

## 強皮症様皮膚硬化を認める難治性慢性 GVHD に対し短波長紫外線照射が奏功した 4 症例

浜田 聡<sup>1\*</sup>, 宮下倫江<sup>2</sup>, 山本雄一<sup>3</sup>, 宮本二郎<sup>1</sup>, 屋宜 孟<sup>1</sup>, 大城登喜子<sup>1</sup>, 浜田有為子<sup>1</sup>, 喜友名しのぶ<sup>1</sup>, 新垣真弓<sup>1</sup>, 百名伸之<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 琉球大学医学部育成医学講座

<sup>2</sup> かるがも藤沢クリニック小児科

<sup>3</sup> 琉球大学医学部皮膚科学講座

### Efficacy of narrowband UV-B phototherapy for pediatric restrictive sclerodermatous chronic graft-versus host disease (GVHD): a report of 4 cases from a single institute

Satoru Hamada<sup>1\*</sup>, Michie Miyashita<sup>2</sup>, Yuichi Yamamoto<sup>3</sup>, Jiro Miyamoto<sup>1</sup>, Takeshi Yagi<sup>1</sup>, Tokiko Oshiro<sup>1</sup>, Yuiko Hamada<sup>1</sup>, Shinobu Kiyuna<sup>1</sup>, Mayumi Arakaki<sup>1</sup>, Nobuyuki Hyakuna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Ryukyus, Department of Pediatrics

<sup>2</sup> Pediatrics, Karugamo Fujisawa Clinic

<sup>3</sup> University of Ryukyus, Department of Dermatology

#### Abstract

Sclerodermatous GVHD is a late effect of hematopoietic stem cell transplantation, which results in the impairment of the quality of a survivor's life, and is difficult to manage. Most cases are often steroid-refractory and steroid-dependent sclerodermatous GVHD, and secondary treatment sometimes has limited efficacy. We performed a retrospective study on four sclerodermatous GVHD patients presenting severe joint contracture treated with narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) from July 2012 to May 2015. All the patients had sclerodermatous grade 2 or higher according to the National Institutes of Health (NIH) grading, and showed less than 70% in the performance scale (PS). Three patients received steroid therapy, namely, two patients with steroid-refractory and one patient with steroid-dependent sclerodermatous GVHD. The remaining patient had a high possibility of acute myeloid leukemia relapse, favoring less immunosuppressant administration. We evaluated the responses of the patients with a photographic range of motion according to the NIH therapeutic response criteria. The observation period after irradiation was 718 days (range: 368–1039 days). A mean cumulative dose of 75 J/cm<sup>2</sup> (range: 51–221 J/cm<sup>2</sup>) was applied in a mean number of 69 irradiations (range 53–159). All the patients showed improvement in the range of motion. The PS score was improved from a mean of 40% (pretreatment) to 75% (post-treatment). In western countries, extracorporeal photopheresis (ECP) is the mainstream secondary treatment for sclerodermatous GVHD, and its clinical trial is in progress in Japan. ECP is a promising treatment; however, there are a few problems, such as its high cost and facility accessibility in local areas. Therefore, NB-UVB can be an encouraging alternative to ECP for sclerodermatous GVHD.

**Key words:** sclerodermatous graft-versus-host disease, narrowband UV-B, joint contracture

#### 要 旨

造血細胞移植後の晩期障害である皮膚硬化性慢性 GVHD は QOL が著しく損なわれ、管理に難渋する合併症である。多くはステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性慢性 GVHD であり、2 次治療を行うも必ずしも満足できるものではない。我々は 2012 年 7 月より 2015 年 5 月までに強皮症様皮膚硬化による多発性関節拘縮に対して短波長紫外線照射 (Narrowband Ultraviolet B: NB-UV-B) を施行した 4 例において、その有効性を後方視的に検討した。

全例とも NIH 重症度分類は皮膚スコア 2 以上であり、Performance Scale (PS) は 70% 以下であった。ステロイド投与例は 3 例 (依存性 1 例, 抵抗性 2 例) であり、2 次治療としてイマチニブを併用するも副作用や効果不十分であったため照射を施行した。残り 1 例は再発高リスク白血病であったため免疫抑制剤減量目的にて照射を選択した。治療効果判定は NIH 効果判定基準による関節可動域スケールを用いて評価した。照射治療期間は中央値 718 日 (368–1039 日) で照射回数は中央値 69 回 (53–159 回)、累積照射量は中央値 75 J/cm<sup>2</sup> (51–221 J/cm<sup>2</sup>) であった。全例において関節可動域が拡がり、PS において治

doi: 10.11412/jspoh.53.453

2016 年 4 月 13 日受付, 2016 年 8 月 8 日受理

\* 別刷請求先: 〒903-0215 沖縄県中城郡西原町字上原 207

琉球大学医学部附属病院小児科 浜田 聡

E-mail: shamada@med.u-ryukyu.ac.jp

療開始前は中央値40%であり、治療開始後は中央値75%まで改善が得られた。欧米では強皮症様硬化性慢性GVHDに対する2次治療は体外循環光療法 (Extracorporeal photopheresis: ECP) が主流の治療であり、現在、本邦にて治験が行われており有望な治療法として期待される。しかしながらECPはコストや施設アクセシビリティなど課題が多く、代替療法としてNB-UVB療法は2次治療として有効な選択肢になりうると考えられる。

**キーワード：**強皮症様硬化性慢性移植片対宿主病、短波長紫外線照射、関節拘縮

## I. 緒言

造血細胞移植は多くの血液疾患における根治療法であるが、晩期合併症である慢性GVHDは我が国では15歳以下の小児では約1/3に発症し、QOLの低下を引き起こし移植患者の予後に大きく関与する合併症である。その中でも関節拘縮をきたす強皮症様硬化性皮膚慢性GVHDは海外の報告において累積発症率は20%におよびQOLを著しく損なう合併症でありその制御は重要である<sup>1)</sup>。

強皮症様硬化性皮膚慢性GVHDに対する初期治療はステロイドおよび免疫抑制剤による局所療法であるが、表在性皮膚硬化より深部組織に炎症がおよび腱膜・筋膜/関節(包)を引き起こす際には全身ステロイド投与を必要とする。さらにステロイド抵抗性もしくは依存性となった場合は2次治療としてイマチニブやリツキシマブ療法が行われているも効果は限定的であり<sup>2)</sup>、長波長紫外線A波(Ultraviolet-A: UV-A)を用いた体外循環光療法(Extracorporeal photopheresis: ECP)が欧米において主要な治療法と位置づけられている<sup>3)</sup>。

一方、乾癬や白斑などの炎症性または自己免疫性皮膚疾患に対して長らく行われてきた中波長紫外線(Ultraviolet B: UV-B)やソラレン併用長波長紫外線療法があるが、近年発がんリスクが少なく安全な紫外線特性を備えた短波長(Narrow band UV-B: NB-UV-B)療法に代わってきており<sup>4)</sup>、皮膚硬化性慢性GVHDに対する報告例も散見される<sup>5,6)</sup>。しかしながら表在性病変である硬化性苔癬には効果的であるが、深部組織における拘縮性変化に対して効果は乏しいことが報告されている<sup>5)</sup>。

そこで私々は関節拘縮をきたした強皮症様皮膚硬化を認める慢性GVHDに対してNB-UV-B療法を施行し、NIH効果判定基準<sup>7)</sup>を用いてその有用性を後方視的に検討した。

## II. 方法

対象は4症例(ALL 1例, AML 2例, MDS 1例)で移植ソースは非血縁3例, HLA半合致1例であった。全例ともNIH重症度分類は皮膚スコア2以上であった(スコア2(1例), スコア3(3例))。Lansky Performance Scaleは全例70%以下であった(30%: 1例, 40%: 2例, 70%: 1例)。ステロイド投与例は3例(依存性1例, 抵抗性2例)であ

り、残り1例は再発高リスク白血病であり免疫抑制剤減量目的で照射を施行した。2次治療として3例は倫理委員会承認のもとイマチニブを併用していたが、副作用や効果が不十分であった。そこで患者もしくは代諾者よりインフォームドコンセント/アセントを得たうえ、NB-UVB照射を選択した。照射器はデルマレイ-200(TOSHIBA)を使用した。初回照射量は0.2–0.3 J/cm<sup>2</sup>/回より開始し、1–2回/週の頻度で副反応をみながら照射量を漸増した。全身照射は100回を限度として、その後は局所照射を行った。治療効果判定はFred Hutchinson Cancer Research Center長期フォローアップ(Long term follow-up: LTFU)外来で使用している視覚的関節可動域スケール(Photographic Range of Motion (P-ROM))<sup>8)</sup>およびLansky Performance Scale改善度により評価した(図1)。

## III. 結果

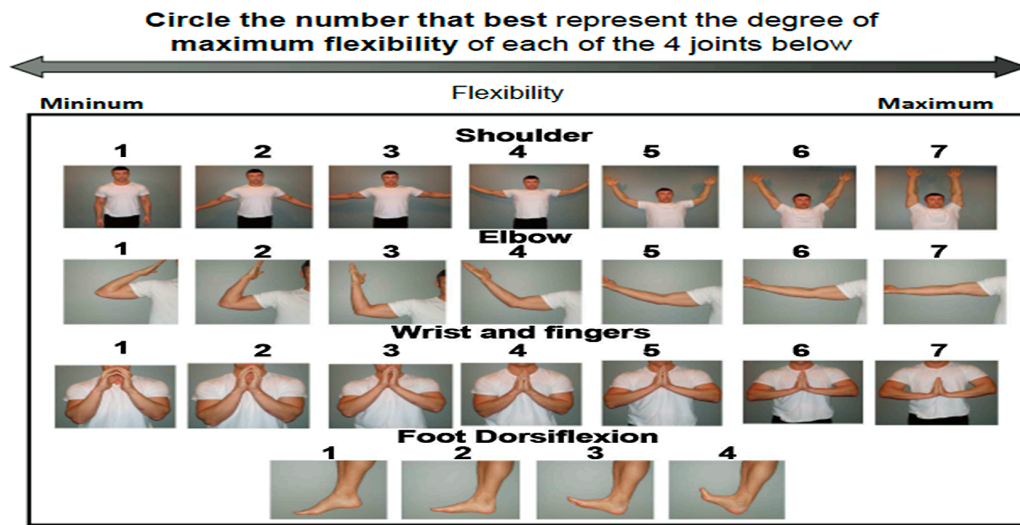
照射治療期間は中央値718日(368–1039日)で、照射回数は中央値69回(53–159回)、累積照射量は中央値75 J/cm<sup>2</sup>であった。効果が得られ始めた累積照射量は中央値8.6 J/cm<sup>2</sup>(7.6–10 J/cm<sup>2</sup>)であった。NB-UV-B治療前のP-ROMスコア中央値は16.5点(6–20点)、治療後のP-ROMスコア中央値は21.5点(8–25点)であり、P-ROMのスコア改善度(ΔP-ROM)は4.5点(2–6点)と全例において関節可動域の改善が得られた。Lansky Performance ScaleはNB-UV-B治療前の中央値は40%(30–70%)、治療後の中央値は75%(60–90%)であり、改善度(ΔLansky Performance Scale)の中央値は35%(60–90%)と全例において良好な結果が得られた(表1)。副反応としては全例において初回照射1–2週に皮膚の赤みやびりびり感などを認めるも軽微であり、その際は増量せずに経過をみることで症状は改善した。全例とも照射線量を増量することが可能であり、短期の安全性において問題はなかった。以下に症例1の詳細を提示する。

## IV. 症例提示

**【症例】** 18歳女性

**【主訴】** 四肢関節拘縮

**【既往歴】** 6歳時に治療抵抗性の血球貪食症候群を発症



### Lansky Performance Status For Children

- 100 Fully active, normal
- 90 Minor restrictions in strenuous physical activity
- 80 Active, but tired more quickly
- 70 Greater restriction of play and less time spent in play activity
- 60 Up and around, but active play minimal; keep busy being involved in quicker activities
- 50 Lying around much of the day, but gets dressed; no active playing; participates in all quiet play and activities
- 40 Mainly in bed; participates in quiet activities
- 30 Bedbound; needing assistance even for quiet play
- 20 Sleeping often; play entirely limited to very passive activities
- 10 Does not play; does not get out bed
- 0 Unresponsive

### FHCHC LTFU ガイドライン<sup>8)</sup>

図1 Photographic Range of Motion (P-ROM)

表1 結果

No.	年齢 性別	疾患	移植片	aGVHD 有無	cGVHD 出現日	照射 回数	治療 期間 (日)	効果出現 照射量 (J/cm <sup>2</sup> )	累積 照射量 (J/cm <sup>2</sup> )	ΔROM スコア	ΔLansky PS (%)
1.	18 女性	血球貪食 症候群	HLA 半合致 血縁末梢血	有	169	80	840	8.2	78.9	2 (6→8)	20 (40→60)
2.	24 女性	骨髄異形成 症候群	HLA 一致 血縁末梢血	有	194	55	596	9.0	71	4 (19→23)	20 (70→90)
3.	14 女性	急性リンパ性 白血病	HLA 一致 非血縁骨髄	有	99	159	1039	10.0	221	5 (20→25)	50 (30→80)
4.	5 男性	急性骨髄性 白血病	HLA 一致 非血縁骨髄	有	100	57	368	7.6	51	6 (14→20)	50 (40→70)

ΔROM: the degree of improvement for the range of motion, ΔLansky PS: the degree of improvement for the Lansky performance status

しHLH94プロトコルを施行した。10歳時に治療関連11q23転座型急性骨髄性白血病を発症した。CCLSG/AML9805プロトコルによる第1寛解後に前処置(TBI 12Gy/シタラビン/シクロフォスファミド)を用いて非血縁者間HLA一致骨髄移植を施行した。しかしながら13歳時に骨髄再発を認め、FLAG(G-CSF併用フルダラビン・キロサイド)療法により第2寛解後に骨髄非破壊的前処

置(フルダラビン/メルファラン/ウマATG)を用いて血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植を施行した。急性GVHD Grade 3を発症し、メチルプレドニンおよびWeekly Methotrexate(MTX)療法により症状は軽快し、ステロイドは漸減中止となった。

【現病歴】移植後9カ月頃より四肢の関節痛および関節拘縮を認め、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)および

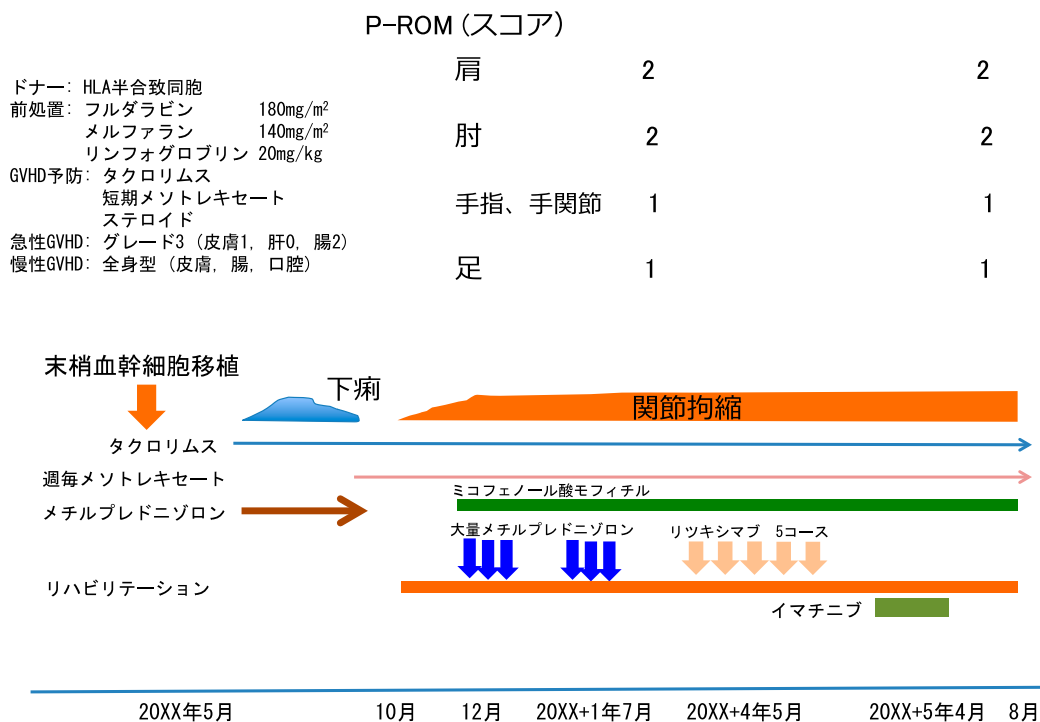


図2 2回目移植後経過

ステロイドパルス療法を施行するも症状の改善は得られなかった。関節拘縮は進行し、四肢の関節可動域制限はP-ROMによるスケールでは25点中6点と関節拘縮は高度であり(下肢においては足関節に加え、膝関節においても高度の拘縮あり)、Lansky Performance Scaleは40%であった。車いす移動を必要とし、トイレは全介助を要するほどにQOLは著しく損なわれる状態であった。倫理委員会承認のもとイマチニブを3カ月間使用するも効果は乏しく、副作用である脱毛を生じたため中止となった。そこでNB-UVBによる四肢の照射を0.2J/cm<sup>2</sup>より腹側一方向より開始し、徐々に皮膚の副反応をみながら漸増していき0.85J/cm<sup>2</sup>を照射した。週1回の頻度で照射を行い、14回目より膝、足関節拘縮の改善がみられ始めた。照射開始1年後(照射回数29回)において、つまさき立ちにて歩行可能となった。しかし上肢における関節拘縮の改善は乏しく、照射2方向にて照射量を増加するも効果は得られなかった。照射後24カ月の時点で下肢の関節可動域は車いす不要になるまで改善が得られた。上肢においてはQOLの改善を図るべく左肘関節の受動術および創外固定法による伸展を行いながらリハビリ中である。(図2, 図3)

**V. 考 察**

今回、我々は関節拘縮をともなう皮膚硬化型慢性GVHDを認めた4症例に対してNB-UV-B療法を選択し、治療効

果判定をP-ROMを用いて客観的に評価し、全例において良好な治療効果が得られた。そのうち2症例はステロイド抵抗性であり1症例はステロイド依存性であった。またそれ以外の1症例は再発高リスク急性骨髄性白血病であったため、免疫抑制剤の強化が難しくNB-UV-B療法を1次治療として選択したところ、関節可動域の増加およびPerformance Statusの改善が得られ良好なQOLを保持することが可能となり、2年無病生存中である。

欧米ではステロイド抵抗性皮膚硬化および筋膜炎に対する2次治療としてECPが主流の治療である<sup>3)</sup>。ECPは60-80%と高い奏率が報告されており<sup>9)</sup>、有害事象も軽微であるが高価な治療であり、かつ地域における施設アクセシビリティなどの課題がある。次に選択される薬剤として同種及び自己免疫性B細胞に対するリツキシマブ療法や繊維化に関与するPDGFR阻害剤であるイマチニブが用いられることが多い<sup>3)</sup>。最近、皮膚硬化症に対する2次治療として両者の前方視的無作為試験が行われ、6カ月時点における奏率はそれぞれ20-30%であった<sup>2)</sup>。

代替2次治療として皮膚硬化性慢性GVHDに対してソラレンを併用したPUVA療法やUV-A1療法などの光線療法の報告がなされているが、NB-UV-B療法を施行した報告例は少ない<sup>5,6,10)</sup>。Enkらは皮膚硬化性慢性GVHDの5症例では掻痒及び乾燥性皮膚の改善を認め、皮膚硬化における改善は得られなかったが、苔癬様皮膚には効果的であったと報告している。Enkらの照射方法は週に1-2回の頻度

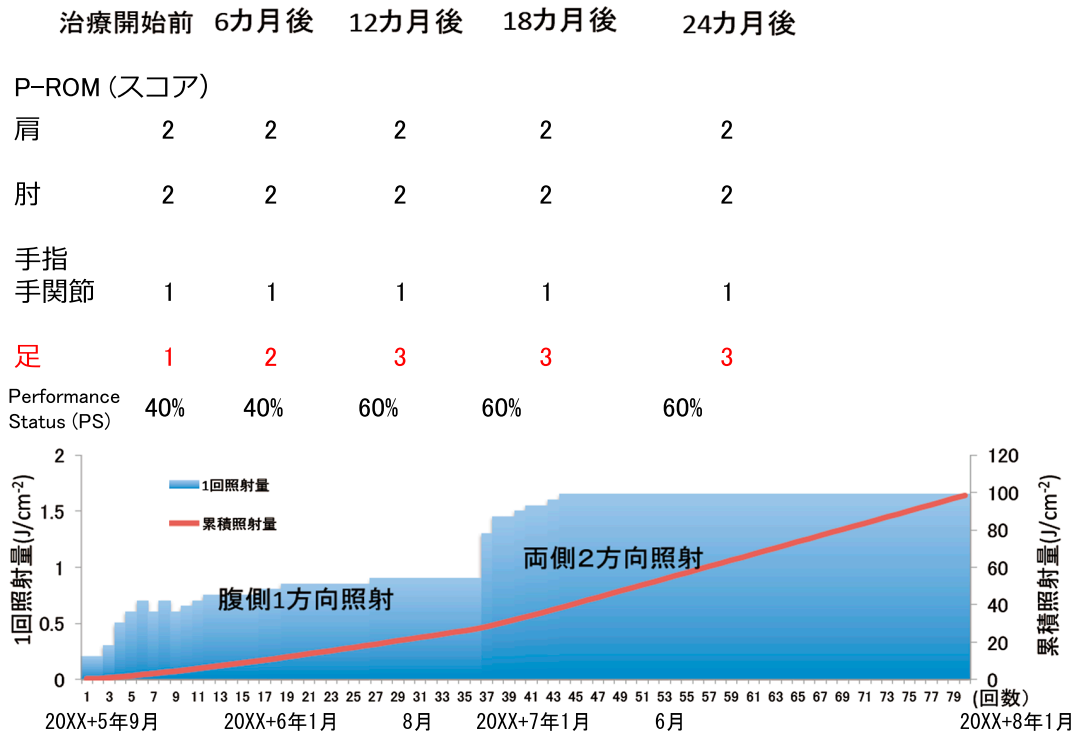


図3 NB-UVB 治療経過

で、0.02mJ/cm<sup>2</sup>より漸増し照射回数の中央値は34回(19-68回)であり、総照射量の中央値は11.5J/cm<sup>2</sup>(3-24J/cm<sup>2</sup>)と低線量であった。BrazzelliらはNIH臓器スコアリング3以上(体表面積(BSA)50%以上)であった皮膚硬化性慢性GVHDの小児10症例に対してNB-UV-B療法を行い80%の症例において完全寛解が得られたと報告している<sup>9)</sup>。照射方法は週に1-2回の頻度にて0.003-0.18J/cm<sup>2</sup>より症例に応じて開始し、照射回数の中央値は29回(13-47回)であり、総照射量の中央値は30J/cm<sup>2</sup>(1.02-70.38J/cm<sup>2</sup>)であった。Brazzelliらの報告例は皮膚硬化および苔癬様変化病変がBSA50%以上の症例を対象としており、関節拘縮における記載はないため詳細は不明である<sup>9)</sup>。Enkらの報告例と比較してBrazzelliらの80%以上において完全寛解が得られたという良好な治療効果は総照射量の中央値が30J/cm<sup>2</sup>であったことより、ある一定の総照射量が必要であると考えられる<sup>9)</sup>。我々の経験した症例は関節拘縮をきたすほど病変は深部皮膚組織まで進行しており、十分な治療効果を得るためには使用した総照射量の中央値75J/cm<sup>2</sup>であったが、症例1に関しては照射1年後(累積照射量30J/cm<sup>2</sup>)より関節可動域の改善は乏しかったことより実際に効果を得るために必要な照射線量は少なかった可能性がある。

短波長紫外線(NB-UVB)は中波長紫外線(Broad band-UVB)および長波長紫外線(UVA)よりも表皮および真皮におけるT細胞のアポトーシスを効果的に起こしやすいこ

とがいわれており<sup>11)</sup>、また局所だけでなく全身性に制御性T細胞を増加させることによる免疫修飾作用が報告されている<sup>12)</sup>。

本症例は全例においてNB-UVB療法の効果を認め、症例3以外は治療終了後もリハビリを併用しながら効果が持続していることが注目に値する。Brazzelliらの報告でも拘縮病変の有無は不明だが、強皮症状および苔癬病変が治療終了2年後においてフォローが可能であった7症例中5症例において寛解が維持されている。これらはNB-UV-B療法により誘導された制御性T細胞の増加によって、治療終了後も効果の維持に寄与した可能性が考えられる。

症例1の上肢に関してはNB-UV-B療法による効果は全く得られなかったため、QOLを改善するために左肘関節授動術および創外固定による受動的関節進展術を施行した。術中所見では関節包の線維化や腱の癒着が高度であった。このような関節包まで線維化が進行する症例に対しては、NB-UV-B療法の効果は期待できず、治療の限界であったと思われる。本症例はMRIによる治療前評価は施行していないが、画像検査による関節や腱までの深部病変の進行度を評価することは治療効果の予後因子として重要な指標となりうる。

従来の皮膚慢性GVHDの重症度評価はNIH全般的重症度による臓器別スコアリング方式を用い、関節拘縮をとともなう皮膚硬化病変については不可動皮膚病変の体表面積を評価する<sup>7)</sup>。しかしながらこの方法では関節可動域を客観

的に評価できておらず、また正確な評価のためには整形外科による各関節可動域を測定する必要があり一般診療においては複雑である。そこでフレッドハッチソン長期フォローアップ外来で使用されているP-ROMを用いることで視覚的かつ簡便に評価することが可能となり<sup>8)</sup>、本症例のNB-UV-Bによる治療効果判定を有効に活用することができた。P-ROMの有用性は慢性GVHDの治療効果判定における2014年NIHコンセンサスにおいて採用されており、NIH joint/fascia scaleとの併用により正確な治療評価が可能であることが示されている<sup>13)</sup>。

NB-UV-BはDNA障害を起こしにくい紫外線作用波長をもつものであり、短期的な副反応として紅斑やぴりぴり感などを生じるが、少量より漸増することにより治療を中断するなどの副作用は生じなかった。慢性期における紫外線照射にともなう皮膚癌の発症リスクにおいても、HearnらはNB-UV-Bを照射した3867例を22年間におよぶ長期的な観察を行い、40例に皮膚癌の発症を認めたが、その症例を解析するとUVAを併用した例において関連があり、NB-UV-Bとの関連は認めなかったと報告している<sup>14)</sup>。しかしながら本邦より成人を対象とした慢性GVHD患者の観察研究では高い皮膚癌のリスクが示されている<sup>15)</sup>ことより、慢性GVHD患者に対するNB-UV-Bによる影響は十分な観察がなく不明である。そこで当施設では全身照射は100回を限度として、症状の強い部位に対してはターゲット型光線療法を用いることで晩期の副作用の軽減化に努めている。今後も長期的な注意深い経過観察を要する。

皮膚硬化性慢性GVHDの移植後2-3年における累積発症頻度は10-20%と少なくなく、本症例のような皮膚硬化による関節拘縮はQOLを著しく損なうものであり、ステロイド抵抗性および依存性における有効な2次治療の開発は喫緊の課題である。本邦においてECPを導入するための治験が行われているが、高コストおよび施設アクセシビリティの課題がある。そこでNB-UV-Bは2次治療として有効な代替選択肢になりうるものと考えられる。

本論文の主旨は第57回日本小児血液・がん学会学術集会(2015年11月山梨)にて発表した。

論文発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 121: 5098-5103, 2013.
- Arai S, Pidala J, Pusic I, et al: A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res* 22: 319-327, 2016.
- Rodgers CJ, Burge S, Scarisbrick J, et al: More than skin deep? Emerging therapies for chronic cutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant* 48: 323-337, 2013.
- Berneburg M, Röcken M, Benedix F: Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 85: 98-108, 2005.
- Enk CD, Elad S, Vexler A, et al: Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant* 22: 1179-1183, 1998.
- Brazzelli V, Grasso V, Muzio F, et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol* 162: 404-409, 2010.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al: Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 252-266, 2006.
- Carpenter PA: How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood* 118: 2679-2687, 2011.
- Wolff D, Schleunig M, von Harsdorf S, et al: Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic-graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1-17, 2011.
- Sorenson E, McAndrew R, Patel V, et al: Narrowband UV-B Phototherapy for Steroid-Refractory Sclerotic Chronic Cutaneous Graft-vs-Host Disease. *JAMA Dermatol* 151: 635-637, 2015.
- Osório F, Magina S: Phototherapy and photopheresis: old and new indications. *Expert Rev Dermatol* 6: 613-623, 2011.
- Iyama S, Murase K, Sato J, et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy ameliorates acute graft-versus-host disease by a mechanism involving in vivo expansion of CD4+CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Int J Hematol* 99: 471-476, 2014.
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al: Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 984-999, 2015.
- Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 159: 931-935, 2008.
- Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 25: 435-441, 2014.