造血幹細胞移植後消化管合併症の病理

伊藤雅文

名古屋第一赤十字病院病理部

造血細胞移植は、前処置の軽減化、有効な免疫抑制療法などにより、良好な移植成績が得られ、移植機会が拡大している。しかし一定の程度、GVHDなどの合併症発生は避けることができない。消化管病変は比較的頻度が高く、しばしば重症化し生命予後に影響を与える。合併症の発症には移植免疫にかかわるさまざまな病態が関与し、その確定診断には病理組織学的実証が重要である。本稿では、移植後の腸管合併症について、移植免疫に伴うアロ免疫反応としての消化管GVHD病変と、我々のグループが明らかにしてきた移植後微小血管障害による虚血性腸管病変(intestinal type transplantation associated microangiopathy: i-TAM)について、それぞれの病理組織学的所見と形態的観点からみた発生メカニズムについて概説する。(日本造血細胞移植学会誌 2(2): 37-48, 2013.)

はじめに

骨髄移植は、生着に必要な移植前処置、ドナー由来の免疫機能による移植片対宿主反応(病)(graft versus host reaction (disease): GVHR (D)), 種々の感染症を克服することにより、有効かつ標準的な治療手段として確立されてきた。その後、移植ソース、ドナー選択の多様化、前処置の軽減化、有効な免疫抑制療法などの移植技術革新により、良好な移植成績が得られ、造血細胞移植の急速な普及、移植機会が拡大している¹。

GVHDの用語は、マウスを用いた放射線照射後移植実験系で、皮疹・黄疸・下痢を特徴とするso-called secondary diseaseと呼ばれた病変に対してGVHRとして使われた²。その後、このGVHRはヒト移植系でも同様な病変を呈することからGVHDの用語が定着した³。カルシニューリン阻害剤などの有効な免疫抑制剤の登場により比較的コントロールされてきたとはいえ、SCT合併症として最も重要な病態である¹。この病態は、マウスを用いた実験系で移植片に由来するTリンパ球が、宿主の特定の細胞を標的として認識し、その細胞傷害により生じる病態と類似する現象と考えられた。その後、移植片生着に伴うさまざまな免疫現象が広く関与することが明らかとなり、サイトカイン、樹状細胞、マクロファージなどが広く関与する広義のアロ免疫反応としてのGVHDの考え方が定着している⁴。今日ではGVHDは、宿主に対する移植免疫反応による臨床的症候群としてまとめられる。

さまざまな移植免疫にかかわる病態が関与し、その診断には病理組織学的実証が重要である。GVHDに関しては病理学的にも多くの総説がまとめられているが⁵⁻⁸、本稿では、移植後の腸管合併症について、GVHDと移植後微小血管障害による虚血性腸管病変(intestinal type transplantation associated microangiopathy, i-TAM)にしばって、病理組織学的側面から鑑別診断を中心に概説する。

GVHDの病理

GVHDの病態生理

Ferraraら⁹は、急性GVHD発症には3段階のステップがあると考えている。第1段階は前処置であり、骨髄破壊の前処置は宿主組織に傷害を与え、TNF- α やIL-1, IL-6などの炎症性サイトカイン産生がトリガーとなりMHC class II分子の発現など活性化状態を呈する^{4,9,10}。病原体由来の外因性と宿主由来の内因性の要素があると考えられる。第2段階は、宿主アロ抗原を認識したドナー由来のTリンパ球の活性化である。マウスモデルで宿主antigen presenting cell (APC)によるアロ抗原提示の重要性が示されたが¹¹、Teshimaら¹²は血液細胞によるアロ抗原提示によりドナーT細胞が活性化されれば、組織のアロ抗原は必須ではないことを示し、サイトカインストームの状態がGVHDを引き起こすことを示した。第3段階は、Tリンパ球、NK細胞、単球、顆粒球など種々の炎症細胞による組織傷害である。TNF- α はFasと協調して標的細胞のアポ

Submitted March 23, 2013; accepted April 10, 2013.

Key words: Gut GVHD, Gastrointestinal pathology, microangiopathy, i-TAM

Correspondence: Masafumi Ito, Department of Pathology, Japanese Red Cross, Nagoya, Dai-ichi Hospital, 3-35 Michishita-cho, Nakamura-ku, Nagoya, 453-8511, Japan. E-mail: itom@nagoya-1st.jrc.or.jp dx.doi.org/10.7889/hct.2.37 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

トーシスや壊死を直接引き起こすが, さまざまな炎症細胞とサイトカイン活性化による組織傷害が臨床的なGVHDを発現する^{9,13}。腸管病変では, 細菌由来のlipopolysaccharide (LPS) や, 全身的なサイトカインストームが病変を加速させる¹⁴。

GVHDの診断は臨床病態に基づいた診断基準で行われるが, 感染症などの除外診断が重要である。上部消化管症状は組織像との関連が低く, 症状だけでは確定できず組織所見がより重要となる¹⁵。内視鏡所見は, 浮腫や発赤が見られ, びらんや潰瘍形成は比較的まれであるが, 内視鏡診断は困難であり, 生検組織の病理診断が重要である (Figure

1)^{12,16,17}。

病理組織像

消化管GVHD病変は, 腺窩上皮細胞のアポトーシスが重要な所見である (Figure 2)。この所見は, 初期にはcrypt cell degenerationと記載されたが, 電顕的な観察などによりアポトーシスと考えられる。消化管では, GVHD以外にも様々な原因により, 再生腺管ではしばしばアポトーシスが観察される。またMycophenolate mofetil (MMF) 投与による腺窩上皮細胞にアポトーシスを伴う大腸炎の報告¹⁸など, 鑑別すべき病態はさまざまである^{15,19}。移植後

Figure 1 1-1. Endoscopic findings of the stomach. Irregular hemorrhagic lesions are observed in the atrophic gastric mucosa.
1-2. Pathologic findings revealed CMV gastritis with typical inclusion cells.

Figure 2 Histology of gut GVHD. Some apoptosis was distributed in the glands (white arrow) and the number of intraepithelial lymphocytes, with pale abundant cytoplasm, was increased (black arrow).

Figure 3 Histology of gut GVHD. Exploding crypt cells with enlarged vacuolar structures containing large amounts of apoptotic bodies and nuclear debris are arranged in the crypt.

はGVHD以外にも感染症などで高度な再生所見が観察され、それら症例でもアポトーシスが観察される。GVHD病変ではより明瞭なアポトーシスが見られ、細胞質内空泡に核破砕物が充満する“exploding crypt cell” (Figure 3) は特徴的とされる²⁰。免疫染色での検討では、CD8+の細胞傷害活性を持つTリンパ球浸潤により弧在性アポトーシスが生じる (Figure 4)²¹。すなわち lymphocytic apoptotic enteropathy が基本病態である。

皮膚と同様に、組織学的な重症度分類がされている。軽症例ではアポトーシスのみが観察されるが、粘膜固有層の細胞浸潤は一般的に軽微で、好中球や好酸球浸潤を伴うことは少ない。重症例では、固有腺管の嚢胞状拡張 (cystic dilatation) や陰窩膿瘍 (crypt abscess) 形成、粘膜表層上皮細胞の変性などが見られる。しばしば固有腺管脱落の強い例では、神経内分泌細胞の集塊のみが残存するが (Figure 5)、この所見は増殖細胞が脱落し、分化した非増殖細胞だ

Figure 4 Histology of gut GVHD. Apoptosis in the crypt is associated with CD8-positive T-lymphocyte infiltration.

Figure 5 Neuroendocrine cells nests, positive for Chromogranin A immunostaining, only remain in the denuded mucosa.

けが残存した所見と考えられる²²。

組織学的重症度分類

GVHDの組織学的重症度分類は、発症後の生検時期、免疫抑制の程度、治療、生検採取部位の適切さなど様々な要因を背景に持つため、必ずしも広く受け入れられているわけではない¹⁴。アポトーシスと炎症の程度により分類され、cryptitisと固有腺管脱落の程度により4段階の重症度が設定されている²³。

組織学的重症度は、内視鏡所見や臨床所見との相関は明

らかではないが、腺管脱落 (crypt loss) の程度は下痢量と相関し、ステロイド不応性とより高い相関を示す²⁴。Lernerらにより提示された重症度分類が用いられるのが一般的である (Figure 6, Table 1)。

上部消化管GVHD病変の病理

下痢を中心とする臨床的病態で消化管GVHDが定義されており、悪心、嘔吐、食思不振などの上部消化管の臨床症状は多いが、その他鑑別すべき疾患が多く、組織学的な評価が必要である¹⁵。胃粘膜におけるGVHDも大腸の組織

Figure 6 Histological grading of gut GVHD.

6-1. GVHD, grade 1. Glandular structure is well maintained and very little apoptosis is seen in stomach biopsy material.

6-2. GVHD, grade 2. Apoptosis is clearly observed in crypts. Crypts have well maintained structure in the colon biopsy material.

6-3. GVHD, grade 3. A lot of apoptosis is seen in all crypts with a high level of lymphocyte infiltration. Some crypts are degenerated and are not seen in the colon biopsy material.

6-4. GVHD, grade 4. Affected mucosa is totally denudated with scarcely infiltrated lymphocytes and almost no evidence of apoptosis. Microangiopathy is seen in stromal lesions.

Table 1 Histologic grading of acute gut GVHD

Grade	Histology
1	Mild necrosis of individual crypts
2	Crypt abscesses and crypt cell flattening
3	Dropout of many crypts
4	Flat mucosa

所見と基本的に同様であるが、主として腺頸部に見られるアポトーシスは、下部腸管に比較してより少なく、不明瞭である。プロトンポンプ阻害剤の使用により、体部腺管の拡張や、前庭部粘膜のアポトーシスは増加することが知ら

れており²⁵、直腸などの下部腸管生検に比べ胃生検でのGVHD診断には限界がある¹⁷。一方、上部消化管は下部消化管に比べGVHDの所見をより提示しやすいとする報告も多い^{8,26-28}。

内視鏡所見だけの早期診断の可能性が示されているが¹⁶、組織診断による確定は必要である。一方、盲検組織診断によるレビューでは、胃生検でのGVHD診断は、アポトーシスや腺管傷害などの組織所見は一致率が高いが、cytomegalovirus (CMV) 感染との鑑別が難しく、GVHDの診断一致率は低い傾向を示した。組織所見では腺房内の顆粒状debris出現は特異度が高く、感度は低いことが明らかにされた⁸。

腸管型移植関連微小血管障害 (intestinal type, transplantation associated microangiopathy : i-TAM) の病理

i-TAMの歴史

造血幹細胞移植後微小血管障害 (Transplantation associated microangiopathy, TAM) は、従来知られてきた骨髄移植後の合併症である溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA), microangiopathy, シクロスポリン脳症などの微小血管障害を包括する概念として, Pettittら²⁹により造血幹細胞移植後血栓性微小血管障害 (Thrombotic microangiopathy, TMA) として提唱された。臨床病理学的に, fulminant type と neurotoxicity type は, 早期発症で, 予後不良であることが明らかにされた³⁰。

当初はTTPとの関連で血栓性病変を基盤とする考え方であったが, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は, 病変の基本は移植関連微小血管障害であることからtransplantation associated microangiopathy (TAM) の用語を用いている³¹。本疾患は微小血管障害が基本病態であり, 内皮傷害に続発して血小板血栓形成が生じるのであり, すべての症例に血栓が観察されるのではないため, TAMがより妥当な表現といえる。

日本では, 平林らが早くからこの病態に着目し, 特に腸管病変に特徴を持ち, 急性GVHDとの鑑別の重要性を指摘してきた^{32,33}。

TAMは, 血管傷害であり中枢神経障害, 腎障害, 虚血性腸炎などの虚血性臓器障害による臨床症状を呈する。発熱, 黄疸, 中枢神経症状, 下痢, 下血などが主要症状であり, 臨床的には急性GVHDとの鑑別が問題となるが, 強い腹痛や下血が通常のGVHDと異なる。TTPと同様に, 破碎赤血球の増加, LDH高値の持続, 血小板輸血に反応しない進行性血小板減少が見られるが, 血管内皮細胞傷害を示す特異的検査所見の異常は明らかではない場合が多い。TAMの診断基準には, 主要な臨床症状と, 破碎赤血球, LDHなどが取り入れられているが, 必ずしも病勢を反映しない。病理学的に定義された病変であるが, 腸管以外での生検は困難であり, 確定診断が難しい。

移植前処置の化学療法, 放射線照射, 移植後の免疫抑制剤の副作用, 血管親和性の高いCMVなどの感染症, GVHDの関与など, さまざまな複合要因より発生すると考えられる。明らかなウイルス感染が見られる場合もTAMに含めるかは見解の一致を見ない。また, 血管内皮細胞に対するGVHDとする考え方が示されている^{34,35}。カ

ルシニューリン阻害剤による高血圧や一過性の脳浮腫, 可逆性の白質脳症を呈するシクロスポリン脳症やタクロリムス脳症を, TAMの1病型ととらえるかなど, さまざまな意見がある^{36,37}。

Nishidaら³⁸は, 臨床的重症度の高い腸管病変にTMAが多く, GVHDとは異なる病態であることを示した。Inamotoら³⁹は, さらに踏み込んで全身的なTAMの病態の部分症としての腸管病変ではなく, 腸管に微小血管障害, 付随する循環障害による病態としてi-TAMの概念を提唱し, 治療的な意義からGVHDとの違いを示した。この病態は, ステロイド不応性腸管GVHDの臨床像を呈し, 組織像は最重症のGVHDとして提示される病変と類似する変化である。GVHDでもcrypt lossの強い症例は, ステロイド不応性との相関が指摘されており²⁴, 同一の病変をGVHDと考えるか, i-TAMと考えるかの違いでもある。報告はいずれも日本からであり⁴⁰, この病変が国際的に認知されているとは言い難いのが現状である。

i-TAMの病理組織像

この疾患は微小血管障害に基づく虚血性臓器障害の概念で, 病理学的に整理されるべき疾患概念である。病理所見は, 微小血管障害と二次性の循環障害による病変とに分けられる。

微小血管障害の病理像¹⁹

毛細血管, 細動脈, 小動脈などの微小血管に, 内皮細胞障害と, 血管壁の変性を見る (Figure 7)³²。内皮細胞傷害に伴う血小板血栓が見られることがあるが (Figure 8), 頻度は必ずしも高くない。内皮細胞傷害は, 内皮細胞の腫大, 核の濃染化, 異型核の出現, 内皮細胞の消失などがさまざまな程度で見られる。血管壁の硝子様変性を伴う肥厚が特徴的で, 小動脈では血管平滑筋細胞の変性による減少が見られる。毛細血管や微小血管の不整形の拡張, 虚脱, 血管数の減少が見られる。血小板血栓形成は, 一部の症例に見られるのみで, 組織学的にはフィブリン血栓と異なり, 顆粒状の血栓形成からなる。抗血小板抗体を用いた免疫染色がその同定には有用である。

微小血管障害に伴う虚血性消化管障害の病理像²⁰

回腸末端から大腸全域に, 出血, 虚血性変化が見られ, 病変はより回腸に強い傾向がある。出血は, 微小血管障害の周囲に見られ, 血小板血栓形成を伴うことがある。しばしば赤血球断片 (破碎赤血球) が見られる。虚血性変化は腺管単位で見られることが多く, リンパ球浸潤を伴わない腺窩上皮細胞の集簇壊死が見られる。腺窩上皮細胞変性が

Figure 7 i-TAM in a colon biopsy. Small vessels show microangiopathy with endothelial cell swelling and degeneration, and thickened vascular walls with glassy degeneration.

Figure 8 i-TAM in a colon biopsy. Capillary vessels have platelet thrombi with peri-capillary hemorrhaging.

嚢胞状に拡張し、腺管内腔に壊死、変性した上皮細胞が脱落する嚢胞状変性 (cystic cryptic degeneration) が見られる (Figure 9)。虚血壊死に陥った腺管は、腺管の鋳型構造を残し、上皮細胞が消失する crypt ghost を呈する。病変は血流支配に一致した区域性を呈し、領域の腺管の脱落、瘢痕形成が見られる (Figure 10)³³。重症例では、ほとんど固有腺管が消失する高度な denudation を呈するが、crypt ghost のみが残存する場合がある。重症 GVHD で報告される、神経内分泌分化を呈する上皮細胞集塊の残存が見られ

る (Figure 5)。

重症 GVHD との鑑別が問題となるが、T リンパ球浸潤はわずかのみで細胞浸潤が乏しく、アポトーシスは見られない。免疫染色では、粘膜固有層に多数のマクロファージの浸潤を確認できる。異性間症例では、この浸潤するマクロファージはいずれも宿主由来の組織在住マクロファージであることが示され、極めて多数のマクロファージの浸潤が特徴的である (Figure 11)。

組織所見は、最重症の GVHD として提示されているも

Figure 9 i-TAM in a colon biopsy. Cystic cryptic degeneration is shown in solitary cystic dilated crypts with epithelial cell degeneration without apoptosis or lymphocytosis.

Figure 10 i-TAM in a colon biopsy. The totally denuded mucosa has segmented scar formation with crypt ghosts.

のと同様である。固有腺管の傷害をアロ免疫反応によると考えるか、虚血による組織傷害と考えるかの違いであり、神経内分泌細胞の残存は、GVHDの考えに立てば増殖細胞ではないので残存するし、i-TAMの観点からは虚血に強い細胞としての残存と理解できる。

移植後微小血管障害発生メカニズム

移植後HUSとカルシニューリン阻害剤の関連が示され、免疫抑制剤による微小血管障害を明らかにする目的で、

我々はラットを用い、FK506（タクロリムス）の腹腔内投与により、微小血管障害形成について検討を行った。放射線照射や、移植設定ではない正常のラット腸管に、腹腔内に投与したFK506の濃度依存性に病変が形成され、HSCT例で見られるi-TAMと同様なmicroangiopathyを伴う虚血性病変が形成されることを明らかにした⁴¹。臨床的にも、免疫抑制剤の減量により改善効果が見られることから、病変形成には薬剤性障害の側面があると考えられた。

病変部は、HE染色では細胞浸潤はわずかであるが、免疫染色では広い細胞質を有するマクロファージにほぼ占拠

Figure 11 i-TAM in a colon biopsy.

11-1. Many CD163- (scavenger receptor) positive tissue-resident macrophages infiltrate the denuded mucosa.
11-2. In sex-mismatched pairs, recipient macrophages predominantly infiltrate demonstrated by tissue FISH study using sex chromosomes (X: orange signal, Y: green signal).

される。異性間移植症例の組織検体を用いた性染色体 FISH 解析により、この浸潤マクロファージは宿主由来であることが明らかとなった (Figure 11)。移植後 GVHD 病変での検討では、TNF- α の関与は腸管病変の局所要因として示されており⁴²、また macrophage migratory inhibitory factor (MIF) 過剰が腸管病変で組織学的に示されている⁴³。メカニズムの解明には、本病態とマクロファージの関連を明らかにすることがこれからの重要な課題と考えら

れる。

i-TAM のほとんどは、腸管にのみ病変を呈し、全身性に TTP 的な病変を呈する TAM (TMA) とは異なる臨床像である。この臓器特異性が何に由来するかは、この病変を理解するうえでは極めて重要であり、今後の研究課題である。

まとめ

HSCT後の消化管病変をGVHDとi-TAMについてまとめた。その診断は病理組織学的診断にゆだねられており、どう鑑別するか、またそのメカニズムをどう考えるかについては、いずれも病変から採取された病理検体の解析が最も重要である。i-TAMは我々のグループを中心に、日本から提示された病態である。病理医による観察者間の違いを是正する標準的診断プロセスの策定、メカニズムの解析、客観的診断根拠となるマーカーの検討などが、今後の課題としてあげられる。CMVやその他特徴的な所見を呈する腸管合併症もあるが、本稿ではポイントを明確にするために、あえて言及しなかった。

利益相反開示

本論文に関して申告すべき利益相反はない

文献

1. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007; **25**: 139-170.
2. Barnes DW, Loutit JF, Micklem HS. "Secondary disease" of radiation chimeras: A syndrome due to lymphoid aplasia. *Ann NY Acad Sci.* 1962; **99**: 374-385.
3. Grebe SC, Streilein JW. Graft-versus-host reactions: a review. *Adv Immunol.* 1976; **22**: 119-221.
4. Ferrara JL, Levine J, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009; **373**: 1550-1561.
5. Snover DC. Graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* 1990; **14** Suppl. 1: 101-108.
6. Bombi JA, Palou J, Bruguera M, et al. Pathology of bone marrow transplantation. *Semin Diagn Pathol.* 1992; **9**: 220-231.
7. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol.* 2001; **29**: 259-277.
8. Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2009; **40**: 909-917.
9. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Eng J Med.* 1991; **324**: 667-674.
10. Choi SW, Kitko CL, Braun T, et al. Change in plasma tumor necrosis factor receptor 1 levels in the first week after myeloablative allogeneic transplantation correlates with severity and incidence of GVHD and survival. *Blood.* 2008; **112**: 1539-1542.
11. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science.* 1999; **285**: 412-415.
12. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, et al. Acute graft-versus-host disease dose not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med.* 2002; **8**: 575-581.
13. Laster SM, Wood JG, Gooding LR, et al. Tumor necrosis factor can induce both apoptosis and necrotic forms of cell lysis. *J Immunol.* 1988; **141**: 2629-2634.
14. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol.* 2006; **43**: 24-31.
15. Snover DC, Weisdorf SA, Vercellotti GM, et al. A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol.* 1985; **16**: 387-392.
16. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy.* 2002; **34**: 808-813.
17. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2008; **103**: 982-989.
18. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Beskow CO, et al. Graft-versus-host disease-like features in mycophenolate mofetil-related colitis. *Transpl Proc.* 2001; **33**: 2237-2238.
19. Suzuki T, Ito M, Hayasaki N, et al. Cytotoxic molecules expressed by intraepithelial lymphocytes may be involved in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion. *J Gastroenterol.* 2003; **38**: 216-221.
20. Sale GE, Shulman HM, McDonald GB, et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man: a clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol.* 1979; **3**: 291-299.
21. Nakhleh RE, Snover DC, Weisdorf S, et al. Immunopathology of graft-versus-host disease in the upper gastrointestinal tract. *Transplantation.* 1989; **48**: 61-65.
22. Lampert IA, Thorpe P, Van Noordern S, et al. Selective sparing of enterochromaffin cells in graft-versus-host disease affecting the colonic mucosa. *Histopathology.* 1985; **9**: 875-886.
23. Lehner KG, Kao GF, Buckner CD, et al. Histopathology of graft-vs-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplant Proc.* 1974; **4**: 367-371.
24. Melson J, Jakate S, Fung H, et al. Crypt loss is a marker of clinical severity of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Hematol.* 2007; **82**: 881-886.
25. Welch DC, Wirth PS, Goldenring JR, et al. Gastric graft-versus-host disease revisited: dose proton pump inhibitor therapy affect endoscopic gastric biopsy interpretation. *Am J Surg Pathol.* 2006; **30**: 444-449.
26. Nguyen CV, Kastenber DM, Choudhary C, et al. Is single-cell apoptosis sufficient for the diagnosis of graft-versus-host disease in the colon. *Dig Dis Sci.* 2008; **53**: 747-756.
27. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study.

- Gastroenterology. 1994; **107**: 1398–1407.
28. Roy J, Snover D, Weisdorf S, et al. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1991; **51**: 642–646.
 29. Pettitt AR, Clark RE: Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994; **14**: 495–504.
 30. Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, et al.: Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant*. 1995; **15**: 247–253.
 31. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al.: Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007; **92**: 95–100.
 32. 平林紀男. Thrombotic microangiopathy (TMA). GVHD 標的臓器における TMA の発生 臨床血液. 2000; **41**: 491–495.
 33. 伊藤雅文, 藤野雅彦, 金容亀. 骨髄移植の病理: 骨髄移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) を中心に 病理と臨床. 2001; **19**: 634–640.
 34. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as “novel” target of graft-versus-host disease. *Best Prac Res Clin Haematol*. 2008; **21**: 139–148.
 35. Biedemann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet*. 2002; **359**: 2078–2083.
 36. George JN, Li X, McMin JR, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. 2004; **44**: 294–304.
 37. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011; **118**: 1452–1462.
 38. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al: Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; **33**: 1143–1150.
 39. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplantation associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*. 2009; **44**: 43–49.
 40. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, et al. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2012; **227**: 31–37.
 41. Fujino M, Kim Y, Ito M: Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant*. 2007; **39**: 367–372.
 42. Piguet PF, Grau GE, Allet B, et al. Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs.-host disease. *J Exp Med*. 1987; **166**: 1280–1289.
 43. Lo JW, Leung AY, Huang XR, et al. Macrophage migratory inhibitory factor (MIF) expression in acute graft-versus-host disease (GVHD) in allogeneic hemopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **30**: 375–380.

Pathology of gastrointestinal complications after stem cell transplantation

Masafumi Ito

Department of Pathology, Japanese Red Cross, Nagoya Dai-ichi Hospital

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely and safely used for hematological diseases. Severe complications have been overcome by a reduced intensity of conditioning, effective immunosuppressive therapy and anti-infectious agents. However, complications after HSCT including GVHD occur with some frequency. Gastrointestinal complications have a relatively high incidence and some influence mortality. The diagnosis of these complications should be confirmed by pathological diagnosis. In this review paper, I discuss the differential diagnosis of gut GVHD and intestinal transplantation associated microangiopathy (i-TAM). i-TAM lesions are ischemic pathological lesions caused by microangiopathy without any allo-cellular reaction. I also mention the pathophysiological mechanism of i-TAM in terms of macrophage studies. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 2(2): 37-48, 2013.)