

บทบรรณาธิการ

Prevention of Graft-Versus-Host Disease

จันทร์ภาภา ศรีสวัสดิ์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า / กองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะ allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) ภาวะนี้เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน โดยปัจจัยหลักเกิดจากความแตกต่างกันของเซลล์ donor (graft) และ recipient (host) ทำให้ donor cells เห็น host cell เป็นสิ่งแปลกปลอม¹ เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดกลไกนี้คือ T-lymphocyte ของ donor เห็น host cell เป็นแอนติเจนแปลกปลอม ตำแหน่งแอนติเจนที่สำคัญได้แก่ HLA class I (HLA-A, -B, -C) และ class II (HLA-DQ, -DR, -DP) โดยตำแหน่งสำคัญ ได้แก่ HLA-A, -B, -DR เป็นตำแหน่งที่กระตุ้นให้เกิด GVHD² นอกจากการที่เนื้อเยื่อของเซลล์ที่แตกต่างกัน ปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิด GVHD ได้แก่ T-lymphocyte ของ donor ปกติ (competent cell) และ recipient เองไม่สามารถจัดการ T-lymphocyte ที่ได้จาก donor ซึ่งส่วนใหญ่ recipient หรือผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่ต่ำลง (compromised host) อัตราเกิด GVHD หลัง HCT มีประมาณร้อยละ 10-80 ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ การเข้าได้ของ HLA ระหว่าง donor และ host จำนวน T-lymphocyte ของ graft ที่ให้ อายุผู้ป่วย และวิธีการป้องกันการเกิด GVHD (GVHD prophylactic regimen) ถ้าไม่มีการป้องกันการเกิด GVHD จะมีอัตราการเกิดถึงร้อยละ 70-100^{4,5} หลังการป้องกันที่มีแตกต่างกันทำให้ลดการเกิดชัดเจน ฉะนั้นการป้องกันเป็นสิ่งที่สำคัญ เพราะอัตราเสียชีวิตสูงในผู้ป่วยที่เกิด GVHD ที่รุนแรง และถ้าไม่ป้องกันให้ดี การเกิด GVHD การรักษาอาจไม่ได้ผลหรือมีอัตราการเสียชีวิต และพิการสูงมาก

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีช่องทางการได้ T-lymphocyte ที่แปลกปลอมได้ 2 ทาง คือ

- จาก donor ที่บริจาคโดยตรง
- จากเลือด หรือส่วนประกอบของเลือด ที่ได้รับขณะกำลังหรือหลังปลูกถ่ายไขกระดูก

จากที่กล่าวมาผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูก การป้องกันการเกิด GVHD เป็นสิ่งที่สำคัญ การป้องกันที่สำคัญโดยดูจากปัจจัยทาง donor ได้แก่⁶⁻⁸

- การเลือก donor ในพี่น้อง

- เพศของ donor เพศชาย donor กับเพศชาย recipient เกิด GVHD ต่ำ
- ชนิดของ conditioning regimen
- ลดจำนวน T-lymphocyte ของ donor
- ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น methotrexate ร่วมกับ cyclosporine เป็นต้น

การเกิด GVHD จากการให้เลือด หรือส่วนประกอบของเลือด transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD) ภาวะนี้ถ้าไม่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายไขกระดูกพบได้น้อย แต่อัตราการเสียชีวิตสูงมากถึงร้อยละ 90-100^{9,10} ภาวะเสี่ยงในผู้ป่วยที่เกิด TA-GVHD นอกจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก ยังมีอีกหลายภาวะ (Table 1)¹¹ การป้องกันที่สำคัญที่จะลดการเกิด TA-GVHD คือ การฉายรังสีเลือดที่มีเซลล์เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ packed red cell และ platelet เนื่องจากการเกิดภาวะนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูง บางสถาบันแนะนำให้ฉายแสงเลือดที่จะให้ผู้ป่วย (Table 2)¹²

จากข้อมูลดังกล่าว การฉายแสงเลือดที่จะให้ผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาเป็นสิ่งที่ทำเป็นในประเทศไทย มีหลายสถาบันได้รักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกระยะแรกทำในสวนกลาง คือ กรุงเทพฯ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยวิธีนี้มีจำนวนเพิ่มขึ้น ประกอบกับการเดินทางของผู้ป่วยที่จะมาสวนกลางเพื่อรับการรักษาเป็นสิ่งที่ไม่ได้ยากเพิ่มค่าใช้จ่าย ทำให้จังหวัดที่ห่างไกลกรุงเทพฯ ที่มีศักยภาพเพิ่มขึ้นได้ พัฒนาหน่วยงานจนสามารถทำการรักษา โดยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกเพิ่มขึ้น สิ่งตามมาคือ เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่จำเป็นต้องได้รับการฉายแสง โดยเครื่องมือฉายรังสีแกมมาโดยตรงไม่สามารถทำได้ทุกแห่ง จึงเป็นที่มาของการศึกษาของ นพ.วิสูตร เตียอัครเศ และคณะได้ทำการศึกษาค้นคว้า การประเมินกรรมวิธีฉายแสงผลิตภัณฑ์โลหิตด้วย Cobalt-60 เพื่อยับยั้ง T Lymphocyte ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาค ผลการศึกษานี้ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของเครื่องมือนี้ในการยับยั้ง T lymphocyte ซึ่งเครื่องมือนี้มีใช้สำหรับฉายแสงเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งอยู่แล้วในภูมิภาค ทำให้ลดข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก

Table 1 Risk Groups for Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease**Risk Well Defined**

Congenital T-cell defects (known or suspected)
 Immunologic immaturity (fetus or premature infant)
 Intrauterine transfusion
 Neonates undergoing intrauterine exchange transfusion or extracorporeal membrane oxygenation
 Acquired T-cell defects
 Bone marrow or peripheral blood stem cell transplant recipients (allogeneic or autologous)
 Hodgkin lymphoma
 Haplotype sharing between donor and recipient
 Transfusions from blood relatives
 HLA-matched platelet

Risk Identified but Not Clearly Defined

Hematologic malignancies (other than Hodgkin lymphoma)
 Solid tumors
 Immunologic immaturity or prematurity (in the context of small-volume transfusion)
 Certain immunosuppressive agents such as fludarabine

Risk Not Identified

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
 Aplastic anemia (except in setting of bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy)

Table 2 Indications for Irradiation of Blood Components for Prevention of TA-GVHD

Indication	Institution		
	MGH	SBK/UHN	HSC
Stem cell transplant recipients	✓	✓	✓
Congenital immunodeficiencies or infants with features suggestive of an undiagnosed immunodeficiency	✓	✓	✓
Intrauterine transfusion	✓	✓	✓
Premature, low birth weight	✓	✓	✓
Term infants (< 6 months old)		✓	✓
Acute lymphoblastic leukemia	✓	✓	✓
Other lymphoid leukemia	✓	✓	✓
Acute myeloid leukemia	✓		✓
Chronic leukemias	✓		✓
Stem cell donors during harvest	✓		
Fludarabine, alemtuzumab, and ATG recipients	✓	✓	✓
Children on intensive myeloablative chemotherapy regimens	✓		✓
Children with solid tumors of malignant hematologic disease			✓
Children with solid organ transplants			✓

HSC, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; MGH, Massachusetts General Hospital, Boston, MA;
 SBK, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada; UHN, University Health Network, Toronto, Canada.

เอกสารอ้างอิง

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
2. Prasad VK, Kernan NA, Heller G, O'Reilly RJ, Yang SY. DNA Typing for HLA-A and HLA-B Identifies Disparities Between Patients and Unrelated Donors Matched by HLA-A and HLA-B Serology and HLA-DRB1. *Blood* 1999;93:399-409.
3. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood* 2009;114:4327-36.
4. Elfенbein, G, Goedect, T, Graham-Pole, J, et al. Is prophylaxis against acute graft-versus-host disease necessary if treatment is effective and survival is not impaired? (abstract). *Proc Am Soc-Clin Oncol* 1986;5:643.
5. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986;67:1172-5.
6. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang M, Horowitz MM, et al. Graft-Versus-Host Disease in Children Who Have Received a Cord-Blood or Bone Marrow Transplant from an HLA-Identical Sibling. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
7. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, et al. Cutler CS Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296-307.
8. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1459-64.
9. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfus Med* 2013;23:416-22.
10. Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev* 1996;10:31-43.
11. Choate JD, Maitta RW, Tormey CA, Wu YY, Snyder EL. Transfusion reactions to blood and cell therapy products. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. *Hematology basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia : ELSEVIER SAUNDERS, 2013:1727-38.
12. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015;126:406-14.

