

HLA 半合致同種末梢血幹細胞移植後に発症したサイトメガロウイルス肝炎 合併移植片対宿主病に対して ruxolitinib が奏効した骨髓異形成症候群の一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

疋田 涼介 奥田 健大 中山 大輔 井上 雄太
櫻田 麻希 松井 道志 宮原 裕子 伊藤 満

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 病理診断科)

岸本 光夫 香月 奈穂美

(一般財団法人日本バプテスト連盟医療団日本バプテスト病院 臨床検査科)

中峯 寛和

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 循環器内科)

高木 佑亮

要 旨

移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) とサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染症は造血幹細胞移植後の主要な合併症で、しばしば難治化する。骨髓異形成症候群に罹患した 48 歳男性が化学療法と HLA 半合致同種末梢血幹細胞移植を実施後に肝障害をきたした。組織学的に肝臓 GVHD と CMV 肝炎の合併と診断し、ruxolitinib と gancyclovir により奏功を得た。CMV 感染症を合併したステロイド抵抗性 GVHD に対しても ruxolitinib が有効な可能性がある。(京市病紀 2024; 44 : 7-11)

Key words : GVHD, ruxolitinib, CMV, HLA 半合致移植, 肝障害

緒 言

移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) とサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染症はどちらも造血幹細胞移植後の主要な合併症であり、肝臓を標的とし得る。また両疾患ともしばしば難治化し、致命的な経過を辿り得るため、早急な治療介入が求められる。肝 GVHD と CMV 肝炎を合併し、ruxolitinib (Ruxo) と gancyclovir (GCV) が奏功した症例を経験したため報告する。

症 例

48 歳男性。X 年 3 月からの手背・足背浮腫、5 月上旬からの発熱を愁訴に他院を経由して、5 月中旬に当科を受診した。末梢血で芽球様細胞の出現、貧血、血小板減少を認め、骨髓検査で脱顆粒好中球、pseudo-Pelger 核異常好中球、微小巨核球、巨赤芽球様変化といった多系統にわたる異形成を認めた。骨髓芽球は 4.6% であった。フローサイトメトリーで芽球は CD13, CD33, HLA-DR 陽性で、染色体検査では 5q-, 7q- を含む複雑核型であった。fluorescence in situ hybridization (FISH) では 7q- シグナルを 54.1% 認めた。

多系統に異形成をとまなう骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia : MDS-MLD, Revised International Prognostic Scoring System¹⁾ : very high risk) と診断し、azacitidine (AZA) 療法 1 コースによる bridging を行い骨髓 FISH

で 7q- は 12.1% となった。同年 8 月に実姉 (CMV-IgG 陽性, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陰性, HBc 抗体陰性, HCV 抗体陰性) をドナーとして HLA 半合致同種末梢血幹細胞移植を実施した。移植直前の評価で、骨髓中の芽球は 3.2%, CMV-IgG 陽性, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陰性, HBc 抗体陰性, HCV 抗体陰性であった。移植前治療は fludarabine 30 mg/m² 6 日間、静注 busulfan 3.2 mg/kg 2 日間、全身放射線照射 4 Gy、免疫抑制は移植後 cyclophosphamide (PTCY) 80 mg/kg, tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF) を用いた。またウイルス感染予防として valgancyclovir を day -7 から day 124 まで、letermovir を day 0 から day 100 までそれぞれ併用した。経過中 GVHD 徴候は認めず、day 73 の骨髓 FISH で 7q- が 1.9%, XY が 2.7% と増加傾向であったため、TAC を早期に減量し day 87 で終了した (図 1)。

day 122 より急速に肝胆道系酵素が上昇し、血中 CMV 抗原 (C10/C11 法) が 2/0 で陽性となったため、GCV の投与を開始した。移植後血小板減少が遷延していたため、経皮的肝生検を避けて day 126 に経頸静脈的肝生検を実施した。HE 染色にて、限界板の破壊を主とするインターフェース肝炎を認めた (図 2a) ほか、小葉では多くの巣状壊死、肝細胞単独の壊死や核分裂像を認め、小葉性肝炎の像であった (図 2b)。一部の肝細胞にはヘモジデリン沈着が目立ったほか、類洞ではリンパ球浸潤による内皮炎が疑われ、類洞拡張を伴った (図 2c)。また、CMV 抗体染色陽性細胞を 3 か所に認めた。上記から組織学的に肝炎型の GVHD と肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome : SOS) が鑑別に挙げられたが、体

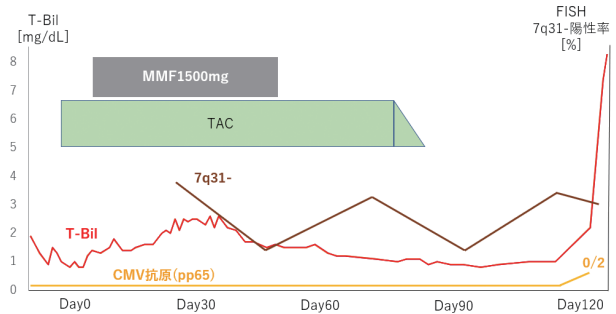


図1 同種移植から肝障害合併までの経過

Day 73に骨髓FISHで7q-が1.9%に増加したため、TACを漸減しday 87で終了した。day 122にT-Bilが急増し、血中CMV抗原(C10/C11法)が陽性化した。T-Bil: total bilirubin, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, CMV: cytomegalovirus。

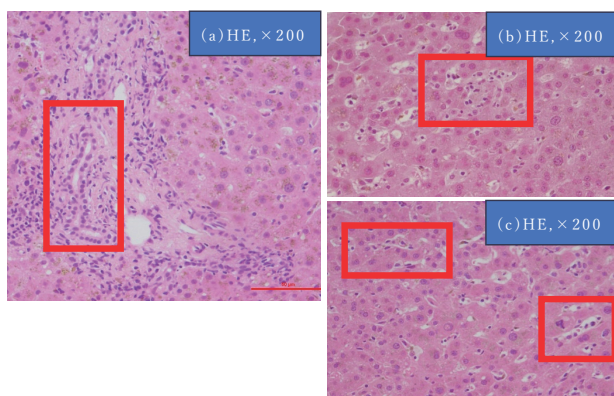


図2 肝組織像

(a) 門脈領域にリンパ球が増殖し、限界板を破壊して幹細胞領域まで到達しているインターフェース肝炎の像。(b) 肝小葉内にリンパ球浸潤を認め、巣状に壊死が分布している小葉性肝炎の像。(c) 類洞内にリンパ球が浸潤し、同部位の類洞が拡張している。

重増加、腹水貯留といったSOSに典型的な臨床所見を認めず、超音波によるHok-US10スコア²⁾が4点と基準値未満であったことから、SOSは否定的と判断した。肝組織のPCRにてCMV-DNAを38,000 IU/mL検出したことより、臨床的に肝GVHDとCMV肝炎の合併と判断した。なお他の臓器にGVHDの徴候は認めず、day 100以降の発症であったが遅発性急性GVHD (aGVHD)と考えられた。また身体診察や体幹部造影CTで肝臓以外の臓器にCMV感染症の徴候は認めなかった。

GCVを継続しつつ、aGVHDに対してメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 1 mg/kg 開始したが奏功しなかったため、mPSLを2 mg/kgに増量した。しかし総ビリルビン (T-Bil) が15 mg/dLを超えて肝aGVHD Stage 4となったため、day 133にmPSLを1 mg/kgに減量し、Ruxo 20 mgを開始したところ、T-Bil 21.0 mg/dLをピークとして肝機能は経時的に改善した。血小板減少を主体とした血球減少のためにday 148にRuxoを10 mgに減量し、day 182にRuxoとGCVをそれぞれ終了した。またday 144からmPSLを減量するとともにMMFを投与開始しday 174まで併用した。その後も肝障害は改善し、day 210には肝aGVHDは完全寛解に到達した。なお血中CMV抗原量はGCV開始後速やかに減少し、2週間ほどで陰性化した(図3)。またFISH

での5q-, 7q- およびXYシグナルはday 178まで1%程度で経過したが、day 206に7q-シグナル、XYシグナルがそれぞれ8.2%, 11.9%まで増加したため化学療法後に再移植を実施し、その後合併症のために逝去された。

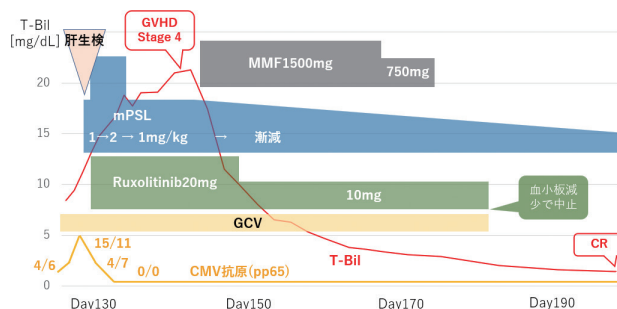


図3 肝障害合併後の経過

Day 123からGCVを開始し血中CMV抗原は速やかに陰性化した。Day 126に肝生検を行うとともにmPSL 1 mg/kg 経静脈投与を開始したが奏功せずmPSL 2 mg/kgに増量した。Day 133に肝aGVHDがStage 4に増悪したためRuxo 20 mgを開始し、day 144からday 174にMMFを併用した。血球減少のためにday 148にRuxoを減量しday 182にRuxoとGCVを終了した。Day 210に肝aGVHDの完全寛解を達成した。T-Bil: total bilirubin, MMF: mycophenolate mofetil, mPSL: methylprednisolone, GCV: gancyclovir, CMV: cytomegalovirus, CR: complete remission, aGVHD: acute graft-versus-host disease。

考 察

同種造血幹細胞移植後は約80%の症例で何らかの肝機能障害が生じるといわれている。原因として、aGVHD、SOS、ウイルス感染、薬剤などが知られ、特にGVHDと薬剤性肝障害の頻度が高いとされている³⁾。aGVHDの診断は臨床診断であるが、病理学的診断もしばしば行われ、病変が一臓器のみの場合や他疾患との鑑別が困難な場合などに重要となる。特に移植後2-3ヶ月程度で肝aGVHDを発症する場合、他臓器にGVHD徴候を全く認めないことがあるため、組織学的所見の重要性は高い⁴⁾。また、移植後の患者は造血能が不安定で血小板減少を合併している事が珍しくない。経静脈的肝生検は肝静脈に留置したカテーテルを介して生検針を肝静脈側より肝実質に穿刺する手法であり、肝臓から血管外への出血のリスクが少ないため上記のような出血リスクの高い患者で有用である⁵⁾。肝GVHDの特徴的な組織所見は、門脈域への炎症細胞浸潤と胆管上皮傷害であり、特に管内胆管上皮へのリンパ球浸潤を認めることが多い⁶⁾。また門脈域だけでなく3割程度の症例で小葉性肝炎を認め、様々な程度の肝実質病変を伴う⁶⁾。

一方、移植後ウイルス性肝炎のうち、B型肝炎ウイルスの再活性化は特に移植前HBs抗原陽性患者において高頻度に発現する事が知られているが、CMV肝炎は比較的頻度が低い⁷⁾。PTCY後はCMV感染の発症率が高い事が報告されており、ChoraoらはHLA半合致血縁(ハプロ)ドナー(82人)、HLA一致血縁ドナー(160人)、HLA一致非血縁ドナー(124人)からPTCY併用同種移植を行った患者らを後方視的に解析し、特にハプロドナーからの移植を行った群で、CMV再活性化率が高かったと報告している(62% vs. 39% vs. 44%, $p < 0.001$)⁸⁾。

CMV 肝炎の診断のためには血液検査上の肝酵素上昇に加えて、生検組織において核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的な CMV 感染の証明、あるいは免疫組織染色やウイルス DNA の検出による CMV の証明が必要である。ただし、核内封入体等も含め CMV 肝炎に特異的な所見は乏しいために、他のウイルス肝炎が否定された場合に初めて確定診断となる。

本症例では、組織学的に胆管上皮へのリンパ球浸潤を認め、一部肝細胞へのリンパ球浸潤を認めるという典型的な肝 GVHD の像に加えて、核内封入体は認めなかったものの、肝組織 PCR で CMV-DNA を検出したことで、臨床的に肝 aGVHD と CMV 肝炎の合併と判断した。

Grade II 以上の aGVHD に罹患した患者では CMV 再活性化のリスクが高まり (HR=1.61)、逆に CMV 再活性化を認めた患者では aGVHD の発症リスクが高まる (HR=2.18) 事が報告されており⁹⁾、GVHD と CMV 感染は互いのリスクを高めあう関係にある。また、CMV 感染と aGVHD を合併した患者はどちらか単独に罹患した症例と比較して生命予後が不良で、CD8 陽性 T 細胞数の回復も遅い事が分かっており¹⁰⁾、aGVHD と CMV 感染は相互に働きあって予後を悪化させる可能性がある。

GVHD は標準治療であるステロイドに対してしばしば不応となるが、Ruxo は急性および慢性のステロイド耐性 aGVHD (steroid-resistant aGVHD : SR-aGVHD) に対して高い有効性が示されている¹¹⁾。Ruxo は炎症性サイトカインの放出を阻害し、リンパ球の増殖を抑制する¹²⁾ ために、使用後のウイルス感染の増加が懸念されていたが、慢性 GVHD 患者 404 人を Ruxo 群と Placebo 群に割り付けた第Ⅲ相試験では、両群の CMV 再活性化の発症率に有意差は見られていない¹³⁾。また、Xing らは同種移植後 GVHD 患者 165 人を後方視的に解析し、Ruxo 投与により CMV 再活性化は増加しないと結論付けている¹⁴⁾。一方、Lebon らは GVHD 患者 137 人を後方視的に解析し Ruxo 投与が CMV 再活性化と関連しているとしている¹⁵⁾ (HR=1.747, 95% CI : 1.33-2.92, $p<0.0001$) が、SR-GVHD やステロイド長期使用が交絡因子となっている可能性があり、正確なリスク評価は難しい。本症例では Ruxo 開始後の CMV 肝炎増悪を懸念し、定期的に血中 CMV 抗原量を評価しながら Ruxo と GCV の投与を継続した。

なお、Armin らは第 2 相試験として移植後再発した急性骨髄性白血病、MDS 16 例に対してドナーリンパ球輸注、decitabine、Ruxo を併用したが、6 か月全生存率が 36%、1 年無増悪生存率が 7% と、有効性は示されなかった¹⁶⁾。一方初発の MDS/ 骨髄増殖性疾患 35 例に対して Ruxo と AZA を併用した第 2 相試験では奏効率 57% と有効性が示唆されている¹⁷⁾。本症例では TAC 終了後 119 日後、Ruxo 開始後 73 日後に 7q- シグナル、XY シグナルの増加が確認されたが、それまでの期間 Ruxo が MDS に対して抑制的に作用したかははっきりとしない。

また CMV 感染症 GCV 投与は CMV 抗原や PCR の陰性化確認まで継続する事が推奨されている¹⁸⁾が、本症例では血中の CMV 抗原量は比較的少なく、肝組織内のウ

イルス量を必ずしも反映していないと考え、血球減少により投与継続が困難となるまで投与を継続した。

結 語

本例は、造血幹細胞移植後の肝障害に対して組織学的、ウイルス学的評価により肝 GVHD と CMV 肝炎の合併という診断に至り、それぞれの病態に対する治療により奏功を得た。これら二疾患は互いのリスクを高め、相乗的に予後を悪化させる可能性があり、正確かつ迅速な診断のために早期の肝生検の有用性は高いと考える。また、Ruxo の CMV 感染に対する影響ははっきりとわかっていないものの、CMV 感染を合併した SR-GVHD の治療においても、Ruxo が有効な治療法になり得るという示唆に富む症例であった。

引 用 文 献

- 1) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al : Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 ; 120 : 2454-2465.
- 2) Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al : Novel ultrasonographic scoring system of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 ; 24 : 1896-1900.
- 3) Kim BK, Chung KW, Sun HS, et al : Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 26 : 193-197.
- 4) Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al : Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012 ; 158 : 30-45.
- 5) Keshava SN, Mammen T, Surendrababu N, et al : Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian J Radiol Imaging* 2008 ; 18 : 245-248.
- 6) Quaglia A, Duarte R, Patch D, et al : Histopathology of graft versus host disease of the liver. *Histopathology* 2007 ; 50 : 727-738.
- 7) Seto WK, Sau-Yan Chan T, Hwang YY, et al : Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation : A prospective study. *Hepatology* 2017 ; 65 : 1451-1461.
- 8) Pedro C, Marta H, Marta V, et al : Cytomegalovirus reactivations in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and haploidentical donors with post-transplantation cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther* 2024 ; 30 : 538. e1-e10. e10.
- 9) Nathan C, Hans HH, Nina K, et al : Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus

- replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; 16 : 1309-1314.
- 10) Ze-Ying F, Ting-Ting H, Wei Z, et al : CMV infection combined with acute GVHD associated with poor CD8+ T-cell immune reconstitution and poor prognosis post-HLA-matched allo-HSCT. *Clin Exp Immunol* 2022 ; 208 : 332-339.
- 11) Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al : Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1) : a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020 ; 135 : 1739-1749.
- 12) Quintas CA, Kantarjian H, Cortes J, et al : Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 127-140.
- 13) Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al : Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 228-238.
- 14) Xing SY, Qian K, Zhao YX : Effect of ruxolitinib combined with glucocorticoid on cytomegalovirus activation in acute graft-versus-host disease. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2022 ; 43 : 732-737.
- 15) Lebon D, Dujardin A, Caulier A, et al : Ruxolitinib-induced reactivation of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in graft-versus-host disease. *Leuk Res* 2023 ; 125 : 107005.
- 16) Armin R, Eric JH, Heather ES, et al : A Multicenter Phase 2 Clinical Trial of 10-days Decitabine, Dose-Escalated Donar lymphocyte Infusion, and Ruxolitinib for Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes after Allogeneic Hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023 ; 29 : e1-328.e6.
- 17) Rita A, Hagop MK, Guillermo GM, et al : A Phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2018 ; 93 : 277-285.
- 18) Ljungman P, Hakki M, Boeckh M, et al : Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2010 ; 24 : 319-337.

Abstract

A Case of Myelodysplastic Syndrome Responding to Ruxolitinib for Cytomegalovirus Hepatitis and Liver Acute Graft-versus-host Disease after HLA-haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Ryosuke Hikida, Takehiro Okuda, Daisuke Nakayama, Yuta Inoue,
Maki Sakurada, Masashi Matsui, Yasuko Miyahara and Mitsuru Itoh

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

Mitsuo Kishimoto, Naomi Katsuki

Department of Diagnostic Pathology, Kyoto City Hospital

Hirokazu Nakamine

Clinical laboratory Department, Japan Baptist Hospital

Yusuke Takagi

Department of Cardiology, Kyoto City Hospital

A 48-year-old man with high-risk myelodysplastic syndrome underwent peripheral blood stem cell transplantation from HLA-haploidentical sister with post transplantation cyclophosphamide. He developed liver dysfunction around 4 months after transplant. Transjugular liver biopsy revealed liver acute graft-versus-host disease (GVHD), which was complicated with cytomegalovirus (CMV) hepatitis. GVHD was refractory to corticosteroid; thus, we administered ruxolitinib concomitant with ganciclovir, which resulted in the improvement of both GVHD and CMV hepatitis. Ruxolitinib was effective for steroid refractory GVHD, and may be safely administered to patients with GVHD complicated with CMV infection.

(J Kyoto City Hosp 2024; 44:7-11)

Key words: GVHD, Ruxolitinib, CMV, HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, Liver damage