

บทความพินิจวิชา

Graft Versus Host Disease

อาทิตย์ อังกานนท์

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์

1. อธิบายได้ว่า graft versus host disease (GVHD) คืออะไร พบในกรณีใด และมีปัจจัยเสี่ยงอะไร
2. อธิบายกลไกการเกิด GVHD ได้อย่างคร่าวๆ
3. สามารถบอกความแตกต่างของพยาธิกำเนิด และอาการทางคลินิกของ acute และ chronic GVHD ได้
4. สามารถบอกหลักการป้องกัน และการรักษา GVHD ได้

Graft versus Host Disease (GVHD) เป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมี viable T lymphocyte เข้าไปเพิ่มจำนวน และทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของ Host ภาวะนี้สามารถพบได้หลังจากที่ host ได้รับ lymphocyte จากผู้อื่นเข้าไป พบได้ในหลายภาวะ แต่ภาวะที่พบได้บ่อยที่สุด คือภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งมีรายงานมาตั้งแต่เริ่มทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในสมัยแรกๆ ในการปลูกถ่ายไขกระดูกในสัตว์ทดลองซึ่งพบว่า สัตว์ที่ได้รับไขกระดูกเข้าไป โดยไม่ทราบว่ามี histocompatibility antigen ตรงกันหรือไม่นั้น จะมีอาการป่วยเกิดขึ้นหลังจากที่มีปลูกถ่ายติดแล้ว ซึ่งในขณะนั้นเรียกกันว่า secondary syndrome หรือ Runt disease

GVHD เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย ทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิต และการเสียชีวิตได้สูงที่สุด ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ประมาณว่าผู้ป่วยที่ได้รับปลูก

ถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic จะเกิดภาวะนี้ได้มากถึงร้อยละ 35-60¹ และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 15 ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด ในประเทศไทย ถึงแม้จะมีรายงานว่าภาวะนี้พบได้น้อยกว่าในต่างประเทศ² แต่ก็ยังเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ peripheral blood เป็น แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทนไขกระดูกมากขึ้น³ และในอนาคตอันใกล้นี้ หากมีการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (matched unrelated donor) มากขึ้น ภาวะแทรกซ้อนนี้ก็จะมีพบได้มากขึ้นตามไปด้วย

Billingham เป็นผู้ที่อธิบายกลไกการเกิด GVHD ไว้เมื่อปี ค.ศ. 1966 ว่าการจะเกิดภาวะนี้ขึ้นมาได้นั้น จะต้องมียปัจจัย 3 ประการคือ⁴

- Lymphocytes ที่ host ได้รับเข้าไป จะต้องเป็น immunocompetent cells และสามารถเพิ่มจำนวนในตัว host ได้

- Lymphocytes นั้นจะต้องมองเห็น host นั้นเป็น foreign body กล่าวคือ host จะต้องไม่มี histocompatibility complex ที่ตัว lymphocytes นั้นไม่มี

ได้รับต้นฉบับ 17 มกราคม 2546 ได้ลงตีพิมพ์ 14 มีนาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ นพ.อาทิตย์ อังกานนท์ สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

● Host นั้น ไม่สามารถจะสร้างปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันทานขึ้นมา เพื่อกำจัด lymphocytes ที่ได้รับเข้าไปได้

ปัจจัยเสี่ยง

เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเป็นผลมาจากความแตกต่างของ tissue antigen และการทำงานของ T lymphocytes ดังนั้นโอกาสจะเกิดโรคนี้จะมากขึ้น หากมีขนาดของกลไกดังกล่าวนี้มากขึ้น เราอาจแยกปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิด acute และ chronic GVHD ออกจากกัน ดังนี้

ปัจจัยเสี่ยงของ Acute GVHD

● การใช้ยากกดภูมิคุ้มกันเพียงตัวเดียว แทนการใช้เป็นหลายชนิด

● จำนวน donor cells ที่ผู้ป่วยได้รับ (ทั้ง CD3+ และ CD34+ cell)^{5,6}

● การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของ stem cell แทนที่ไขกระดูก³

● ความแตกต่างใน major และ minor histocompatibility complex (เช่น HA-1 antigen) ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค^{7,8}

● ผู้ป่วยอายุมาก

ปัจจัยเสี่ยงของ Chronic GVHD^{9,10}

● การที่ผู้ป่วยมี acute GVHD grade II-IV นำมาก่อน

● ผู้ป่วยชายที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคซึ่งเป็นหญิง ซึ่งเคยตั้งครรภ์ หรือเคยได้รับเลือด

● ผู้ป่วยอายุมาก

● ผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายเนื่องจากเป็น chronic myelogenous leukemia

● การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทนที่ไขกระดูก 3 ผู้ป่วยจะมี relative risk ของการเกิด chronic GVHD เท่ากับ 1.53 (95% CI 1.25-1.88) ซึ่งมากกว่า relative risk ของการเกิด acute GVHD ซึ่งก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน

● การใช้ donor lymphocyte infusion ภายหลัง

การปลูกถ่าย

● ระยะเวลาของการให้ยากกดภูมิคุ้มกันที่สั้นเกินไป

Graft versus host disease ที่เกิดตามหลังปลูกถ่ายไขกระดูกอาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ acute graft versus host disease และ chronic graft versus host disease ทั้งนี้ ทั้ง 2 ประเภทนี้ มีความแตกต่างกันในแง่ของระยะเวลาที่เกิดโรคหลังจากได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเข้าไป พยาธิสรีรวิทยา รวมทั้งอาการแสดงของโรคและวิธีการรักษา

Acute graft versus host disease

ปฏิกิริยา aGVHD เกิดขึ้นเนื่องจากมี tissue injuries อันเป็นผลสืบเนื่องมาจากพิษของ conditioning regimen ที่มีผลต่อเนื้อเยื่อชนิดอื่น ที่ไม่ใช่ไขกระดูก ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นภายใน 100 วัน หลังจากให้ stem cell เข้าไป ได้มีผู้แบ่งปฏิกิริยานี้ออกเป็น 3 phase ตามระยะของกลไกการเกิดโรค ดังนี้¹¹

ระยะที่ 1 Tissue injuries จาก conditioning regimen เกิดจาก conditioning regimen ที่ให้กับผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็ดยาเคมีบำบัดขนาดสูงหรือการฉายแสงรังสีไปทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่างๆ ของ host เช่น ผิวหนัง, intestinal mucosa, ตับ เป็นต้น ทำให้เกิดการหลั่ง inflammatory cytokines เช่น TNF alpha หรือ interleukin 1 ซึ่งมีผลต่อมาทำให้มีการ upregulate MHC molecule และ adhesion molecule ในบริเวณนั้นออกมา ทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นมีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับ donor lymphocytes ที่จะได้รับเข้าไปสูงขึ้น

ระยะที่ 2 Donor T cell activation ในระยะนี้ host antigen ที่ถูก upregulate ขึ้นจากระยะที่ 1 จะถูก present ต่อ donor T cells ที่ให้เข้าไป โดยผ่านทาง antigen presenting cell (APC) ซึ่งจะ present antigen ดังกล่าวผ่านทาง HLA complex ไปยัง T cell receptor ของ T cell ของผู้บริจาคซึ่งจะเป็น T-helper

1 (Th1) subset ของ T helper cells ซึ่งเซลล์ เหล่านี้ จะหลั่ง interleukin 2 ออกมา ไปขยายผลการกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกันทั้งในลักษณะของ cytotoxic T cells และ NK cell ทำให้มีการแบ่งตัวของเซลล์เหล่านี้ที่มีความจำเพาะต่อ host antigen ออกมามากขึ้น เตรียมพร้อมที่จะเข้าสู่ระยะที่ 3 ต่อไป

ระยะที่ 3 Inflammatory effectors เมื่อมีกลุ่มของ immunologic effector cells ที่มีความจำเพาะในการทำปฏิกิริยากับ เนื้อเยื่อเป้าหมายของ host มากขึ้นเซลล์เหล่านี้จะทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของ host เหล่านี้ อย่างไรก็ตาม ขั้นตอนรายละเอียดของปฏิกิริยานี้ ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างลึกซึ้งว่าเกิดขึ้นผ่านเซลล์ชนิดใด ขั้นตอนใด โดยละเอียด เข้าใจว่าเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นผ่านการทำงานของทั้ง cytokines ที่หลั่งออกมา และ immunologic effectors cell ทั้ง large granular lymphocyte (LGL) และ NK cell ที่อยู่ในบริเวณของอวัยวะเป้าหมายนั้น โดยมีเป้าหมายให้เกิด apoptosis ของ cell ในอวัยวะเป้าหมาย ผ่านทาง fas-fas ligand pathway และ Perforin-Granzyme B pathway

Chronic graft versus host disease

ปฏิกิริยานี้ เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นใน resolution phase และมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรค autoimmune หลายชนิด พยาธิสภาพส่วนมากจะเป็นการสะสมของ collagen ที่บริเวณอวัยวะเป้าหมายโดยมี lymphocyte infiltration ไม่มากนัก ดังนั้น กลไกการเกิดโรคในระดับเซลล์ หรือโมเลกุลจึงน่าจะคล้ายคลึงกับโรคทาง autoimmune ด้วย เชื่อว่า host antigen ที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการขึ้น อาจไม่ใช่ host alloantigen เหมือนใน acute GVHD แต่อาจเป็น public determinant ของ MHC class II molecules มากกว่า ส่วน T cells ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาขึ้นนั้น สามารถหลั่ง cytokines เช่น IL-4 หรือ interferon gamma ออกมาได้ โดยไม่ต้องพึ่ง IL-2 เหมือนใน acute GVHD

ใน acute GVHD นั้น การ present antigen ให้

กับ T cell กระทำผ่าน host derived APCs ซึ่งเชื่อว่ายังหลงเหลือรอดจาก conditioning regimen และนำเสนอ antigen ของตัว host เองให้กับ donor T cells แต่ใน chronic GVHD นั้น มีหลักฐานในสัตว์ทดลองที่ยืนยันว่า ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นได้ผ่านทาง donor derived APCs โดยมี donor-derived post thymic T cells เป็น effector cells¹²

ปัจจัยอีกอย่างหนึ่งที่เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด chronic GVHD ขึ้น คือการที่มีอันตรายต่อต่อม thymus ระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ conditioning regimen เมื่อมี T cell reconstitution เกิดขึ้นหลังจากเริ่มมีปลูกถ่ายติด ขบวนการที่จะสอน T cell ให้รู้จักกับ self antigen ใน thymus จึงมีความบกพร่องไป self reactive T cells ซึ่งเป็นตัวจักรสำคัญในการก่อให้เกิด chronic GVHD จึงหลุดรอดจากขบวนการกลั่นกรองของ thymus มาได้ ขบวนการนี้จะคล้ายคลึงกับการเกิด autologous GVHD ซึ่งมีผู้รายงานไว้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายแบบ autologous

ลักษณะอาการทางคลินิก

Acute graft versus host disease

อาการอาจเกิดขึ้นได้กับเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ กัน แต่อวัยวะที่สังเกตเห็นได้ชัดเจนที่สุดมี 3 อวัยวะ คือ ผิวหนัง ลำไส้ และตับ อาการจะเริ่มเกิดขึ้นภายใน 7-100 วัน หลังให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยทั่วไป ผิวหนังจะเป็นที่แห่งแรกที่จะแสดงอาการ โดยมักจะแสดงอาการเป็นผื่นแดง บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า หน้าผาก หน้าอก หรือต้นคอ ผื่นเหล่านี้บางครั้งจะแยกจากภาวะการแพ้ยา หรือปฏิกิริยาของร่างกายต่ออันตรายอื่น เช่น sepsis เป็นต้น พบว่าบางครั้งต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนังไปตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยความรุนแรงของโรคขึ้นอยู่กับปริมาณของผิวหนังที่เกิดโรค และความรุนแรงของรอยโรค ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากจะเกิดการแยกตัวของชั้น epidermis เหมือนกับผู้ป่วยที่เป็นโรค toxic epidermal necrolysis ได้

Acute graft versus host disease ของลำไส้จะแสดงอาการท้องเสียและปวดท้อง ผู้ป่วยอาจมีอาการเพียงถ่ายอุจจาระเพิ่มขึ้น วันละ 3-4 ครั้ง ไปจนถึงท้องเสียรุนแรงคือถ่ายมากกว่าวันละ 1.5 ลิตรก็ได้ หากมีอาการมาก อาจมี generalized ileus หรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสดได้ ภาวะนี้ต้องแยกจากภาวะที่สำคัญอีก 2 ภาวะ คือภาวะ antibiotics associated diarrhea และลำไส้อักเสบจากการติดเชื้อ cytomegalovirus

Acute graft versus host ของตับ จะแสดงอาการให้เห็นโดยที่ผู้ป่วยจะมี enzyme ของตับเพิ่มสูงขึ้น และจะมี bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น ภาวะนี้ต้องแยกจากภาวะ veno-occlusive disease ของตับ ซึ่งภาวะหลังนี้จะมีอาการของ การคั่งของน้ำให้เห็นชัดเจนมากกว่า แต่ระยะเวลาที่เกิด อาจเกิดในเวลาใกล้เคียงกันได้ นอกจากนั้น drug induced hepatotoxicity ก็อาจเกิดขึ้นได้จากยาหลายตัวที่ใช้อยู่ในระยะนั้น เช่น cyclosporin

เป็นต้น และอาจทำให้เกิดอาการที่คล้ายคลึงกันได้ จึงจำเป็นต้องคอยตรวจวัดระดับยาให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมเสมอ ในรายที่การวินิจฉัยทางคลินิกทำได้ยาก อาจต้องอาศัยการทำตัดชิ้นเนื้อโดยเทคนิค trans-jugular liver biopsy เข้ามาช่วยแยก

เนื่องจากอาการความรุนแรงของ acute graft versus host แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีระบบวิธีในการจำแนกความรุนแรงของโรคขึ้นมา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษา และเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา การจำแนกความรุนแรงของโรคนี้ ใช้วิธีดูความรุนแรงของแต่ละอวัยวะ จัดเป็น stage ขึ้นมา และนำ stage ของแต่ละอวัยวะมารวมกัน เป็น overall grading อีกครั้งหนึ่ง ตามตารางที่ 1¹³

นอกเหนือจากอวัยวะหลัก 3 อวัยวะดังกล่าวแล้ว อาการแสดงอีกอย่างหนึ่งของ acute GVHD ที่มีผู้สนใจมากขึ้นในปัจจุบันคือ acute GVHD ทางเดินอาหารส่วน

ตารางที่ 1 การจำแนกความรุนแรงของ Acute Graft versus Host Disease

การจำแนกความรุนแรงตามอวัยวะ

ระยะ	+	++	+++	++++
ผิวหนัง	< 25% maculopapular	25-50% maculopapular	Gen. erythroderma.	Gen. erythroderma with bullae & desquamation
ทางเดินอาหาร	ท้องเสีย > 500 มล.	ท้องเสีย > 1,000 มล.	ท้องเสีย > 1,500 มล.	ท้องเสีย > 1,500 mL ร่วมกับ อาการปวดท้องรุนแรง ± ileus
ตับ	Bilirubin 2-3 มก./ดล.	Bilirubin 3-6 มก./ดล.	Bilirubin > 15 มก./ดล.	Bilirubin > 15 มก./ดล.

การจำแนกความรุนแรงโดยรวม

ระดับ	ระยะของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง
I	ระยะ + to ++ ของผิวหนัง, ไม่มีทางเดินอาหาร หรือ ตับ, ไม่มีการทำงานลดลงของอวัยวะ
II	ระยะ+ to +++ของผิวหนัง, + ทางเดินอาหาร หรือ ตับ (หรือทั้งคู่), มีการลดลงในการทำงานของอวัยวะเล็กน้อย
III	ระยะ ++ to +++ ของผิวหนัง, ++ to +++ ทางเดินอาหาร หรือ ตับ (หรือทั้งคู่), มีการลดลงในการทำงานของอวัยวะมาก
IV	เหมือนระดับ III แต่มีการลดลงในการทำงานของอวัยวะอย่างชัดเจน

บน¹⁴ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และเบื่ออาหาร อาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นในช่วง 10-20 วัน หลังจากการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดพบว่า การให้ corticosteroid ในขนาดกลางถึงสูง จะทำให้อาการดังกล่าวดีขึ้นได้ จากการศึกษาในลักษณะ prospective โดยการส่องกล้อง endoscope และตัดชิ้นเนื้อในผู้ป่วยหลังทำการปลูกถ่ายทุกรายพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 46 มีหลักฐานว่าเกิดภาวะนี้ขึ้น¹⁵ แต่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 13-25 เท่านั้นที่มีอาการ อาการนี้อาจเกิดจาก herpes infection ก็ได้เช่นกัน

Chronic graft versus host disease

อาการและอาการแสดงของ cGVHD จะคล้ายคลึงกับโรคทาง autoimmune diseases หลายชนิด เกิดขึ้นจากการทำลาย เนื้อเยื่อของ host โดยไม่ต้องมีภาวะการอักเสบ หรือ injuries นำมาก่อน และสามารถเกิดได้กับหลายอวัยวะ มักเกิดกับอวัยวะหลักที่เกิดโรคใน acute GVHD คือ ผิวหนัง และตับ และยังเกิดขึ้นกับอวัยวะอื่น ๆ ได้อีก เช่น ปอด หรือเกิดกับ ระบบภูมิคุ้มกันของ ผู้ป่วยเอง ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะของ immunodeficiency และมีการติดเชื้อซ้ำซ้อนได้บ่อย chronic GVHD นี้จะเกิดขึ้นภายหลัง 100 วัน หลังจากได้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไปแล้ว โดยอาจจะเกิดขึ้นได้โดยที่มี หรือไม่มี acute GVHD นำหน้ามาก่อนก็ได้

ผู้ป่วยที่มี chronic GVHD ของผิวหนัง จะมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงเหมือนกับ lichen planus โดยที่รอยโรคจะอยู่กระจัดกระจายตามศีรษะ ลำคอ ลำตัว หรือแขนขา เมื่อการดำเนินโรคนานขึ้น การเปลี่ยนแปลงจะมีลักษณะเหมือน poikiloderma อาจจะเห็นลักษณะของการอักเสบ เช่น ผิวหนังแดง หรือมี desquamation หรือมี hypopigmentation หรือถ้าอาการของโรครุนแรงมาก จะเกิด fibrosis ขึ้นตาม dermis และ adnexal structure ของผิวหนัง ทำให้มีผื่นม่วงและมีลักษณะทั่วไปคล้าย scleroderma ได้

อาการของ chronic GVHD อาจจะมีอาการดังต่อไปนี้

mucous membrane เช่น เยื่อบุตาหรือช่องปาก อาการแรกที่จะสังเกตเห็นได้ คือ ปากแห้ง ตาแห้ง เนื่องจากเกิดอันตรายต่อต่อมน้ำลาย และต่อมน้ำตา คล้ายกับภาวะ sicca syndrome หากอาการเป็นมากขึ้น จะสังเกตเห็นแผลในช่องปาก ลักษณะอาจเป็นฝ้าสีขาว ไปจนกระทั่งถึง lichenoid lesion ที่กระพุ้งแก้ม และลิ้น ซึ่งต้องแยกจากภาวะ candidiasis และ herpes infection

อาการแสดงของ chronic GVHD ที่ตรวจพบได้ทันที คือ การที่มี cholestatic jaundice โดยจะตรวจพบว่าผู้ป่วยจะมี alkaline phosphatase สูงขึ้นมาก ประมาณ 5-10 เท่า ของค่าปกติ ส่วน transaminases อาจสูงได้ตั้งแต่ 2-10 เท่า และมีค่า bilirubin สูงขึ้น ในระยะหลังที่มีการใช้ peripheral blood stem cell เป็นแหล่งของการทำปลูกถ่ายพบว่า ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 75 จะมี liver enzyme ผิดปกติในช่วงระยะที่กำลังลดยา immunosuppressive drugs แต่ส่วนใหญ่จะไม่ค่อยมีอาการทางคลินิก ผู้ป่วยบางรายอาจมีการทำงานของตับ ผิดปกติในลักษณะดังกล่าวติดต่อกันหลายปี แต่พบว่า ผลสืบเนื่อง เช่น ภาวะ cirrhosis, portal hypertension หรือตับวายพบได้ค่อนข้างน้อย¹

อาการที่เป็นผลสืบเนื่องมาจากการเกิด chronic GVHD อย่างหนึ่งก็คือ ผู้ป่วยจะมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำลง ทั้ง humoral และ cell mediated immune response ทำให้ติดเชื้อได้ง่าย

การแบ่งความรุนแรงของ chronic GVHD ดั้งเดิม นิยมแบ่งเพียง 2 stage คือ limited และ extensive disease¹⁶ กล่าวคือ หากมีเพียง localized skin involvement โดยอาจจะไม่มีหรือไม่มีการทำงานของตับผิดปกติก็ได้ ก็ให้ถือว่าเป็น limited disease แต่หากมีอาการมากกว่านั้น เช่น มีผิวหนังเกิดโรคทั่วไปหมดหรือมีลักษณะเนื้อเยื่อของตับเป็น chronic aggressive hepatitis, bridging necrosis หรือมีลูกกลมไปยังอวัยวะอื่นๆ ก็ให้ถือว่าเป็น extensive disease อย่างไรก็ตาม ในระยะหลังนี้ ได้มีผู้เสนอวิธีแยกแยะความรุนแรงของ

chronic GVHD ขึ้นมาใหม่ เนื่องจากวิธีเดิมนั้น ไม่สามารถบอกถึงพยากรณ์โรคของผู้ป่วยได้ดีนัก ได้มีผู้เสนอรูปแบบการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยอาศัยอาการแสดงทางคลินิก 3 อย่าง คือ มีโรคที่ผิวหนัง มากกว่าร้อยละ 50 เกิร์ตเลือดต่ำกว่า 100,000/มม.³ และการที่โรค เริ่มเป็นแบบ progressive¹⁷ ซึ่งขณะนั้นผู้เสนอกำลังรวบรวมข้อมูลให้มากขึ้น เพื่อที่จะเสนอเป็นวิธีการแบ่งความรุนแรง ที่จะบอกถึงพยากรณ์โรคได้ดีขึ้นต่อไป

Graft versus Host and Graft versus Tumor Effects

อันที่จริงแล้วการเกิดภาวะ GVHD นั้น ไม่ใช่ว่าจะมีแต่ผลเสียทีเดียว ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่า การทำลายโรคดั้งเดิมของผู้ป่วย โดยเฉพาะโรคมะเร็งนั้น ภูมิต้านทานของ graft มีบทบาทสูงมาก ได้มีผู้พิสูจน์แล้วว่า conditioning regimen ที่ให้เข้าไปก่อนที่จะให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดนั้นยังไม่สูงมากขนาดที่จะทำลายเซลล์มะเร็งได้ทุก เซลล์ยกตัวอย่างเช่น total body irradiation ถ้าจะให้ทำลายเซลล์มะเร็งได้ทั้งหมด จะต้องให้ในขนาดที่สูงถึง 5,000 cGy ซึ่งจะเป็นขนาดที่มีผลข้างเคียงต่อ extramedullary สูงมาก และผู้ป่วยจะเสียชีวิตเนื่องจากผลข้างเคียงเหล่านี้ ดังนั้น การที่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายแบบallogeneic แล้วหายขาดจากโรค ส่วนหนึ่งเป็นเพราะภูมิต้านทานของ graft เป็นตัวจักรสำคัญในการทำลายเซลล์มะเร็งที่ยังคงหลงเหลืออยู่ กระบวนการนี้อาจเรียกว่าเป็น graft versus tumor effect

ในปี 1990 Kolb และคณะ¹⁸ ได้รายงานถึงการให้ donor lymphocytes infusion ในการรักษาผู้ป่วย chronic myeloid leukemia ที่กลับเป็นใหม่ภายหลังได้รับการปลูกถ่ายแบบ allogeneic และพบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยกลับเข้าสู่ภาวะ donor chimerism ใหม่ได้ และเซลล์มะเร็งหายไป โดยที่ไม่ต้องให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเข้าไปใหม่ เป็นการยืนยันว่า กระบวนการ graft versus tumor นั้นมีอยู่จริง ในระยะหลังนี้การปลูกถ่ายในลักษณะของ non-myeloablative หรือ

reduced intensity ก็เป็นการประยุกต์เอาความรู้เกี่ยวกับ graft versus tumor นี้ มาใช้ทำให้ไม่จำเป็นต้องให้ conditioning regimen ที่รุนแรงแก่ผู้ป่วย โดยอาศัย graft versus host effects และ graft versus tumor effects ทำให้เกิดการปลูกถ่ายติดและการควบคุมโรคที่ดีได้ การศึกษาที่กำลังเข้มข้นอยู่ในขณะนี้ คือการแยก graft versus host และ graft versus tumor ออกจากกัน เพื่อที่จะได้ใช้ประโยชน์จาก graft versus tumor ให้เต็มที่ ในขณะที่คอยดูแลให้เกิดภาวะ graft versus host ให้น้อยที่สุด

การป้องกัน

เนื่องจาก GVHD ทั้ง acute และ chronic เป็นภาวะที่หากเกิดขึ้นแล้วมักจะทำให้การรักษาไม่ได้ผล ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดที่จะจัดการ คือป้องกันไม่ให้เกิดขึ้น

การป้องกันอันดับแรก คือการลดความแตกต่างของ graft และ host ลงให้น้อยที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้องที่มี matched HLA จะมีโอกาสเกิดภาวะนี้ได้ น้อยที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่เคย expose กับ antigen มาก เช่น คนอายุมาก หรือผู้หญิงที่เคยตั้งครรภ์ จะเกิดภาวะนี้ได้มาก ดังนั้น การเลือกผู้บริจาคจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากขึ้นตอนหนึ่งที่จะช่วยลดความเสี่ยงที่จะเกิด graft versus host ลงมาได้ ดังนั้น เราจึงมักจะเลือกผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องก่อนที่จะเลือก matched unrelated donor เสมอ และหากพี่น้องที่จะเลือกได้มีหลายคนที่มี HLA matched กับผู้ป่วย เราจะเลือกผู้บริจาคที่เป็นผู้ชายผู้บริจาคที่อายุน้อย หรือหากเป็นหญิงก็ไม่ควรจะเป็นหญิงที่ตั้งครรภ์มาก่อนเป็นต้น

การป้องกันอันดับที่สองคือการป้องกันการทำงานของ T cell ของ graft การป้องกันในลักษณะนี้อาจทำได้ 2 ลักษณะ คือ

การลดการทำงานของ T cell ใน graft หลังจากรับ infuse ไปแล้ว โดยใช้ยากภูมิต้านทาน

การให้ยากภูมิต้านทานแก่ผู้ป่วยเป็นวิธีที่ลัดอัตร

การเกิด graft versus host ลงอย่างได้ผล ในระยะแรกของการปลูกถ่ายยากดภูมิต้านทานที่ใช้กัน คือ prednisolone และ methotrexate ผลการรักษาในระยะนั้นยังไม่ดีนัก ต่อมาในระยะปี 1970's ได้เริ่มมีผู้ใช้ cyclosporin ในการปลูกถ่ายและพบว่าผลการปลูกถ่ายดีขึ้นอย่างมาก สูตรยากดภูมิต้านทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน คือการใช้ร่วมกับของ cyclosporin กับ methotrexate เนื่องจากพบว่า หากให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันแล้ว จะได้ผลเหนือกว่าการใช้ cyclosporin เพียงตัวเดียว หรือ methotrexate เพียงตัวเดียว สูตรของการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน ที่ใช้กันมากคือ cyclosporin ให้ตั้งแต่ 1 วันก่อนให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นเวลา 6 เดือน โดยรักษาระดับยาที่ 150-250 ng/mL ร่วมกับ methotrexate ในวันที่ 1, 3, 6 และ 11¹⁹ สำหรับการให้ IVIG ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายนั้น พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด acute GVHD ลงได้โดยมี relative risk อยู่ที่ 0.68 (95% CI, 0.45-1.02) แต่ไม่ลดอัตราการเกิด chronic GVHD²⁰

ในระยะหลังๆ มียากดภูมิต้านทานตัวใหม่ออกมาใช้งานมากขึ้น เช่น tacrolimus ซึ่งเป็นยาที่ป้องกัน T cell activation คล้าย cyclosporine แต่จะไม่มีผลต่อ NK cell และ mycophenolate mofetil ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการสร้าง purine ที่ออกฤทธิ์ดีใน lymphocytes ในปัจจุบันจึงมีรายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบยาใหม่เหล่านี้ กับยาดั้งเดิมที่ใช้อยู่มากขึ้น พบว่า tacrolimus ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ cyclosporin แต่มีระดับยาในตับดีกว่า จะให้ผลดีกับผู้ป่วยที่มี GVHD ที่ตบเหนือกว่า cyclosporin นอกจากนี้การใช้ยาร่วมกันระหว่าง MMF กับ tacrolimus หรือ cyclosporin ก็ยังเป็นที่น่าสนใจอย่างมากของผู้ที่ทำการปลูกถ่ายแบบ non-myeloablative อีกด้วย

การลดจำนวน T cells ใน graft ลงก่อนที่จะให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแก่ผู้ป่วย (Graft engineering)

ความคิดที่จะแยก T cell ใน graft ออกจากเซลล์ต้น

กำเนิดเม็ดเลือดนั้นเริ่มมานานแล้ว ในระยะแรกของการศึกษา การแยก T cell กระทำโดยใช้ความแตกต่างของคุณสมบัติทาง physical ระหว่าง T cell กับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เช่นการใช้เทคนิค density gradient fractionation, soybean agglutination centrifugal counterflow elutriation พบว่าผลที่ได้ สามารถลดจำนวน T cell ลงมาได้บ้างประมาณ 2-3 log แต่ทำให้มีการสูญเสียเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากขบวนการดังกล่าวไปมากกว่าร้อยละ 50 ต่อมาในระยะหลัง ได้มีการพัฒนาการแยกเซลล์ โดยใช้ antibody ที่จำเพาะกับ antigen ที่แสดงบนบนผิวขอบ เซลล์แต่ละชนิด โดยวิธี positive หรือ negative selection เช่น ใช้ CAM PATH-1 ในกรณี positive selection หรือ ใช้ anti CD34 Ab ในกรณี negative selection พบว่าผลที่ได้ดีขึ้นมาก สามารถลด T cell ลงมาได้ถึง 4 log และยังคงมี เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเหลือจากขบวนการถึงร้อยละ 70

การแยก T cell ออกจาก graft ก่อนนำไปให้ผู้ป่วยนั้น พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด GVHD ทั้งชนิด acute และ chronic ลงมาได้ ไม่ว่าจะเป็นการปลูกถ่ายที่ทำจากผู้บริจาคที่ HLA matched หรือผู้บริจาคที่ unrelated โดยมี relative risk ของการเกิดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้แยก T cell เพียง 0.521 และยังทำให้อัตราการเกิดอวัยวะทำงานผิดปกติอื่นๆ เช่น veno-occlusive disease มีน้อยลง แต่พบว่าในกลุ่มที่แยก T cell ออกมานั้น จะมีอัตราการเกิด graft failure และการรักษาล้มเหลว สูงขึ้น มีอัตราการติดเชื้อ และเกิด Epstein Barr virus associated lymphoproliferative disorder สูงขึ้น ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้แยก T cell^{21,22} จึงเป็นที่ยอมรับในขณะนี้ว่า การที่จะเกิดการปลูกถ่ายที่ดีนั้น จะต้อง มี T cell อยู่ใน graft เป็นปริมาณที่เหมาะสม ผู้ศึกษาวิจัยบางรายได้ให้ T cell ที่แยกออกมาได้จำนวนหนึ่ง กลับเข้าไปกับคนไข้พร้อมกับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

หรือให้ในลักษณะของ prophylactic donor lymphocyte infusion ในภายหลัง (T-cell add-back)²³ แต่ปริมาณของ T cell ที่เหมาะสมก็ยังคงต้องศึกษากันต่อไป

ในปัจจุบัน กำลังมีการศึกษาที่จะทำให้ผลการรักษาด้วยวิธี T cell depleted SCT ได้ผลดีขึ้น เช่น แยก subset เฉพาะของ CD8 ออกมา เนื่องจากเชื่อว่าเป็น subset ของ T cell ที่ทำให้เกิด GVH โดยที่การแยกนี้ไม่ได้ทำให้ผลของ Graft versus tumor effects น้อยลง²⁴ หรือการแยกเอาเฉพาะ alloreactive T cell ออก โดย co-incubate donor T cell กับ host mononuclear cell หลังจากนั้นจึงแยกเอา T cell ที่ express antigen ที่แสดงว่ามี activation ออกมา หรือโดยทำให้เกิด T cell anergy โดยยับยั้ง CD28-B7 interaction ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการกระตุ้น T cell²⁵ วิธีการเหล่านี้กำลังได้รับการศึกษาอยู่และจะถูกนำไปใช้พัฒนาวิธีการลด alloreaction จาก T cell ใน graft ต่อไป²¹

การรักษา

Acute graft versus host disease

การรักษา GVHD จะให้ผลดีมากขึ้น หากรักษาในระยะแรกๆที่เริ่มเป็น เมื่อเทียบกับระยะที่โรคเป็นไปมากแล้ว ดังนั้น การตรวจพบโรคในระยะเริ่มแรก และให้การรักษาทันทีจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดควรที่จะอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะใน 4 สัปดาห์แรก เพื่อที่จะตรวจหาอาการของ acute GVHD อย่างน้อยสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง หลังจากนั้นจนถึงวันที่ 100 ก็ควรจะอยู่ในที่ที่เดินทางมาตรวจได้สะดวก โดยสามารถเดินทางมาพบแพทย์ได้ภายใน 6 ชั่วโมง หากมีอาการผิดปกติเกิดขึ้น

หลังจากตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยว่าเป็น acute GVHD ตั้งแต่ grade II ขึ้นไป เราสามารถให้การรักษาดูด้วย high dose steroid (methylprednisolone 1-2 mg/kg/day) ไปได้ในขณะที่เริ่มทำการสืบค้นว่าผู้ป่วยนั้นเป็น GVHD จริงหรือไม่ เช่นการทำ biopsy ตามจุดต่างๆ

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid ภายใน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการต่อไปอีกประมาณ 4-6 สัปดาห์ ซึ่งระหว่างนี้เราจะสามารถค่อยๆลด corticosteroid ลงมาได้ ข้อมูลในขณะนี้ยังบ่งชี้ว่า methylprednisolone เป็นการรักษาลำดับแรกที่ดีที่สุด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ GVHD prophylaxis ด้วย cyclosporine กับ methotrexate²⁶

แต่อย่างไรก็ดี จะมีผู้ป่วยบางคนที่ไม่ตอบสนองต่อยา ดังกล่าว โดยพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคหลังจาก 3 วัน หรือไม่มีอาการดีขึ้น หลังจาก 7 วัน หรืออาการไม่หายขาดหลังจาก 14 วัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาลำดับต่อไป ใดๆก็ดี ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ดีที่สุดสำหรับภาวะดังกล่าว ประสิทธิภาพกับ anti-thymocyte globulin ไม่ว่าจะใช้ rabbit ATG (R-ATG), BMA 031, OKT3, ATG-Fresenius หรือ Thymoglobuline พบว่าทำให้ผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยดีขึ้น และที่ดีขึ้นก็มักเป็นอาการที่ผิวหนัง ผู้ป่วยส่วนมากยังคงเสียชีวิต โดยมีสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่จากการติดเชื้อ²⁷

Chronic GVHD

มีรายงานหลายรายงานที่ยืนยันว่า การรักษา chronic GVHD นั้น ถ้าจะให้ได้ผลดีก็ต้องรักษาในขณะที่เพิ่งจะเริ่มมีอาการเช่นเดียวกับการรักษา acute GVHD ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังด้วยการนัดผู้ป่วยมาตรวจบ่อยๆ ในระยะ 1 ปีแรก หลังทำการปลูกถ่าย

หากผู้ป่วยมีอาการของ GVHD จำเป็นต้องจำแนกความรุนแรงของโรคว่าเป็น limited stage และ extensive stage หากเป็นเพียง limited stage นั้น อาจไม่จำเป็นต้องให้การรักษาใดๆ เพียงแต่ให้เฝ้าระวังให้ถี่ขึ้นกว่าเดิม แต่หากผู้ป่วยอยู่ใน extensive stage จำเป็นต้องประเมินว่าผู้ป่วยมี clinical performance ที่เลวลงหรือไม่ ผู้ป่วยที่มี extensive GVHD หากไม่ได้รับการรักษาใดๆ ประมาณร้อยละ 20 เท่านั้นที่จะรอดชีวิต และมีคุณภาพชีวิตที่ดี²⁸

การรักษาผู้ป่วย chronic GVHD ที่สมควรได้รับการรักษา จะเริ่มด้วย corticosteroids ในขนาดกลางถึงสูง ก่อนในระยะแรก การศึกษาถึงการให้ prednisone ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น anti-thymocyte globulin หรือ azathioprine พบว่า ไม่ได้ให้ผลดีไปกว่าการให้ prednisone เพียงตัวเดียว²⁹ และการให้สลับวันระหว่าง prednisone และ cyclosporine จะให้ผลดีกว่าการให้ prednisone เพียงตัวเดียว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี standard risk³⁰ หลังจากนั้น หากอาการไม่ดีขึ้น โดยดูจากอาการทางคลินิก หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น การตรวจการทำงานของตับก็จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการรักษาในลำดับถัดไป

ปัจจุบันได้มีผู้นำยาใหม่ๆ มาทดลองใช้ในผู้ป่วย chronic GVHD มากขึ้น ยาที่มีรายงานแล้วได้แก่ thalidomide ซึ่งระยะหลังนี้พบว่ามีการกดภูมิคุ้มกันทางได้มีผู้ศึกษาใน phase 2 study พบว่า thalidomide สามารถทำให้ผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อ first line treatment มีการตอบสนองที่ดีประมาณร้อยละ 20 โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ประมาณร้อยละ 53³¹ การใช้ photochemotherapy (PUVA) พบว่าสามารถลดความรุนแรงของ chronic GVHD ที่ผิวหนัง และ mucosa ลงได้แต่ไม่ช่วยรักษา chronic GVHD ของอวัยวะภายใน³⁰

สำหรับ tacrolimus ได้มีการศึกษาถึงผลในการรักษา chronic GVHD พบว่าผู้ป่วย 10 รายจาก 26 รายมีอาการดีขึ้น ในที่นี้ผู้ป่วย 2 รายมีอาการดีขึ้นมาก³² และสำหรับ mycophenolate mofetil นั้น เริ่มมีรายงานถึงผลการรักษาใน chronic GVHD ออกมาบ้าง แต่จำนวนผู้ป่วยที่ยังมีน้อย และคงต้องรอผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป^{30,33}

ผู้ป่วย chronic GVHD มักจะมีอัตราการติดเชื้อมากกว่าคนปกติ การดูแลเฝ้าระวังการติดเชื้อ จึงเป็นหนึ่งในมาตรการการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้รวมถึงเรื่องยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน, IVIG และวัคซีนสำหรับผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. 2nd ed. Malden: Blackwell Science, Inc 1999:515-36.
2. Jootar S, Intragumtornchai T, Chuncharunee S, Seksan P, Hathirat P. Low incidence of acute graft versus host disease in Thai patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:2354-6.
3. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:3685-91.
4. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966;62:21-78.
5. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P, Solano C, de la Rubia J, Brunet S, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in patients undergoing transplantation with CD34+ selected blood cells from HLA-identical siblings. *Blood* 2002;100:724-7.
6. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:1465-70.
7. Socie G, Loiseau P, Tamouza R, Janin A, Busson M, Gluckman E, et al. Both genetic and clinical factors predict the development of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2001;72:699-706.
8. Tseng LH, Lin MT, Hansen JA, Gooley T, Pei J, Smith AG, et al. Correlation between disparity for the minor histocompatibility antigen HA-1 and the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1999;94:2911-4.
9. Remberger M, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Hentschke P, Ljungman P, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:674-82.

10. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:755-61.
11. Ferrara JLM, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic cell transplantation*. 2nd ed. Malden: Blackwell Science, Inc 1999:305-15.
12. Shizuru JA. Chronic graft-versus-host disease: a double-edged sword. In: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JM, eds. *Hematology 2002*. Seattle: Am Soc Hematol 2002:408-21.
13. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
14. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, McClave PB, Blazar B, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990;76:624-9.
15. Wakui M, Okamoto S, Ishida A, Kobayashi H, Watanabe R, Yajima T, et al. Prospective evaluation for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:573-8.
16. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17.
17. Akpek G. Clinical grading in chronic graft-versus-host disease: is it time for change? *Leuk Lymphoma* 2002;43:1211-20.
18. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
19. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-34.
20. Sullivan KM. Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl 1):43-8.
21. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:3192-204.
22. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78:2120-30.
23. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Webb I, Doss D, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood* 2001;98:934-9.
24. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K, et al. Selective depletion of CD8+ cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. A randomized controlled trial. *Transplantation* 1994;57:82-7.
25. Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberger D, Brennan LL, Hirano N, Nadler LM, et al. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *N Engl J Med* 1999;340:1704-14.
26. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-72.
27. Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringden O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant* 2001;15:147-53.
28. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981;57:267-76.
29. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Weiden P,

- Flournoy N, Dahlberg S, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72: 546-54.
30. Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P. Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment? *Bone Marrow Transplant* 2000;25:689-96.
31. Parker PM, Chao N, Nademanee A, O'Donnell MR, Schmidt GM, Snyder DS, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:3604-9.
32. Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, Dohy H, Kodera Y, Moriyama Y, et al. FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:885-9.
33. Vogelsang GB, Arai S. Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1255-62.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. ผู้ป่วยในกรณีใดต่อไปนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด GVHD 1 สูงที่สุด
 - A. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย autologous stem cell transplantation
 - B. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจาก identical twin
 - C. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจากพี่น้องที่มี HLA matched
 - D. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจากมารดา
 - E. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ ที่มี HLA matched
2. Immunologic cell ชนิดใด ที่มีบทบาทในการเกิด GVHD มากที่สุด
 - A. Neutrophil
 - B. Monocytes
 - C. T lymphocytes
 - D. B lymphocytes
 - E. Plasma cell
3. ผู้ป่วยชายอายุ 30 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น CML และได้รับ allogeneic transplantation หลังจากได้รับ stem cell ไป 30 วัน เกิดผื่นแดงขึ้นทั้งตัว ถ่ายเหลวเป็นน้ำวันละ 1,300 cc ไม่มีไข้ ผลการตรวจ CBC ขณะนั้นพบว่า มีเพียง thrombocytopenia เล็กน้อย ส่วน RBC และ WBC ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยว่าอย่างไร
 - A. Acute GVHD grade II
 - B. Acute GVHD grade III
 - C. Acute GVHD grade IV
 - D. Limited stage chronic GVHD
 - E. Extensive stage chronic GVHD
4. การรักษาที่ถือได้ว่าได้ผลดีที่สุด สำหรับการรักษา acute GVHD ในขณะนี้คือ
 - A. Cyclosporin
 - B. Methotrexate
 - C. High dose steroid
 - D. Tacrolimus
 - E. Antithymocyte globulin
5. ยาตัวใดที่ได้ผลน้อย ในการรักษา chronic GVHD ในปัจจุบัน
 - A. Cyclosporin
 - B. Antithymocyte globulin
 - C. Corticosteroid
 - D. Thalidomide
 - E. Tacrolimus