



# Successful Treatment with Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yakushijin, Kimikazu

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-03-25

(Date of Publication)

2012-08-07

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3583

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003583>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 0 4 】

氏 名・（本 籍） 薬師神 公和 （ 兵庫県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博い第1726号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成18年3月25日

【 学位論文題目 】

Successful Treatment with Defibrotide for Sinusoidal Obstruction  
Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.  
（造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイド  
の有用性）

審 査 委 員

主 査 教 授 具 英成  
教 授 熊谷 俊一  
教 授 久野 高義

## 【緒言】

類洞閉塞症候群(SOS)とは放射線照射や化学療法による肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化がおこり、このため血栓性静脈閉塞を来すと考えられている致死的な移植後合併症の一つである(かつては肝中心静脈閉塞症(VOD)と呼ばれていた)。

SOSの発症時期は移植後早期であるため、血液学的な回復が不十分な時期であると同時に血小板輸血不応性であることから、多くの場合は経皮的肝生検が困難であり、黄疸、肝腫大、腹水、体重増加などの臨床診断基準により診断される。発症頻度は5.3%から54%と報告され、治療法としてはプロスタグランジンE1、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)、組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)、ヘパリンなどの投与が試みられているが、未だ適切な治療法は確立されていない。

デフィブロタイド(DF)は、抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用と血栓溶解作用を併せ持つ単鎖デオキシリボ核酸であり、血管内皮に特異的に結合するため、全身性の抗凝固作用がほとんどなく、欧米においてDFはより安全に治療効果が期待できる治療薬として少数ながら報告があるが、本邦においては未だ認可されていない。本研究はSOSを発症した4例に対してDFを投与した本邦初の報告である。

## 【方法】

2003年5月から2005年8月までの間、神戸大学医学部附属病院にて造血幹細胞移植後、SOSに対してDFを投与した症例を対象とした。移植後20日以内に、①黄疸(総ビリルビン2mg/dl以上)、②肝腫大と右上腹部痛、③腹水などによる2%以上の原因不明の体重増加のうち2項目以上該当した場合にSOSと診断した。DFは、患者ならびに家族に対して文書によるインフォームドコンセントを取得し、厚生労働大臣の承認を得て緊急輸入した。DFは1日投与量10〜40mg/kgを4分割し、生食100mlに溶解して点滴静注し、投与期間中は定期的に体重および血液検査にて肝腎機能、凝固能等を評価した。DFの反応性については、「完全寛解」を「総ビリルビンが2.0mg/dl以下に低下し、他の臓器障害が完全に消失したもの」と定義し、DFは最低14日間投与して完全寛解が得られれば漸減中止とした。

## 【結果】

### 症例1

58歳男性。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(StageⅣ)、第2寛解期に自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法を施行。移植後7日目で総ビリルビン2.8mg/dlと7%の体重増加を認めたためSOSと診断し、ダルテパリン5000単位/日、ウルソデオキシコール酸(UDCA)600mg/日を開始し、ATⅢの低下を認めたため、1500単位/日を補充した。10日目に好中球および血小板の生着を認めたが、同日より胸腹水、腎障害が出現し、インフォームドコンセントを取得した後にtPA40万単位/日を6日間投与したが、効果は得られず、20日目には酸素吸入療法が必要となり、22日目に総ビリルビンは

22.3mg/dlにまで上昇した。3日間ビリルビン吸着を施行したが、多臓器不全はさらに増悪した。25日目よりDF600mg/日の投与を開始したところ、30日目に総ビリルビンは26.7mg/dlまで上昇したが、以降は徐々に低下して全身状態も改善傾向を認めたが、34日目以降、総ビリルビンは低下せず、DFを増量するも35日目にはサイトメガロウイルス(CMV)肺炎を合併し、41日目に死亡。剖検上、SOSとCMV肺炎が死因であった。

### 症例2

33歳女性。急性骨髄性白血病(M4)、非寛解期に全身放射線照射(TBI)およびシクロホスファミド大量療法(CY)にて前処置を行い、HLA1座不一致臍帯血移植を施行。移植片対宿主病(GVHD)予防としてシクロスポリン(CyA)及び短期メトトレキサート(MTX)を投与した。移植後14日目より下腿の浮腫、総ビリルビンの上昇、右上腹部痛を認め、SOSが疑われたためダルテパリン3500単位/日、UDCA600mgを開始し、ATⅢの低下を認めたため、1500単位/日を補充した。16日目に総ビリルビンは2.4mg/dlに達し、3.4%の体重増加を認めたため、SOSと診断。DFを480mg/日より投与開始したが、反応性が悪く1200mg/日まで増量したところ、32日目にはDFによる完全寛解が得られた。

### 症例3

51歳男性。急性骨髄性白血病(M3)、血液学的第2寛解期にTBI-CYにて前処置を行い、HLA2座不一致臍帯血移植を施行するも生着不全となり、フルダラビン(Flu)及びブスルファン(Bu)による前処置にて、39日目にHLA2座不一致臍帯血移植を施行。GVHD予防としてCyAおよびミコフェノール酸モフェチル(MMF)を選択した。2回目の臍帯血移植後10日目に高熱、紅斑、下痢などが出現し、いわゆる“Pre-engraftment reaction”を考慮し、グルココルチコイドを投与したが、全身状態は悪化して酸素吸入療法を必要とした。19日目に総ビリルビンは3.0mg/dlにまで上昇し、軽度の肝腫大、腎不全、全身浮腫、せん妄を認めた。好中球生着は32日目に確認されたが、全身状態は改善しなかった。肝GVHDも完全に否定することができなかったため、グルココルチコイドは続行とし、UDCA600mg投与を開始した。33日目には総ビリルビン8.2mg/dlおよび肝腫大のため、SOSの診断基準を満たし、DF800mg/日より開始としたが、反応不良であり1200mg/日まで増量した。42日目に総ビリルビンは7.2mg/dlまで低下するも59日目に死亡。剖検上、肝臓はGVHDであり、SOSの所見は消失していた。

### 症例4

45歳男性。慢性骨髄性白血病(移行期)と診断。イマチニブ400mg投与開始2ヶ月後に急性転化を来し、ビンクリスチンとプレドニゾロンによる化学療法を開始し、骨髄に対しては効果が得られたものの、中枢神経に再発したため、全脳放射線照射及び抗ガン剤の髄腔内投与を行い、TBI-CYにてHLA一致非血縁者間同種骨髄移植を施行。GVHD予防としてタクロリムス

及びMMFを投与した。8日目より右上腹部痛を自覚し、6.8%の体重増加と腎不全を認めたため、SOSと診断してUDCA 600mgとDF1200mg/日を開始したところ、13日目には肝腎機能の改善傾向を認めた。好中球の生着は18日目に認め、22日目にはDFによるSOSの完全寛解が得られた。

患者は34～59歳（中間値54歳）であり、自家移植を行った症例1以外は同種移植（2例は臍帯血移植）を行った。同種移植はTBI-CYを前処置としたが、症例3はTBI-CYによる移植後の生着不全のためFlu-Buにて再移植を施行し、GVHD予防は様々であった。SOSの発症は7～19日目（中間値12日目）であり、発症時の総ビリルビンは1.3～3.0mg/dl（中間値2.6mg/dl）であった。いずれも腎不全を認め、呼吸不全を合併した2症例はいずれも致命的であった。DFの投与量は様々であったが、減量を必要とする重篤な有害事象は認めなかった。

症例1はSOSにて死亡されたが、完全寛解は2例に認め、症例3では肝GVHDにて死亡されたが、SOSの所見は消失していた。即ち4例中3例にDFが有効であった。

#### 【考察】

DFの欧米での報告では3分の1以上の症例に寛解が得られ、多臓器不全を来した症例についても重篤な有害事象を認めることなく効果が期待できる。嘔気・一過性の血圧低下・発熱などがDFの有害事象として報告されているが、本研究では認めず、2症例において劇的な効果が得られた。tPAは29%に有効であったとする報告があるが、致命的な出血の危険性がある。尚、症例1におけるtPAの効果は皆無であり、DF投与により初めて一定の効果が得られた。

SOSの発症危険因子として、同種移植、前処置前のASTの上昇、大量化学療法、腹部放射線照射などが挙げられる。症例4においてはASTの軽度上昇(35IU/l)を認めた。また、症例3ではいわゆる骨髓非破壊的前処置後に発症したが、生着不全によるための再移植であり、初回の骨髓破壊的前処置の影響が残存していたと考えられる。症例4ではチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが移植前に投与されていたが、イマチニブは血管内皮増殖因子(VEGF)の産生を抑制し、血管内皮機能に影響を及ぼす。SOSを含む移植関連毒性におけるイマチニブの影響はないと報告されているが、小規模の検討であり、症例4における移植前のイマチニブ投与とSOS発症の因果関係については大変興味深い。またDFは治療薬としてのみならず、発症危険因子により予防薬としても投与されるべきであると考ええる。

SOSは臨床診断されるが、その診断基準は決して特異的なものではなく、感染症（敗血症）、ウイルス肝炎、肝GVHDなどを鑑別する必要がある。PAI-I(plasminogen activator inhibitor-I)やprocollagen III peptideなどがSOSのバイオマーカーとして注目されている。本研究において、PAI-Iは症例1にて246ng/ml、症例2にて55ng/mlと上昇を認めたが、移植後の敗血症性ショックにおいても同様にPAI-Iの上昇を認めることから、SOSに特異的

なバイオマーカーの同定は急務である。

現時点で、DFはSOSの治療薬として唯一期待される薬剤であるにもかかわらず、日本では未だ認可されていない。本研究ではSOSに対して4例中3例に有効であった。本邦においても早急に第2相臨床試験を開始するべきである。

## 背景

類洞閉塞症候群(SOS)は、以前は肝中心静脈閉塞症(VOD)と呼ばれ、放射線照射や化学療法による肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化が起こり血栓性静脈閉塞を来す病態として知られていた。近年、SOSは骨髄移植後の致死合併症の一つとしても知られている。発症頻度は5.3%から54%と報告され、治療法としてはプロスタグランディン E1、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)、組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)、ヘパリンなどの投与が試みられているが、未だ適切な治療法は確立されていない。デフィブロタイド(DF)は、抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用と血栓溶解作用を併せ持つ単鎖デオキシリボ核酸であり、血管内皮に特異的に結合するため、全身性の抗凝固作用がほとんどなく、欧米において DF はより安全に治療効果が期待できる治療薬として少数ながら報告があるが、本邦においては未だ認可されていない。本研究はSOSを発症した4例に対してDFを投与した本邦初の報告である。

## 方法

2003年5月から2005年8月までの間、神戸大学医学部附属病院にて造血幹細胞移植後、SOSに対してDFを投与した症例を対象とした。移植後20日以内に、①黄疸（総ビリルビン 2mg/dl 以上）、②肝腫大と右上腹部痛、③腹水などによる2%以上の原因不明の体重増加のうち2項目以上該当した場合にSOSと診断した。DFは、患者ならびに家族に対して文書によるインフォームドコンセントを取得し、厚生労働大臣の承認を得て緊急輸入した。DFは1日投与量10～40mg/kgを4分割し、生食100mlに溶解して点滴静注し、投与期間中は定期的に体重および血液検査にて肝腎機能、凝固能等を評価した。DFの反応性については、「完全寛解」を「総ビリルビンが2.0mg/dl以下に低下し、他の臓器障害が完全に消失したもの」と定義し、DFは最低14日間投与して完全寛解が得られれば漸減中止とした。

## 結果

## 症例1

58歳男性。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(StageⅣ)、第2寛解期に自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法を施行。移植後7日目で総ビリルビン2.8mg/dlと7%の体重増加を認めたためSOSと診断し、ダルテパリン5000単位/日、ウルソデオキシコール酸(UDCA)600mg/日を開始し、ATⅢの低下を認めたため、1500単位/日を補充した。10日目に好中球および血小板の生着を認めたが、同日より胸腹水、腎障害が出現し、インフォームドコンセントを取得した後にtPA40万単位/日を6日間投与したが、効果は得られず、20日目には酸素吸入療法が必要となり、22日目に総ビリルビンは22.3mg/dlにまで上昇した。3日間ビリルビン吸着を施行したが、多臓器不全はさらに増悪した。25日目よりDF600mg/日の投与を開始したところ、30日目に総ビリルビンは26.7mg/dlまで上昇したが、以降は徐々に低下して全身状態も改善傾向を認めたが、34日

## 論文審査の結果の要旨

|                                  |                                                                                                                                                              |     |        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|
| 受付番号                             | 甲 第1728号                                                                                                                                                     | 氏 名 | 薬師神 公和 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | Successful Treatment with Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.<br>造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイドの有用性 |     |        |
| 審査委員<br>Examiner                 | 主 査 具 英成<br>Chief Examiner<br>副 査 熊谷 俊一<br>Vice-examiner<br>副 査 久野高義<br>Vice-examiner                                                                        |     |        |
| 審査終了日                            | 平成18年 2月24日                                                                                                                                                  |     |        |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

目以降、総ビリルビンは低下せず、DFを増量するも35日目にはサイトメガロウイルス(CMV)肺炎を合併し、41日目に死亡。剖検上、SOSとCMV肺炎が死因であった。

#### 症例2

33歳女性。急性骨髄性白血病(M4)、非寛解期に全身放射線照射(TBI)およびシクロホスファミド大量療法(CY)にて前処置を行い、HLA1座不一致臍帯血移植を施行。移植後14日目より下腿の浮腫、総ビリルビンの上昇、右上腹部痛を認め、SOSが疑われたためダルテパリン3500単位/日、UDCA600mgを開始したが、16日目に総ビリルビンは2.4mg/dlに達し、3.4%の体重増加を認めたため、SOSと診断。DFを480mg/日より投与開始したが、反応性が悪く1200mg/日まで増量したところ、32日目にはDFによる完全寛解が得られた。

#### 症例3

51歳男性。急性骨髄性白血病(M3)、2回目の臍帯血移植後10日目に高熱、紅斑、下痢などが出現し、いわゆる“Pre-engraftment reaction”を考慮し、グルココルチコイドを投与したが、全身状態は悪化した。19日目に総ビリルビンは3.0mg/dlにまで上昇し、軽度の肝腫大、腎不全、全身浮腫、せん妄を認めた。33日目には総ビリルビン8.2mg/dlおよび肝腫大のため、SOSの診断基準を満たし、DF800mg/日より開始としたが、反応不良であり1200mg/日まで増量した。42日目に総ビリルビンは7.2mg/dlまで低下するも59日目に死亡。剖検上、肝臓はGVHDであり、SOSの所見は消失していた。

#### 症例4

45歳男性。慢性骨髄性白血病(移行期)と診断。イマチニブ400mg投与開始2ヶ月後に急性転化を来し、ビンクリスチンとブレドニゾロンによる化学療法を開始したが、中枢神経に再発したため、全脳放射線照射及び抗ガン剤の髄腔内投与を行い、同種骨髄移植を施行した。8日目より右上腹部痛、6.8%の体重増加と腎不全を認めたため、SOSと診断してUDCA600mgとDF1200mg/日を開始したところ、13日目に肝腎機能の改善傾向を認め、22日目にはDFによるSOSの完全寛解が得られた。

#### まとめ

DFの欧米での報告では3分の1以上の症例に寛解が得られ、多臓器不全を来した症例についても重篤な有害事象を認めることなく効果が期待できるとされている。副作用として嘔気・一過性の血圧低下・発熱などがDFの有害事象として報告されているが、本研究では認めず、2症例において劇的な効果が得られた。現時点で、DFはSOSの治療薬として唯一期待される薬剤であるにもかかわらず、日本では未だ認可されていない。本研究ではSOSに対して4例中3例に有効であったことより、本邦においても早急な第2相臨床試験を開始するべきであると提言した。以上より本論文は重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。