

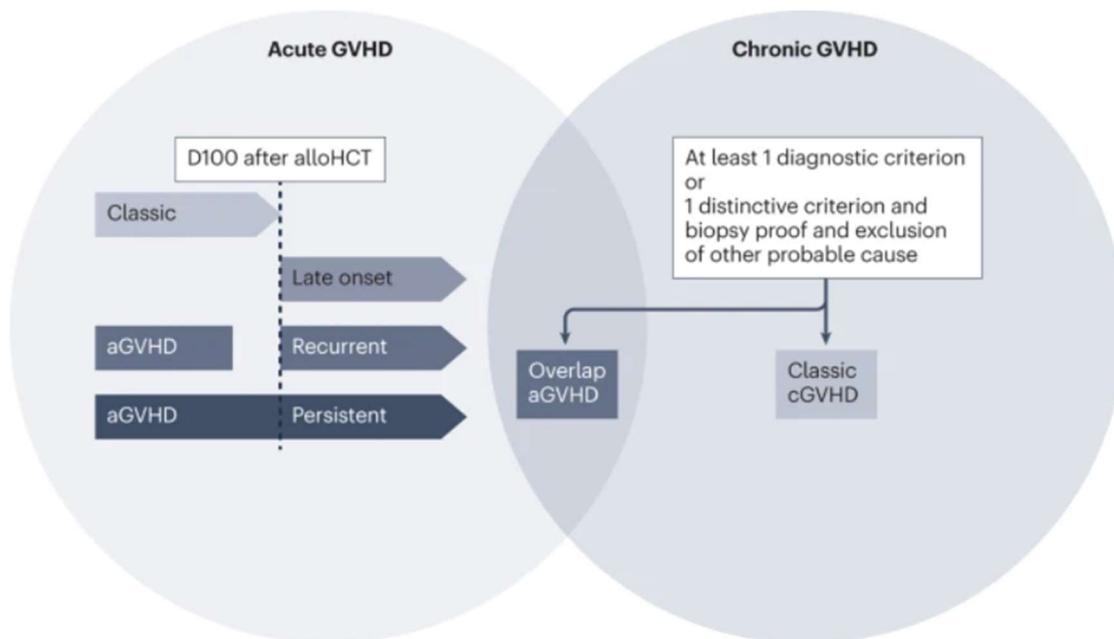
# 幹細胞移植 急性排斥的介紹與處理

作者：方麗華 信治癌中心醫院臨床藥師

急性排斥（又稱移植物對抗宿主疾病；GVHD），發生於移植後，主要是捐贈者的免疫細胞（主要是T細胞），不認識移植病人的細胞。通過識別抗原來攻擊病人的各個器官所發生的免疫反應。也稱為急性移植物抗宿主病。它是以發病時間來區分，急性排斥(GVHD)是指發生在造血幹細胞移植後100天內，而慢性GVHD是指發生在100天後。然而，近年來臨床指引，提出了根據症狀的特徵進行診斷而不再以發病時間。以人類白血球抗原不相容的非血親移植、周邊血幹細胞移植發生急性GVHD的風險為最高。

## 急性與慢性 GvHD 分類

分類	移植後天數	有急性 GvHD 表徵	有慢性 GvHD 表徵
<b>Acute GvHD (急性排斥)</b>			
- Classic acute (傳統)	<100 days	Yes	No
- 持續, 再發生, 或後發生	>100 days	Yes	No
<b>Chronic GvHD (慢性排斥)</b>			
- Classic chronic (傳統)	無時間限制	No	Yes
- 症狀重疊	無時間限制	Yes	Yes



## 急性 GvHD 的臨床表現

器官	臨床表現
皮膚	紅斑丘疹，通常最初起於手掌和腳底 可能會進展到整個身體表面，並且可能會出現瘙癢和/或疼痛 嚴重時可能會形成水皰，導致全身脫屑
肝臟	有或沒有明顯黃疸的膽汁淤積 與轉氨酶(GOT/GPT)相比，膽酸淤積顯著更為失調
胃腸道	上消化道：厭食、噁心和嘔吐 下消化道：腹瀉，通常為綠色且稀釋；在嚴重情況下，腹瀉含有新鮮血液和粘膜，並伴有腹部痙攣，有時甚至會出現麻痺性腸阻塞。

## 症狀

皮膚是急性排斥(GVHD)的最常見症狀，開始症狀大都從手掌和腳掌開始，紅斑和瘙癢通常會出現在四肢和軀幹上。如果情況惡化，它可能會發展成水泡或全身性紅皮症。消化道胃腸道的症狀包括噁心時間延長、食慾不振和水瀉。嚴重的情況下，嚴重水樣腹瀉會導致血便和麻痺性腸阻塞。肝臟排斥(GVHD)由於主要是膽道細胞受損而出現黃疸，會有膽紅素、ALP 和  $\gamma$ -GTP 指數升高。許多急性 GVHD 會在移植後 2-4 週內發生，並且主要針對皮膚、胃腸道和肝臟。

## 檢查/診斷

急性 GVHD 的診斷主要基於組織病理學的發現。例如，皮膚 GVHD，可進行皮膚切片檢查；胃腸道 GVHD，需進行上或下消化道內鏡檢查，並對胃腸粘膜進行切片檢查。胃腸道 GVHD 需要排除是巨大細胞病毒所引起腸炎特別重要，因為兩者的治療是互斥的。如果懷疑是肝臟 GVHD，可進行肝臟切片檢查。這些檢查在臨床上很難執行，除非必要，一般都會依臨床表現，先行治療。肝臟 GVHD 相對罕見，也很少單獨發生，大多病例都是皮膚和胃腸道發生 GVHD 後，總膽紅素和 ALP 升高才發生肝臟排斥。在移植後的早期階段（尤其是在移植後 30 天之內），必需鑑別診斷是肝中央靜脈阻塞（VOD / SOS）或藥物引起的肝損傷。急性 GVHD 的嚴重程度（級別）是根據每個器官的嚴重受損程度（階段）來進行加權評估。一般而言對 II 級以上的急性 GVHD 需要進行全身類固醇治療。

## 急性排斥(acute GVHD)分期與分級 (modified Glucksberg grading scale)

Extent of organ involvement			
Stage	Skin	Liver (bilirubin)	Gut (stool output per day)
0	No GVHD rash	<2 mg/dl	Adult: < 500 ml/day Child: < 10 ml/kg/day
1	Maculopapular rash <25% BSA	2–3 mg/dl	Adult: 500–999 ml/day Child: 10–19.9 ml/kg/day or persistent nausea, vomiting, or anorexia, with a positive upper GI biopsy
2	Maculopapular rash 25–50% BSA	3.1–6 mg/dl	Adult: 1000–1500 ml/day Child: 20–30 ml/kg/day
3	Maculopapular rash >50% BSA	6.1–15 mg/dl	Adult: >1500 ml/day Child: > 30 ml/kg/day
4	Generalized erythroderma plus bullous formation	>15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus
Grade	Skin	Liver (bilirubin)	Gut (stool output per day)
I	Stages 1–2	None	None
II	Stage 3 or	Stage 1 or	Stage 1
III	Stage 0–3	With Stages 2–3	And/or Stages 2–3
IV	Stage 4 or	or Stage 4	And/or GI involvement

Center for International Blood and Marrow Transplantation Research.

Abbreviations: BSA : body surface area; GI : gastrointestinal; GVHD : graft-versus-host disease.

Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825–828.

## 皮膚排斥

在移植後處於免疫抑制狀態時，臨床過程中會出現各種形式的皮膚症狀。必須掌握皮疹的出現時間，並將能區分病毒感染，藥疹。皮膚排發生的時間相對較快，通常首先出現在面部，手掌，腳掌和前胸，並出現在皮膚的相對較軟的部分，例如腹部，前臂和大腿內側。皮疹的類型包括紅斑，丘疹，凸起，出血點紅斑和毛孔性紅糠疹（英語：Pityriasis rubra pilaris），嚴重時會出現水皰和表皮脫落。與皮疹相關的症狀包括灼熱、刺痛、瘙癢和疼痛，並且由於熱刺激或淋浴產生的水壓會使症狀加重。

第2階段以上的皮疹，局部使用類固醇可以減輕皮膚症狀。從具有強烈抗炎作用到具有弱抗炎作用的外用類固醇共有7類分級；對於具有強烈炎症的皮疹，應使用最強或非常強效的類固醇，但由於皮膚薄的地方，應使用中效類固醇。開始先清潔要塗抹的區域，並按照指定的時間進行，並薄薄地塗抹。由於長期使用強效類固醇通常會導致表皮變薄，因此紅疹症狀消失後，將轉而僅使用保濕劑治療。

如果診斷出高於II級以上的急性GVHD，包括皮膚症狀，應給予口服或針劑的類固醇或增加免疫抑制劑的劑量。在這種情況下，請避免使用局部類固醇，並加強保濕護理。重要的是要仔細觀察皮膚症狀的特徵和變化，根據症狀適當選擇護理方法。醫生治療和護理之間的合作可以幫助緩解皮膚疾病。主要的皮膚症狀包括灼熱痛和疼痛、瘙癢、皮膚脫皮、水泡和滲出液傷口。在經常使用的手掌或施加壓力的鞋底上出現紅斑常會引起灼燒和疼痛感，這可能會干擾日常生活。瘙癢引起的抓痕會進一步增強了周圍神經的損傷而引起的瘙癢。抓傷的皮膚的損害可引起繼發感染。



症狀	
灼熱感、疼痛	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 普拿疼用來緩和症狀</li> <li>2. 減少摩擦刺激:戴棉布手套，腳穿厚襪子。穿有防震沒凹凸的鞋子。</li> <li>3. 減少洗澡與淋浴熱刺激。</li> </ol>
搔癢感	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 防皮膚乾燥與保濕。含 10%~30%尿素(Urea)類之軟膏：尿素(Urea)是一種水溶性成份，除了有保濕的功效外，還具有軟化角質之功能，因此含有尿素的護膚品常用來治療皮膚的乾燥角化，很多潤手霜中都含有尿素成分。</li> <li>2. 保濕劑的選擇（如舒特膚保濕乳液）無色素無香料 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 成分單純安全性高（少使用過多的植萃及精油成分）</li> <li>- 溫和度高刺激性低</li> <li>- 低致敏性防腐配方（最好不使用會釋放微量甲醛的防腐劑及 MI/MCI）</li> <li>- 價格合理及品牌信賴度高</li> </ul> </li> <li>3. 類固醇藥膏：能有效止癢減緩發炎的症狀。臉部使用低強度類固醇藥膏來緩解症狀，其它效價較強之類固醇，可用於身體上排斥嚴重的部位。可加上抗組織胺緩解搔癢。（太嚴重時，可口服或靜脈注射類固醇）</li> <li>4. 剪短指甲，用指腹輕拍或塗藥膏。</li> </ol>
皮膚剝離	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不要直接使用膠帶，用網狀或彈性繃帶固定。</li> <li>2. 用生理食鹽水洗淨傷口。</li> <li>3. 使用保濕外用軟膏</li> <li>4. 如果皮膚大量剝落，以矽膠為基礎的醫用去粘劑。</li> </ol>
水皰	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 小水皰，無需刺破，身體會自行吸收。</li> <li>2. 大水皰，用細針將水吸出。</li> <li>3. 防止皮膚由於抽吸壓力和摩擦而脫皮，敷上紗布保護。</li> </ol>
體液滲出	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 感染風險高，滲出液用生理食鹽水清洗，用無菌黏著性之矽膠網狀敷料（mepitel）。Mepitel 對傷口表面之黏著性低，傷口滲液可通過此層敷料由第二層敷料吸收。</li> </ol>

## 治療

急性 GVHD 的主要治療方法是全身皮質類固醇（methylprednisolone, MP）。開始治療可望達到約 60%至 70%反應。如果 MP 的作用不完全或無效，則可轉至二線治療。如果對類固醇治療無效，GVHD 的預後相對很差。目前二線治療方法，尚未建立標準療法。但目前已有許多藥物可試。

## 預防

預防急性 GVHD，主要是用免疫抑制劑，如 ATG(抗胸腺免疫球蛋白)、Cyckosporin (環孢靈)、MMF(山喜多)、Methotrexate (滅殺除癌)或全身放射照射治療。預防 GVHD 的免疫抑制劑，其使用取決於幹細胞的來源和病人潛在疾病。近年來一直在增加的 HLA 半倍體移植，通常在移植後會使用大量的環磷醯胺 (Cyclophosphamide)。

## 急性排斥藥物治療失敗的定義

- ☺ 治療三天後，症狀惡化。
- ☺ 七天後，症狀沒有改變。
- ☺ 14 天後，症狀沒有完全緩解。

From: [Chapter 43, Acute Graft-Versus-Host Disease](#) The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition.