面

預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 監測環孢靈血中濃度、控制血壓、電解質的補充
----	---

處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肌無力和周邊神經病變 ■ 神經性疼痛可以發生在沒有皮疹下的皮膚，在帶狀皰疹病毒 (VZV) 發生前 ■ 重症肌無力和多發性肌炎 <ul style="list-style-type: none"> ● 在免疫抑制藥物正在逐漸調降下時好發 ● 該綜合徵狀有眼瞼下垂、眼外肌肉無力、面部和四肢近端無力，有 anti-acetylcholine 受體的抗體出現 ● 多發性肌炎，通常是近端肌肉無力 ● 會診神經科醫師進行後續的診斷與治療。 ■ 神經痛藥物 <ul style="list-style-type: none"> ● Tricyclic antidepressants (eg, amitriptyline) ● SSRI (eg, citalopram) ● Anticonvulsants (eg, gabapentin, pregabalin) ● Bracing/splinting ● Surgical release
----	---

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肌肉痛 Muscle cramps: <ul style="list-style-type: none"> ● Baclofen ● Clonazepam or diazepam (用於晚上或睡前) ■ 神經痛/肌無力/中樞神經疾病 Neuropathies/myopathies/CNS disease <ul style="list-style-type: none"> ● Rehabilitation medicine (PM&R, PT/OT, orthotics) ● Plasmapheresis for TTP ● IVIG
感染症方面	
預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細菌、病毒、黴菌的預防或治療 ■ 評估免疫的重建狀態，建議開始疫苗的施打 ■ 免疫球蛋白 <ul style="list-style-type: none"> ● 移植 90 天後，血液中的 IgG levels 低於 < 400 mg/dL，可施打免疫球蛋白，降低感染機會。 ■ 巨大細胞病毒 (CMV) <ul style="list-style-type: none"> ● 如果捐贈者與病人都為CMV陰性，無需追蹤與給藥預防。 ● CMV 血清反應為陽性 (不管是捐贈者或接受者) <ul style="list-style-type: none"> ○ 之前無 CMV感染：CMV 血清檢驗每 1 到 4 星期 ○ 曾發生CMV感染或疾病：前100天，每周監測 CMV 血清病毒量
骨骼肌肉方面	
症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肌肉抽搐、虛弱 ■ 關節僵硬，活動受限制 ■ T scores < -1.5 骨質流失, T scores < -2.5 骨骼疏鬆 ■ 髖關節壞死
預防	<ul style="list-style-type: none"> ■ 注意關節的活動範圍是否下降 ■ 骨密度追蹤、補充鈣與 Vitamin D ■ 停經婦女、鈣與維生素 D 缺乏都屬高危險群 ■ 物理治療與復健 ■ Bisphosphonates (雙磷酸鹽) 為臨床上治療骨質疏鬆的藥物

處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若有以下情形時，可考慮抗骨質流失的治療 <ul style="list-style-type: none"> ● 如果類固醇使用超過 3 個月 ● 雖停掉類固醇但 T score \leq -1.5 ■ 藥物 <ul style="list-style-type: none"> ● Calcium replacement: 1000-1500mg/day ● Vitamin D replacement: 400-800IU/day ● Osteoporosis: <ul style="list-style-type: none"> ● Bisphosphonate or hormonal replacement ● Teriparatide, denosumab
----	---

筋膜炎、肌肉攣縮，和類固醇相關的肌無力方面

處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 物理療法：進行定量關節可動範圍的測量、提供病人伸展運動，並監測進展 ■ 回診，評估關節可動範圍 <ul style="list-style-type: none"> ● 每日在家做伸展運動 ● 每週 2-3 次伸展物理治療 ■ 類固醇引起肌無力和功能失調 <ul style="list-style-type: none"> ● 加強：等長，等張，等速運動 ● 運動耐力訓練：有氧運動，應逐步增加運動時間，不增加心跳 ● 照會復健科醫師
----	---

精神方面

症狀	<ul style="list-style-type: none"> ■ 神經認知功能、憂鬱、焦慮 ■ 性功能不全 ■ 疲倦與肌肉骨骼症狀
處理	<ul style="list-style-type: none"> ■ 當有認知缺陷以致無法工作、或中斷日常活動和有安全顧慮，移植已超過一年的病人，應接受神經心理測驗和復建 ■ 如有憂鬱、焦慮、疼痛，請轉介身心科醫師或其他專科醫師 ■ 如有身體形象、性功能和疲勞等問題，可經由支持與認知行為治療得到改善

局部類固醇相對強度:

Group I	Super-high potency (超強度)	Clobetasol propionate 0.05% “ <u><i>Dermovate Ointment</i></u> ”
Group II	High potency (高強度)	Elomet® Ointment 0.1%. (Mometasone furoate).Fluocinonide 0.05% “ <u><i>Topsym cream</i></u> ”
Group III	Medium-High Potency (中高度)	Triamcinolone acetate ointment 0.1%
Group IV	Medium Potency (中度)	Elomet® Cream 0.1%. (Mometasone furoate) Betamethasone valerate 0.06% “ <u><i>Rinderone-V cream</i></u> ”
Group V	Medium-Low Potency (中低強度)	
Group VI	Low Potency (低度)	
Group VII	Lowest Potency (最低度)	Hydrocortisone acetate 1% “ <u><i>Cort S ointment</i></u> ” Hydrocortisone 1% “ <u><i>Hydrocortisone cream</i></u> ”

Reference

- P.A. Carpenter et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 1167-1187