



造血細胞移植 ガイドライン GVHD (第4版)

2018年4月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

I. 目的	1
II. 急性GVHD と慢性GVHD の分類	2
III. 急性GVHD の診断	3
1. 急性GVHD の定義	3
2. 診断基準	3
3. 診断の参考事項	3
4. 重症度分類	4
IV. 慢性GVHD の診断	7
1. 診断基準	7
2. 主要な臓器病変	7
V. 慢性GVHD の重症度分類	10
VI. GVHD 予防	16
1. 予防法のプロトコール	16
2. HLA 不適合移植におけるGVHD 予防	19
3. 臍帯血移植におけるGVHD 予防	19
4. 再生不良性貧血におけるGVHD 予防	20
VII. 急性GVHD の治療	21
1. 一次治療	21
2. 二次治療	22
3. 治療効果判定基準	24
VIII. 慢性GVHD の治療	25
1. 治療の適応	25
2. 予後推定因子	25
3. 全身療法(一次治療)	25
4. 全身療法(二次治療)の適応	26
5. 二次治療	26
6. 局所療法・支持療法	27

資料1. 急性GVHD の鑑別疾患	30
1. 皮膚	30
2. 肝障害	31
3. 消化管障害	32
資料2. 生着症候群と血球貪食症候群	34
1. 生着症候群	34
2. 血球貪食症候群	34
資料3. GVHD 予防プロトコール	35
1. CSP+MTX	35
2. CSP+mPSL	35
3. MTX 単独	35
4. TAC + MTX	35
資料4. 免疫抑制剤の使用法	36
1. MTX	36
2. CSP	36
3. TAC	37
4. 副腎皮質ステロイド	38
5. ATG	38
6. CAMPATH-1H (alemtuzumab) (保険適応外)	39
7. MMF (保険適応外)	39
8. TNF 阻害 (保険適応外)	40
9. 抗IL-2 レセプター抗体 (保険適応外)	40
10. Pentostatin (保険適応外)	40
11. エンドキサン・パルス療法 (保険適応外)	40
12. Rituximab (保険適応外)	41
13. ECP (保険適応外)	41
参考文献	42

I. 目的

本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併するGVHDの診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、GVHDに対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の標準化、安全性向上、臨床研究の推進に寄与することを目的とする。2005年、American Society for Blood and Marrow Transplantation(ASBMT)、European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT)、Center for International Blood and Marrow Transplant Research(CIBMTR)からなるNational Institutes of Health(NIH)のワーキンググループ(NIH consensus development project)によって、GVHDの診断・治療に関する基準案が提唱された¹⁻⁶⁾。わが国の造血幹細胞移植医療も国際的標準化をめざす観点から、これに基づいて、日本造血幹細胞移植学会による造血細胞移植ガイドライン、急性GVHD(JSHCT monograph Vol.1 1999.7)が、第3版として全面改訂された。第4版においては、2014年に発表されたNIHの各ワーキンググループのReportに基づいて、第3版の改訂作業を行った。治療に関して、この分野では大規模な前向き比較研究の実施が困難であり⁷⁾、欧米の教科書、総説にもエビデンス・レベルが記載されていない状況を鑑み、本ガイドラインでもエビデンス・レベルは記載していない。エビデンス・レベルとしては不十分であってもなるべく多くの臨床研究の結果を紹介するよう心がけた。とくにわが国で保険適応となっている薬剤は少なく、保険適応薬のみでは難治例に対して十分対応できない場合もあり、国際的に認められ、使用されている薬剤については参考として記載した。また、わが国における臨床研究の結果はできるだけ取り上げた。今後も本ガイドラインは、GVHDに関する知見の集積に応じて定期的に内容を吟味し、改訂する。

Ⅱ．急性GVHDと慢性GVHDの分類

急性および慢性GVHDは、病理組織学的あるいは臨床徴候により分類され、急性GVHDは、移植後100日以内に発症する古典的(classical)急性GVHDと、100日以降に発症する非典型的急性GVHDに分類される(表1)¹⁾。古典的急性GVHDは、斑丘疹状の皮疹、嘔気、嘔吐、るいそう、水様下痢、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎などの典型的な臨床症状を呈する群で、非典型的急性GVHDは、古典的急性GVHDの臨床病態が100日以降も持続する持続型(persistent)、いったん軽快した急性GVHDが100日以降に再燃する再燃型(recurrent)、100日以降にde novoに発症する遅発性(late-onset)急性GVHDが含まれる。慢性GVHDの診断に発症時期は問われない^{8,9)}。慢性GVHDは従来型の古典的(classical)慢性GVHDと、一度、慢性GVHDと診断された患者が、(その改善の有無に関わらず)一つ以上の急性GVHD症状がある重複型GVHD(overlap syndrome)に分類される。慢性GVHDの診断時に急性GVHDが併存する場合、慢性GVHDの診断後に急性GVHDが出現する場合、さらに慢性GVHD症状が改善したとしても、一度は診断された患者に急性GVHDが再燃する場合も、overlap syndromeと診断される。

表1. GVHDの分類

分類	亜分類	発症時期*	急性GVHD症状	慢性GVHD症状
急性GVHD	古典的	100日以内	あり	なし
	持続型, 再燃型, 遅発型	100日以降	あり	なし
慢性GVHD	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり あるいは 診断歴あり(改善していても良い)

* 移植あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

Ⅲ. 急性GVHDの診断

1. 急性GVHDの定義

同種造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群で、移植片の宿主に対する免疫学的反応によるものと定義される。

2. 診断基準

皮膚・肝・消化管の少なくとも一臓器の障害が存在し、かつ、GVHD類似の他の疾患が否定されること。臓器の障害とは下記のstage 1以上の障害が、多くは移植後100日以内にみられる(古典的急性GVHD)。100日以降に発症する非典型的例は遅発性急性GVHDと定義する^{1, 10)}。GVHDの診断は臨床診断であるが、病理学的診断も、特に病変が一臓器のみの場合、あるいは他疾患との鑑別困難の場合など重要となる(表2)^{11, 12)}。

3. 診断の参考事項 (資料1-3参照)

- (a) 移植前治療あるいは移植後の免疫抑制剤等薬剤や各種感染症によりひきおこされる種々の臓器障害との鑑別診断は重要である。これらの疾患は急性GVHDと同時に存在することも多く、臨床的に鑑別が困難な場合もしばしばみられる。
- (b) 皮膚GVHDは斑状丘疹の形態をとり、手掌、足底、四肢末梢、前胸部などに発症する。掻痒感を伴うことや、毛孔一致性のものもある¹³⁾。皮膚GVHDに類似した皮疹は、生着症候群や薬剤の副作用でもみられ、その確定診断には生検による病理学的診断が必要である。しかし、臨床的にGVHDの皮疹として典型例では皮膚生検は必須ではなく、診断のために治療を遅らせることは避けるべきである^{11, 14)}。
- (c) 肝GVHDは通常、直接ビリルビン、ALP、 γ -GTPなど胆道系優位の肝機能障害を呈す。AST、ALTの上昇が主体の肝炎型”hepatitic” variant liver GVHDも頻度は少ないものの報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。
- (d) 移植後早期(1ヶ月以内)の他臓器のGVHDのサインを伴わない肝機能障害は、急性GVHDより、前処置毒性、肝類洞閉塞症候群(simusoidal obstruction syndrome: SOS、veno-occlusive disease: VOD)など他疾患を考える^{7, 19)}。移植後中期(1ヶ月-3ヶ月)のALPを主体とした肝機能異常は、他臓器のGVHDのサインがなくても急性GVHDでありえる。
- (e) 腹水や凝固能異常は肝GVHDのみではまれであり、SOSなどの他疾患を考える。
- (f) 他臓器のGVHDのサインを伴わない食欲不振、嘔気、嘔吐は組織診断があれば急性GVHDと診断する²⁰⁾。
- (g) サイトメガロウイルス胃腸炎ではウイルス抗原血症の陽性率は50%程度と高くなく、たとえ皮膚生検でGVHDと診断されていても、内視鏡による組織診断が推奨される。内視鏡所見では、GVHDではびまん性の浮腫、血管透見消失、びらん、潰瘍がみられ、色素散布で亀甲状を呈すのに対し、サイトメガロウイルス感染症では、一般的に局所的な深掘れ型潰瘍(punched-out ulcer)がよく知られているが、移植症例においてはこのような潰瘍は意外と少なく、散在する「びらん」ととどまっていることが多い²¹⁾。全大腸検査が困難な場合、GVHD診断率の比較的高いS状結腸、直腸での生検を考慮する²²⁾。CT所見では腸管壁の肥厚、腸管拡張と液貯留がとくに小腸に強いが、これらの所見は非特異的である^{23, 24)}。下痢、腹痛、下血は腸管型Transplantation-associated microangiopathy (TMA)の症状でもあり、内視鏡所見でびらん、潰瘍を認め、GVHD、CMV感染との鑑別が難しい。CMV、TMA、GVHDはお互い合併して起こることも稀ではない。
- (h) 発症時期は問わない。生着以前の発症もまれでなく、移植後2週間以内に発症する急性GVHDは、hyperacute GVHDとも呼ばれる^{25, 26)}。不十分な免疫抑制、HLA不適合移植と関連し、とくに皮膚病変が重症で、予後不良とされる。急性GVHDの全身症状として、サイトカイン・ス

トームによる発熱、倦怠感や毛細管漏出症候群による浮腫、体重増加を伴う。このような全身症状は移植後早期に発現しやすく、HLA 不適合、不十分な免疫抑制が発症リスクである。

- (i) 近年、プロテオミクスを用いたGVHDのバイオマーカーの研究が急速に進み、ST2やReg3 α 、TIM3などが同定された²⁷⁻³⁷⁾。これらは非侵襲的検査によって簡単、迅速、低コストに測定でき、診断、経過のモニタリング、治療効果の判定に役立ち、さらには、治療反応性、予後を予測し、それに基づいた層別化治療、先制攻撃的治療などの個別化医療への展開を可能とする。しかしながら、複数のグループによる多角的な検証が行われるまで、現時点では臨床決断への応用は慎重であるべきである。

4. 重症度分類

標準的な急性GVHDの重症度分類は、従来のGlucksbergによる分類法³⁸⁾を、1994年の急性GVHDのgradingに関するconsensus conferenceにおいて一部改定したものである(表3、表4、図)。生検による病理学的病変が証明された上部消化管のGVHDをstage 1の消化管障害とすること、非免疫学的障害が合併しているときは当該臓器障害のstageを一つ落とす。重症度の最終的判定は、経過中の最高重症度とする。消化管GVHDは、胃症状が主体のGVHDを重症度IIaとし、下痢が主体の重症度IIbと分けて対応する場合もある³⁹⁾。Grade IIaは、食思不振、嘔気、嘔吐、1L以下の下痢を呈するGVHDで、急速に悪化しないstage2以下の皮膚GVHDは合併してよいが、肝GVHDを伴わない。

近年、治療による効果判定にも使いやすいように、皮膚病変は活動性のみを、下部消化管は下痢の回数をとり込んだ新たな基準が提案されている(the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium; MAGIC)。

表2. GVHDの臓器別病理学的所見 (文献¹²⁾より)

臓器	急性GVHDの病理所見	慢性GVHDの病理所見
肝臓	小胆管の異形成あるいは変性 +/- 胆汁うっ滞 +/- 小葉性and 門脈域炎症性変化	胆管減少、門脈域線維化および慢性胆汁うっ滞 (慢性病変を反映し、慢性GVHDの特異所見ではない)
消化管	腺管内のさまざまな程度のアポトーシス	腺管の破壊、潰瘍形成、粘膜下組織線維化(慢性病変を反映し、慢性GVHDの特異所見ではない)
皮膚(全般)	表皮基底細胞層、マルピーギ層下部、毛漏斗/外毛根鞘/毛隆起、表皮内汗管/汗管におけるアポトーシス +/- 苔癬化炎症反応 +/- 液状変性 +/- リンパ球浸潤によるサテライト壊死	
皮膚 扁平苔癬様病変		扁平苔癬に類似した、正常角化、顆粒層肥厚、表皮肥厚の混在 +/- エクリン汗腺系の苔癬型炎症・液状変性
皮膚 斑状強皮症様病変 (限局性 or びまん性)		真皮網状層の膠原繊維の増生と均質化 or 表皮真皮境界の変化を伴う真皮全層の硬化 ±皮下脂肪組織の葉間結合組織の増生と均質化
皮膚 硬化性苔癬様病変		真皮乳頭のマクロファージや軽度のリンパ球浸潤による表皮真皮境界変化を伴う、真皮乳頭層の膠原繊維の均質化±硬化
皮膚 筋膜炎		炎症を伴う筋膜の線維性肥厚 +/- 皮下組織の硬化性変化
口腔粘膜、結膜	さまざまな程度のアポトーシスを伴う粘膜内リンパ球浸潤に接する苔癬性変化	
小唾液腺、涙腺		小葉内導管のリンパ球浸潤を伴う障害、導管周囲結合組織の線維増殖、腺房組織の破壊を伴う炎症細胞浸潤
肺		気管支上皮細胞下の好酸性で密な瘢痕化、完全な線維性閉塞、さまざまな程度の狭窄を伴う閉塞性細気管支炎
腎		膜性腎症、微小変化群

表3. 臓器障害の stage

Stage ^{a)}	皮膚	肝	消化管
	皮疹 (%) ^{b)}	総ビリルビン (mg/dL)	下痢 ^{c)}
1	< 25	2.0 ~ 3.0	成人 500 ~ 1,000ml 小児 280 ~ 555ml/m ² (10~19.9ml/kg) ⁴¹⁾ または持続する嘔気 ^{d)}
2	25 ~ 50	3.1 ~ 6.0	成人 1,001 ~ 1,500ml 小児 556 ~ 833ml/m ² (20~30ml/kg)
3	> 50	6.1 ~ 15.0	成人 > 1,500ml 小児 > 833ml/m ² (>30ml/kg)
4	全身性紅皮症, 水泡形成	> 15.0	高度の腹痛 (+/- 腸閉塞) ^{e)}

a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を1つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性GVHDの関与が低いと考えられる場合は主治医判断で stage を2-3落としても良い。

b) 火傷における "rule of nines" (成人)、"rule of fives" (乳幼児) を適応 (図)。

c) 3日間の平均下痢量。小児の場合は ml/m² とする。

d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。

e) 消化管GVHDの stage 4 は、3日間平均下痢量成人 > 1,500ml、小児 > 833ml/m² でかつ、腹痛または出血 (visible blood) を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

f) 小児の下痢量に関しては、いままで成人の基準を単純に体表面積換算して算出してきたが、国際的同一性の観点から、CIBMTR で採用されている基準を採用した (CIBMTR: Series 2002 Reporting Form)。

表4. 急性GVHDの grade

Grade	皮膚 stage		肝 stage		腸 stage
I	1 ~ 2		0		0
II	3	or	1	or	1
III	—		2 ~ 3	or	2 ~ 4
IV	4	or	4		—

注1) PS が極端に悪い場合 (PS4、または Karnofsky performance score (KPS) < 30%)、臓器障害が stage 4 に達しなくとも grade IV とする。GVHD 以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合、判定は容易ではないが、急性GVHD 関連病変による PS を対象とする。

注2) "or" は、各臓器障害の stage のうち、一つでも満たしていればその grade とするという意味である。

注3) "—" は障害の程度が何であれ grade には関与しない。

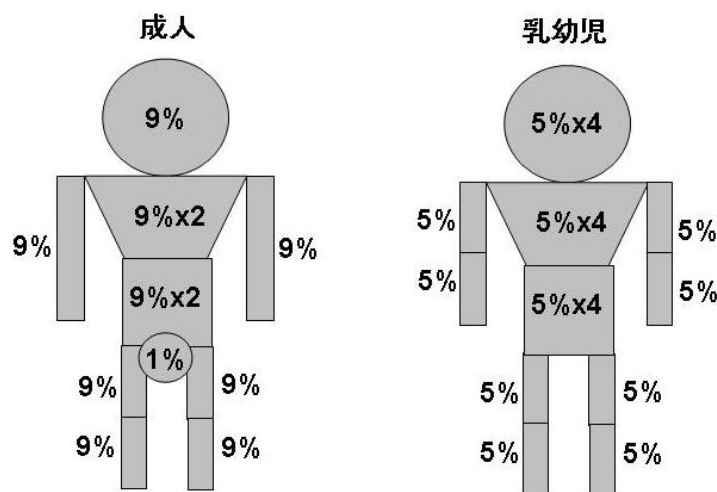


図. 9の法則と5の法則

表5. 臓器障害のstage (MAGIC)

Stage	皮膚 (活動性ある紅斑のみ)	肝 ビリルビン (mg/dL)	上部消化管	下部消化管 (下痢便/日)
0	活動性ある紅斑なし	< 2.0	症状なし	成人 <500ml または <3回/日 小児 <10ml/kg/日 または <4回/日
1	斑状丘疹状皮疹 <25% BSA	2.0 ~ 3.0	持続する嘔気、 嘔吐、食思不振	成人 500-999ml/日 または 3-4回/日 小児 10-19.9ml/kg/日 または 4-6回/日
2	斑状丘疹状皮疹 25-50% BSA	3.1 ~ 6.0		成人 1000-1500ml/日 または 5-7回/日 小児 20-30ml/kg/日 または 7-10回/日
3	斑状丘疹状皮疹 >50% BSA	6.1 ~ 15		成人 >1500ml/日 または >7回/日 小児 >30ml/kg/日 または >10回/日
4	水泡形成と落屑(>5% BSA)を伴う全身性紅斑症 (>50% BSA)	> 15		高度の腹痛(+/-腸閉塞) または肉眼的血便(量によらない)

表6. 急性GVHDのgrade (MAGIC)

Grade	皮膚 stage		肝 stage		上部 stage		下部 stage
0	0		0		0		0
I	1 ~ 2		0		0		0
II	3	or	1	or	1	or	1
III	—		2 ~ 3		—	or	2 ~ 3
IV	4	or	4		—	or	4

“or” は、各臓器障害のstageのうち、一つでも満たしていればそのgradeとするという意味である。

IV. 慢性GVHDの診断

慢性GVHDはNIH consensus development projectが2005年に提唱し、2014年に改訂された以下の診断基準^{1, 42)}を用いて診断する(表7)。急性GVHDでは認められない臨床症状を、他の検査所見や他の臓器病変がなくとも慢性GVHDと診断できる特徴的な徴候をdiagnostic clinical signs(診断的徴候)と、比較的特徴的ではあるが、他の疾患と鑑別するためには検査所見や他の臓器病変の存在を必要とする徴候をdistinctive manifestation(特徴的徴候)とに分類する。慢性GVHDの診断には少なくとも一つの診断的徴候が存在すること、あるいは病理検査などで裏付けられた少なくとも一つの特徴的徴候が存在することが必要である(表2)。この基準は臨床研究を目的としたものである。Other Features or Unclassified Entities(他の兆候)は、診断の確定に使用できない非特異的な兆候ではあるが、慢性GVHDの診断がなされている患者にあれば、慢性GVHDの一症状と認識される。また、その発症パターンから、急性GVHDの先行なしに発症するde novo型、急性GVHDから移行するprogressive型、急性GVHDがいったん終息した後に発症するquiescent型に分類される。わが国では移植後2年での慢性GVHD発症率は37%、発症リスクは女性ドナーから男性患者での移植、末梢血幹細胞移植、急性GVHDの発症などである⁴³⁾。

1. 診断基準

診断的徴候が最低一つ、あるいは、生検や他の検査で支持される特徴的徴候が一つ以上で、他の疾患が除外される(表7)。

2. 主要な臓器病変

- 1) 皮膚病変：多形皮膚萎縮症(poikiloderma)は毛細血管拡張や色素沈着を伴う萎縮性皮膚病変であり、扁平苔癬(lichen-planus)様病変は紫紅色の平坦な丘疹・紅斑局面である。斑状強皮症(Morphea)様病変は、限局した、光沢のあるなめし革状の可動性のある局面で、比較的表面層の硬化性病変であり、硬化性病変は蠟様の光沢のある平滑な硬化局面を呈し、より深層の硬化性病変を指す。硬化性苔癬(lichen-sclerosus)様病変は灰白色の可動性局面でしばしば毛孔の角化を伴い散在し、個疹は癒合傾向のある丘疹・局面で、しばしば色素異常を伴う。これら4つが診断的徴候に含まれる。重度の硬化性病変はリンパ液の環流異常があり創傷治癒が遅延するため外的刺激により容易に潰瘍形成が見られる。色素脱失や鱗屑を付す丘疹性病変は慢性GVHDに特徴的な所見であるが、これらの臨床所見のみで慢性GVHDとは確定診断できず皮膚生検や他の臨床検査所見による総合的な診断が必要で、特徴的徴候に含まれる。発汗障害やそれによるうつ熱は、魚鱗癬様変化、毛孔角化症、色素異常とともにその他の所見に含まれるが、参考所見とする。紅斑、斑状丘疹性紅斑と掻痒症は、急性GVHDと慢性GVHDの共通徴候である。共通徴候のみでは慢性GVHDと診断しない。感染症、血管炎、白血病再発、過敏性あるいは薬剤性皮膚炎、皮膚癌との鑑別が時に必要となる。
- 2) 爪病変：爪の萎縮、変形、剥離、対称性爪喪失、翼状片といった変化は特徴的徴候に属する。
- 3) 脱毛：頭髮や体毛の脱毛は急性GVHDにはみられないが慢性GVHDに特有な所見ではないため特徴的徴候とみなされる。
- 4) 口腔病変：粘膜lichen planus(苔癬)様病変が唯一のdiagnosticである。2005年の基準ではdiagnosticに分類されていたleukoplakiaは二次がん(扁平上皮癌)可能性があるため削除された。また、皮膚硬化による開口障害も「口腔」の項から削除された。感染症(単純ヘルペス、パピロームウイルス、真菌)、局所ステロイドによる病変とも鑑別を要する。
- 5) 眼病変：診断的徴候はない。乾燥した有痛性の結膜、角膜病変はしばしば粘稠な粘液のため覚醒時開眼不良を伴い、眼瞼浮腫・紅斑(blepharitis)を合併する。新たな眼乾燥が出現し、①Schirmer test陽性(5分で ≥ 5 mm)、あるいは②Schirmer test弱陽性(5分で6~10mm)でかつ細隙灯による乾性角結膜炎の診断がなされ、さらに③他の臓器の特徴的徴候が存在する場合(①+

- ③ or ②+③)に眼球慢性GVHDと診断される。(特徴的徴候がなくても、治療目的の場合は眼慢性GVHDと診断してよい。)
- 6) 肝病変：診断的徴候、特徴的徴候ともない。胆汁鬱滞を示す総ビリルビンやALPの上昇が慢性GVHDでしばしばみられるが、他の肝疾患との鑑別には肝生検が必要である。しかし肝生検所見から急性と慢性GVHDを区別することは困難であるため、他の臓器の特徴的徴候が存在するときのみ肝慢性GVHDと診断できる。免疫抑制剤の減量やDLIに伴って見られる急性肝炎パターンと、緩徐進行性の胆汁うっ滞パターンがあるが、これらは共に急性GVHDでも見られる共通徴候に分類される。
- 7) 肺病変：2005年の基準では、肺生検により確定された閉塞性細気管支炎(BO)のみが慢性GVHDの診断的徴候とみなされてきたが、生検の侵襲の高さを考慮され、肺機能検査によるBOS(閉塞性細気管支炎症候群)が追記された。慢性GVHDの特徴的徴候の存在下においては、①1秒量(FEV1)/肺活量比が0.7未満であること、(肺活量は努力性肺活量(FVC)か通常の肺活量(VC/SVC)のいずれか大きい方)、あるいは、小児や高齢者の場合には身長と年齢から計算される予測値の90%CIの下限を下回ること、②1秒量の%予測値が75%未満で2年未満に10%以上の減少があること、③気道感染症が否定されること、④高解像度CT像にてair trappingまたはsmall airwayの肥厚が認められる、または機能的残気量(RV)が120%以上であること、を満たせばBOSと判断し、診断的徴候となる。また、もしも既に慢性GVHDが診断されているのであれば、①～③の3項目でBOSと診断できる。GVHDに伴う肺病変は慎重な鑑別が必要である⁴⁴⁾。
- 8) 筋骨格系病変：皮膚硬化性病変部に合併する筋膜病変は、関節近傍にあれば関節拘縮の原因となる。筋膜炎は上層の皮膚に硬化性病変がなくともみられるが、浮腫や可動性低下を伴うことが多い。これらは診断的徴候であるが、筋の圧痛と筋酵素の上昇を伴う筋炎は特徴的徴候である。
- 9) 消化器病変：診断的所見としては食道ウェブ、食道狭窄のみであるが、膵外分泌酵素の低下が慢性GVHDの症状であることがある。下痢など消化管の一般症状は急性GVHDによる消化管症状と類似する。
- 10) 生殖器病変：扁平苔癬様所見、硬化性苔癬は診断的所見である。2014年の改訂では性別ごとに、女性の膣瘢痕形成・狭窄、陰核、陰唇の癒合、男性の包茎、尿管・尿道口の瘢痕形成・狭窄が診断的徴候として追加された。
- 11) 血液異常：自己免疫学的な機序から起こる貧血、血小板減少、免疫グロブリンの異常がみられることがあるが、これらは診断的徴候ではない。血小板10万以下は慢性GVHDの予後不良因子とされている。

表7. 慢性GVHDの臨床徴候⁴²⁾

臓器	診断的徴候	特徴的徴候	他の徴候	共通徴候
皮膚	多形皮膚萎縮症 扁平苔癬様皮疹 硬化性変化 斑状強皮症様変化 硬化性苔癬様変化	色素脱失 鱗屑を伴う丘疹性病変	発汗障害 魚鱗癬様変化 毛孔角化症 色素異常(沈着、脱失)	紅斑 斑状丘疹性紅斑 掻痒症
爪		爪形成異常、萎縮、変形 爪床剥離、翼状片、対称性爪喪失		
頭皮、体毛		脱毛(瘢痕性、非瘢痕性) 体毛の減少、鱗屑	頭髮減少、白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化	口腔乾燥症、粘膜萎縮 粘液囊腫、偽膜形成、潰瘍形成		歯肉炎、口内炎 発赤、疼痛
眼球		眼球乾燥症、疼痛 乾燥性角結膜炎 融合性の点状角膜障害	眩光症 眼球周囲の色素沈着 眼瞼浮腫と発赤	
生殖器	扁平苔癬様、硬化性苔癬 女性：膣瘢痕形成・狭窄陰核、陰唇の癒合 男性：包茎、尿管・尿道口の瘢痕形成・狭窄	びらん、潰瘍、亀裂		
消化器	食道ウェブ 上部食道の狭窄		膵外分泌能の低下	食欲不振、嘔気、嘔吐
肝				総ビリルビン、ALP、ALT/AST >2xULN
肺	生検で確定したBO BOS	肺機能検査や画像によるBO	COP 拘束性肺障害	
筋、関節	筋膜炎 関節拘縮	筋炎、多発筋炎	浮腫、筋痙攣 関節痛、関節炎	
造血・免疫			血小板減少 好酸球増多、リンパ球減少 低・高ガンマグロブリン血症 自己抗体(AIHA, ITP) レイノー症状	
その他			心嚢水・胸水、腹水 末梢神経障害 心筋障害、伝導障害 ネフローゼ症候群 重症筋無力症	

診断的徴候：その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの

特徴的徴候：慢性GVHDに特徴的であるが臨床所見だけでは診断価値がなく、組織学的、画像所見などにより証明され、他疾患が否定される場合に診断できるもの

他の徴候：慢性GVHDと確定診断できた場合慢性GVHDの一症状として取り上げることができるもの

共通徴候：急性GVHD、慢性GVHDどちらもみられるもの

BOSの診断項目：①FEV1/FVC(もしくはFEV1/VC)<0.7、小児や高齢者場合には身長と年齢から計算される予測値の90%CIの下限を下回る

②1秒量の%予測値が75%未満で2年未満に10%以上の減少ある

③気道感染なし

④高解像度CT像にてair trappingまたはsmall airwayの肥厚が認められる、または機能的残気量(RV)が120%以上

BOSの定義：①～④を満たす場合、あるいは、既に慢性GVHDの診断がされていれば①～③でBOSと診断

V. 慢性GVHDの重症度分類

慢性GVHDは、シアトルグループの20例の解析をもとに、限局型 (limited type) と全身型 (extensive type) とに分類されてきたが、全身的治療の必要性、機能予後の面から、必ずしも妥当な分類ではないことが指摘されるようになった。2005年に発表されたNIH consensus development projectでは、PSや各臓器の症状をスコア化し、これを基に、重症度が軽症、中等症、重症に分類されることが提案された¹⁾。軽症は軽度の病変(スコア1)が1-2臓器に限局する場合、中等症は、①中等度の病変(スコア2)、②軽度の病変(スコア1)が3臓器以上、③軽度(スコア1)の肺病変、と定義された。重症はスコア3以上の病変(肺の場合はスコア2)が存在する場合とされた。2014年の改訂においては、2005年の臓器別スコアをもとに、以下の点を中心に改訂が行われた⁴²⁾。

- (a) 皮膚：病変の広がりを示すBSAスコアとは別個に、特異的皮膚GVHDスコアの2つのスコアが設けられた。
- (b) 口腔：扁平苔癬様変化の有無が組み込まれた。
- (c) 眼：シルマーテストは臓器別スコアの記載フォームから削除され、無症状であるが眼科医によって確定された角結膜炎の有無が追加された。
- (d) 消化管：下痢の重症度が追加された。
- (e) 肝：ASTは項目から除外された。Bil、ALT、ALPでの評価を行うが、カットオフ値が見直された。
- (f) 肺：DLCOは項目から外れ、FEV₁のみによる評価となった。
- (g) 関節：写真によるP-ROMスコアが導入された。
- (h) 性器：検査の有無や性生活の活動性、さらに性器診察による陽性所見の記載が組み込まれた。
- (i) その他：心臓伝導障害、冠動脈異常、進行性の発症などが除外された。
- (j) GVHDによらない各臓器の異常についても、フォーム内に記載するようになった。

表8. 慢性GVHD重症度分類

	臓器障害の数	各臓器(肺以外)の障害スコア	肺障害のスコア
軽症 Mild	1～2	≤1	0
中等症 Moderate	≥1	2	0
	≥3	≤1	0
	≥1	≤2	1
重症 Severe	≥1	3	any
	≥1	any	≥2

表9. 慢性GVHDの臓器別スコア

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS  KPS ECOG LPS	無症状 (ECOG 0, KPS or LPS 100%)	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。(ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。日中の50%以上は起居している。(ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要であり、日中の50%以上は就床している。(ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
皮膚  % BSA 陽性所見にすべてチェック ☐ 斑点状丘疹・紅斑 ☐ 扁平苔癬様変化 ☐ 硬化性変化 ☐ 鱗屑を付す丘疹性病変 or 魚鱗様変化 ☐ 毛孔性角化症様GVHD	無症状	1-18% BSA	19-50% BSA	>50% BSA
特異的皮膚GVHDスコア	硬化性病変なし		浅在性硬化病変(つまみあげられる)	陽性所見にすべてチェック ☐ 深在性硬化病変 ☐ つまみあげれない ☐ 可動性の障害 ☐ 潰瘍
他の皮膚GVHD所見(BSAでは計算しない) 陽性所見にすべてチェック ☐ 色素沈着 ☐ 色素脱失 ☐ 多形皮膚萎縮症 ☐ 強い掻痒 or 全身の掻痒 ☐ 毛髪異常 ☐ 爪の異常 ☐ GVHD以外の理由では完全に説明できない異常 (内容:)				
口腔 扁平苔癬様変化の有無 ☐ あり ☐ なし ☐ GVHD以外の理由では完全に説明できない異常 (内容:)	無症状	軽症、経口摂取に影響なし	中等症、経口摂取が軽度障害される	高度障害、経口摂取が高度に障害される
眼 眼科医によって確定された角結膜炎の有無 ☐ あり ☐ なし ☐ 検査未施行 ☐ GVHD以外では完全に説明できない異常 (内容:)	無症状	軽度 dry eye. 日常生活に支障なし(点眼1日3回まで), 無症状の角結膜炎	中等度 dry eye. 日常生活に軽度支障あり(点眼1日4回以上), 視力障害なし	高度 dry eye. 日常生活に高度支障あり, あるいは眼症状のため労働不可, あるいは視力障害
消化管 陽性所見にチェック ☐ 食道のウェブ・近位の狭窄、食道輪 ☐ 嚥下困難 ☐ 食欲不振 ☐ 嘔吐 ☐ 下痢 ☐ 5%以上の体重減少 ☐ 通過障害 ☐ GVHD以外では完全に説明できない異常 (内容:)	無症状	5%以上の体重減少を伴わない消化器症状	5-15%の体重減少を伴う消化器症状, あるいは日常生活に影響しない中等度の下痢	15%以上の体重減少を伴う消化器症状あるいは食道拡張, あるいは日常生活に影響する高度の下痢
肝 ☐ GVHD以外の理由では完全に説明できない異常 (内容:)	Bilは正常範囲、ALT, ALPは正常上限の3倍未満	Bilは正常範囲であるが、ALTは正常上限の3倍以上、5倍未満あるいはALPは正常上限の3倍以上	Bil上昇あるも ≤ 3mg/dl あるいは Bil, ALTが正常上限の5倍を越える上昇	Bil>3mg/dl

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
肺 症状スコア	無症状	階段昇降時息切れ	歩行時息切れ	安静時息切れ、あるいは酸素を要する
肺 %FEV1 	FEV1 ^{*1} >80%	FEV1:60-79%	FEV1:40-59%	FEV1<39%
肺機能検査施行の有無 ☐ 未施行 ☐ GVHD以外の理由では完全に説明できない異常 (内容:)				
関節・筋膜P-ROM score (写真参照) 肩(1-7): 肘(1-7): 手首・指(1-7): 足首(1-4): ☐ GVHD以外の理由では完全に説明できない異常 (内容:)	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮, 可動制限	日常生活に軽度支障のある拘縮, 可動制限, 筋膜炎による紅斑	日常生活に高度支障をきたす拘縮, 可動制限(靴紐結び, ボタンがけ, 着衣など不能)
生殖器 検査の有無 ☐ 検査未施行性生活の有無 ☐ あり ☐ なし 陽性所見にチェック ☐ 扁平苔癬様変化 ☐ 紅斑 ☐ 扁平硬化性変化 ☐ 亀裂 ☐ 陰癬痕化(女性) ☐ 潰瘍 ☐ 陰核、陰唇の癒合(女性) ☐ 包茎(男性) ☐ 陰唇の再吸収(女性) ☐ 尿道口の癒着、狭窄 ☐ GVHDと考えられない異常所見 (内容:) ☐ GVHD プラス他原因と考えられる異常 (内容:)	無症状	内診で軽度異常あるが軽度不快程度	内診で中等度異常あり, 不快あり	内診で高度異常あり, 内診不応
その他 (慢性GVHDと関連のある) なし -0, 軽度-1, 中等度-2, 高度-3 ☐ 腹水(漿膜炎) _____ ☐ 重症筋無力症 ☐ 心嚢液 _____ ☐ 末梢神経障害 _____ ☐ 好酸球増多>500/ul ☐ 胸水 _____ ☐ 多発性筋炎 _____ ☐ 血小板減少<100,000/ul ☐ ネフローゼ _____ ☐ 消化器症状のない5%を越える体重減少				

Photographic Range of Motion (P-ROM)

Jagasia MH, Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) p393

Fig.1 参照

参考. Karmofsky Performance Scale (KPS)

100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

表 10. 治療効果判定基準

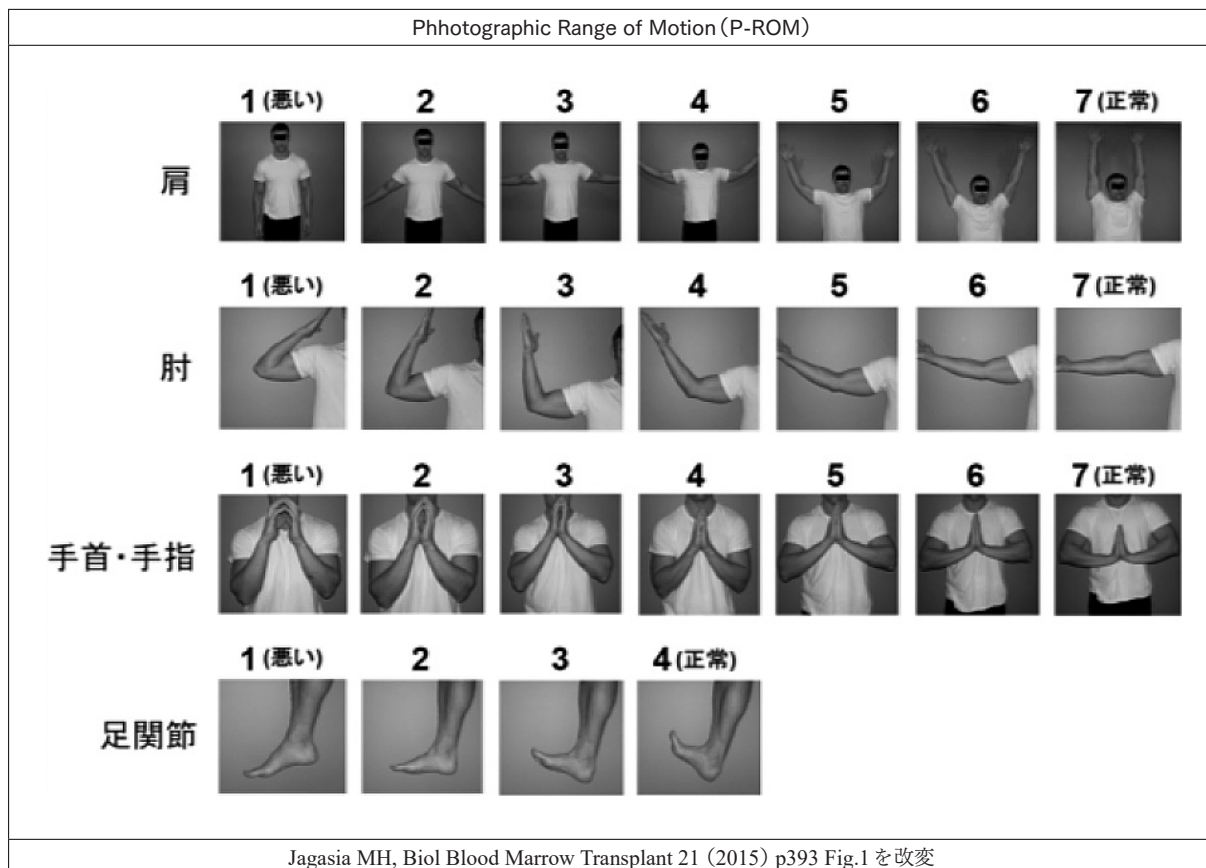
診断的徴候	CR (完全奏効)	PR (部分奏効)	Progression (悪化)
皮膚	NIH 皮膚スコア 0 への改善	NIH 皮膚スコアが 1 ポイント以上の減少	NIH 皮膚スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
眼	NIH 眼スコア 0 への改善	NIH 眼スコアが 1 ポイント以上の減少	NIH 眼スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
口腔	NIH 改変 OMRS 0 への改善	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の減少	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の増加
食道	NIH 食道スコア 0 への改善	NIH 食道スコアが 1 ポイント以上の減少	NIH 食道スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
上部消化管	NIH 上部消化管スコア 0 への改善	NIH 上部消化管スコアが 1 ポイント以上の減少	NIH 上部消化管スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
下部消化管	NIH 下部消化管スコア 0 への改善	NIH 下部消化管スコアが 1 ポイント以上の減少	NIH 下部消化管スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
肝臓	ベースの NIH 肝臓スコアが 1 点以上で、効果判定時に ALT, ALP, T-bil の正常化	50% 以上の減少	施設の正常上限値 x 2 を超える増加
肺	%FEV1 (1 秒率) の正常化 肺機能検査が施行不可能な場合には、NIH 肺スコア 0 への改善	期待 1 秒率の 10% までの増加 肺機能検査が施行不可能な場合には、NIH 肺スコア 1 ポイント以上の減少	肺機能検査が施行不可能な場合には、NIH 肺スコアが 1 ポイントを超える増加 (ただし 0 → 1 は該当しない)
関節、筋膜	NIH 関節スコア、筋膜スコアが共に 0 への改善 P-ROM スコアが 25	NIH 関節スコア、筋膜スコアが 1 ポイント以上の減少 いずれかの部位の P-ROM スコアが 1 ポイントの増加	NIH 関節スコア、筋膜スコアが 1 ポイント以上の増加 いずれかの部位の P-ROM スコアが 1 ポイントの減少
評価者の主観による GVHD 重症度	10 段階評価で 0	10 段階評価で 2 ポイント以上の減少	10 段階評価で 2 ポイント以上の増加

Mixed response : 少なくとも 1 臓器の PR 以上と増悪した臓器がある場合

Unchanged : CR、PR、Progression、Mixed response のいずれにも入らない場合

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
NIH 皮膚スコア	無症状 硬化性病変 なし	1-18% BSA	19-50% BSA 浅在性硬化病変 (つまみあげられる)	>50% BSA ☐ 深在性硬化病変 ☐ つまみあげられない ☐ 可動性の障害 ☐ 潰瘍
NIH 眼スコア	無症状	軽度 dry eye. 日常生活に支障なし(点眼1日3回まで), 無症状の角結膜炎	中等度 dry eye. 日常生活に軽度支障あり(点眼1日4回以上), 視力障害なし	高度 dry eye. 日常生活に高度支障あり, あるいは眼症状のため労働負荷, あるいは視力障害
NIH 肝臓スコア	Bil は正常範囲、ALT, ALP は正常上限の3倍未満	Bil は正常範囲であるが、ALT は正常上限の3倍以上、5倍未満あるいはALP は正常上限の3倍以上	Bil 上昇あるも $\leq 3\text{mg/dl}$ あるいは Bil, ALT が正常上限の5倍を超える上昇	Bil >3mg/dl
NIH 肺スコア	無症状	階段昇降時息切れ	歩行時息切れ	安静時息切れ、あるいは酸素を要する
NIH 関節スコア・NIH 筋膜スコア P-ROM score (写真参照) 肩 (1-7): 肘 (1-7): 手首・指 (1-7): 足首 (1-4):	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮、可動制限	日常生活に軽度支障のある拘縮、可動制限、結膜炎による紅斑	日常生活に高度支障をきたす拘縮、可動制限(靴紐結び、ボタンがけ、着衣など不能)

Photographic Range of Motion (P-ROM)



口腔 NIH 改変 OMRS	紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑 (<25%)	1	中等度 (>25%) あるいは重症の紅斑 (<25%)	2	重症の紅斑 (≥ 25%)	3
	扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化 (<25%)	1	扁平苔癬様変化 (25-50%)	2	扁平苔癬様変化 (≥ 50%)	3
	潰瘍	なし	0			<20% に広がる潰瘍	3	重症の潰瘍 (≥ 20%)	6
合計スコア									

食道 NIH 食道スコア	症状：嚥下障害 あるいは 嚥下痛 0 = 食道の症状なし 1 = この1週間で固形物や錠剤内服時に時々嚥下困難や嚥下痛がある。 2 = この1週間で固形物や錠剤内服時に <u>間歇的な</u> 嚥下困難や嚥下痛がある。(液体や柔らかいものではない) 3 = この1週間、 <u>ほぼ毎日</u> 、あらゆる経口摂取に際して、嚥下困難や嚥下痛がある。
上部消化管 NIH 上部消化管スコア	症状：すぐに満腹になる あるいは 食欲不振 あるいは 嘔気、嘔吐 0 = 症状なし 1 = この1週間で、経口摂取の <u>やや低下</u> を伴う <u>軽度</u> で時々症状 2 = この1週間で、経口摂取の <u>ある程度の低下</u> を伴う <u>中等度</u> で <u>間歇的な</u> 症状 3 = この1週間、一日中、 <u>著明な経口摂取の低下</u> を伴う <u>重症</u> で <u>持続的な</u> 症状
下部消化管 NIH 下部消化管スコア	症状：下痢 0 = この1週間で、軟便や水様便がない 1 = この1週間のうち、 <u>数日間</u> は時々軟便や水様便がある 2 = この1週間 <u>ほぼ毎日</u> 、1日を通して <u>間歇的な</u> 軟便や水様便があるが、体液量減少の予防や補正のための <u>治療は要しない</u> 3 = この1週間 <u>ほぼ毎日</u> 、 <u>一日中</u> 、ひどい下痢で体液量減少の予防や補正のための <u>治療は要する</u>

	最軽症										最重症
評価者の主観による GVHD 重症度 (10段階評価)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

VI. GVHD 予防

1. 予防法のプロトコール

現時点での標準的予防法は、カルシニューリン・インヒビター (CI) である cyclosporin (CSP) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の2剤併用療法である。近年、移植細胞源の多様化、HLA 一致同胞者間以外の移植や骨髄非破壊的移植の増加に伴い、さまざまな GVHD 予防法が試みられている。

1) CSP + MTX

これまでに行われたランダム化比較試験の結果⁴⁵⁻⁵⁹⁾から、本法は MTX 単独や CSP 単独療法に比較し、急性 GVHD の予防効果に優れ、腫瘍性、非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされている^{46, 60, 61)}。小児非腫瘍性疾患においても CSP+MTX が推奨される⁶²⁾。一方、小児腫瘍性疾患では、CSP や MTX の単独投与もコンセンサスをえられている⁶²⁻⁶⁴⁾。投与方法・投与量は EBMT の調査結果^{62, 65, 66)}が示すように多種多様である。

標準的投与スケジュール(資料4)

(1) CSP：移植後早期の投与量あるいは血中濃度と急性 GVHD の発症頻度が関連するため⁶⁷⁻⁷¹⁾、初期投与量の設定が重要である。標準的投与量は 3 mg/kg で、多くの場合 day -1 より開始される⁶⁶⁾。成人における 1mg/kg と 5mg/kg のランダム化比較試験では、前者で急性 GVHD 発症頻度が増加したものの、後方で臓器毒性が増加し、移植関連死亡率は同等であった^{72, 73)}。小児白血病における 1mg/kg と 3mg/kg の比較試験では、前者で急性 GVHD が有意に増加するものの再発率は低く結果的に生存率は同等であった⁵⁴⁾。

投与方法に関しては、2分割点滴静注法、24時間持続点滴法、単回点滴静注法(1日1回4-10時間^{74, 75)})があるが、その優劣は明らかでない。2分割投与法で推奨される目標血中濃度はトラフ値で 150-300ng/ml 程度とされる。また投与後2時間値(C₂)および3時間値(C₃)が AUC₀₋₁₂ 値と相関するとされ、C₃で 800ng/ml 以上を推奨する報告もある⁷⁶⁾。一方、24時間持続点滴法では 450-550ng/ml を推奨する報告もある⁷⁷⁻⁷⁹⁾。経口可能となれば静注量の 2-3 倍量を2分割経口投与に変更し、血中濃度を注意深くモニターする。

投与期間に関しては、HLA 適合者間移植において、シアトルで CSP の投与期間2ヶ月と6ヶ月が比較され、早期中止群で慢性 GVHD 発症の早期化、移植関連死亡の増加がみられた⁸⁰⁾。この結果から急性 GVHD がなければ day 50 前後から週に 5-10% 程度の減量を開始し、移植後6か月程度で中止する方法が標準的となっている^{46, 66)}。

慢性 GVHD に関して、CSP や TAC の血中濃度はその発症に影響しない^{70, 71)}。BMT 後では、MTX に CSP を加える、あるいは CSP の投与期間を 24ヶ月に延長しても慢性 GVHD 発症率は低下しない^{81, 82)}。一方、後方視研究ながら末梢血幹細胞移植(PBSCT)後の CSP は、6月間から12月間投与に延長した群の方が全身型慢性 GVHD の発症率が低く、PBSCT においてはより慎重な CSP の減量が必要である可能性が示唆される⁸³⁾。また、GVHD 発症例や HLA 不適合移植では慎重な減量が必要である。MTX に関しては、CSP + ステロイドと比べ CSP + MTX の方が⁸⁴⁾、また TAC + ステロイドと比べ TAC + MTX の方が⁸⁵⁾、慢性 GVHD の発症率が低く、ステロイドに比べ MTX の追加は慢性 GVHD 予防効果がある。

(2) MTX：原法⁴⁵⁾は 15mg/m² (day 1) および 10mg/m² (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では、day 11 の MTX を省略して 10 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も原法との比較はなされていないものの広く実施されている。最近では 5 mg/m² (day 1, 3, 6) の minidose MTX 法も用いられる⁸⁶⁾。欧米では、day 11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する⁸⁷⁾、あるいは増加しないという報告がある⁸⁸⁾。一方、PBSCT と BMT の9つのランダム比較試験のメタアナリシスでは、3回投与では BMT より PBSCT の成績が不良であったのに対し、4回投与では PBSCT 群の生存率が高く、PBSCT における4回投与の意義が示唆された⁸⁹⁾。

日本人では3回投与と4回投与は比較検討されていないが、HLA不適合移植では4回投与法を考慮することは妥当である。

2) TAC + MTX

CSPとTACの比較試験(HLA 適合同胞間⁹⁰⁻⁹⁵⁾、非血縁者間⁹⁶⁻⁹⁹⁾)において、一般的に、TAC群で急性GVHDの頻度が低いが、生存率には差はみられていない。米国における血縁者間および非血縁者間における2つの前向き比較試験では^{94, 97)}TAC群で急性GVHD発症頻度の低下が示されている^{77, 80)}。しかし、これらの試験の結果を再検討したところ差がみられないとする結果も報告されており⁷⁾、GVHDを対象とした比較試験の難しさが示唆されている。わが国における非血縁者間骨髄移植での両者の前向き比較試験では、TAC群で急性GVHD抑制効果が示されているが、生存率には差はみられない⁹⁵⁾。一方、TAC群で急性GVHDの軽減に伴う生存率の向上が示唆される多数例での後方視的解析の結果も報告されている¹⁰⁰⁾。効果と副作用は血中濃度に影響されるが、TACを15ng/ml、CSPは24時間持続点滴法で500ng/mlを目標に血中濃度管理した場合に、成人非血縁者間移植において両群間で効果と副作用に差がなかった¹⁰¹⁾。

TACの非経口初期投与量は0.02 - 0.03 mg/kg/day と原法より少量の持続点滴が推奨される。目標血中濃度は当初10-30ng/mlとされたが⁹⁴⁻⁹⁶⁾、高濃度では副作用が増加することから10-20ng/mlが妥当とされた¹⁰²⁾。その後MD Andersonで、低用量群(6.6 ng/ml: 6-10 ng/ml)と高用量群(8.8 ng/ml: 6-12 ng/ml)が比較され、前者でGVHDの発症が増加することが報告された。このような結果から最近では、8-20ng/ml程度が目標とされることが多いが、15ng/ml以上では注意深く管理する必要がある。わが国の小児では7-12ng/mlが妥当とする報告もある¹⁰³⁾。経口可能となれば血中濃度を注意深くモニターしながら静注量の3-4倍量を2分割経口投与に変更し、CSPと同様に減量中止する。米国ではTAC併用時には短期MTXの少量投与(5mg/m² day 1, 3, 6, 11)も安全に実施されている^{86, 98)}。

3) CSP/TAC + mycophenolate mofetil (MMF)

HLA一致血縁者間BMTに対するGVHD予防法としてCSP+MTX(5mg/m² 3回投与)とCSP+MMF(1.5 g/day)のランダム化比較試験において、急性GVHDの発症頻度には差はないものの、後者において粘膜障害の軽減と早い好中球生着がみられている¹⁰⁴⁾。PBSCT例に限ったTAC+MTXとTAC+MMF(30 mg/kg/day)のランダム化比較試験では、II-IV度急性GVHDの頻度は同等であった¹⁰⁵⁾。この試験ではMMFは240日間投与され、その後360日で終了する長期投与法がとられたにもかかわらず、サブセット解析の結果、非血縁者間移植におけるIII-IV度急性GVHDの頻度はMMF群で有意に高く、非血縁者間PBSCTではMMFの使用は推奨されない。一方、MMFは保険適応ではないものの、重度の口内炎が少なく、血小板生着遅延のリスクがMTXより低い¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾、わが国でも臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植、感染合併例、口内炎リスクの高い例での医学的必要性から幅広く使用されている^{109, 110)}。国内で行われた多施設共同前方視的Phase II試験では、TAC+MMF(3 g/day)予防により非血縁BMT後の急性GVHDは抑制され(grade II-IV 25.8%)、3年非再発死亡率は6.5%であった¹¹⁰⁾。一方、CSP+MMF(1.5 g/day)予防を用いた血縁者間移植後の急性GVHDは、grade II-IVが45.0%で、特にMMFの代謝産物であるMPA血中濃度が低い例でGVHD発症頻度が高かった。CSP+MMFはCSP+ステロイドに比べ慢性GVHDの頻度が低い可能性が示唆されているが¹¹¹⁾、CSP+MTXとの有意な差は認めていない¹⁰⁶⁾。欧米では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植の大多数でMMFによるGVHD予防が行われている⁶⁶⁾。また最近のEBMT-ELNのガイドラインでは、ミニ移植における標準的GVHD予防法としてCsA+MMFが推奨されており、臍帯血移植におけるGVHD予防法としてCsA+MMFが推奨されている¹¹²⁾。MMFの投与量は米国における第I/II相試験において検討されているが、血中濃度の変動が大きい¹¹³⁻¹¹⁵⁾ため、血中濃度のtargetingも検討されている¹¹³⁻¹¹⁵⁾。骨髄非破壊的移植で用いた場合、慢性GVHDの頻度が高くなる可能性も示唆されている¹¹⁶⁾。

4) CSP + ステロイド

本法はCSP+MTXと比較して急性GVHDは同等であるが慢性GVHDは増加すると報告されてい

る^{84, 117)}。ステロイドを予防法に加えることにより急性 GVHD あるいは生存率が有意に改善したとの報告はなく、感染症が増加する可能性が指摘されている。

5) CSP + MTX + ステロイド

標準的な CSP+MTX にステロイドを追加する方法も試みられたが、その有用性はみられていない^{51, 118-120)}。

6) MTX 単独法

CSP 導入以前の予防法として標準的なものであったが、現在では、一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施され^{64, 121)}、わが国でも MTX 単剤と CSP 単剤とを比較した結果、GVHD の発症率や生存率等に関してほぼ同等との報告がなされている¹²²⁾。

7) 抗胸腺細胞グロブリン (ATG)

欧州では標準的 2 剤併用療法に ATG を加えた 3 剤併用療法が非血縁者間移植、とくに PBSCT に対して試みられ、急性および慢性 GVHD や慢性肺障害が減少することが報告され、長期 QOL 改善の観点から注目される^{123, 124)}。ウサギ由来の ATG (Thymoglobulin® と ATG Fresenius®) を使った 6 つの無作為化比較試験¹²³⁻¹²⁹⁾ のメタ解析では、製剤によらず ATG を加えることで急性および慢性 GVHD が有意に減少した。全生存率、再発率、無病生存率、非再発死亡率に差はなかったが、ATG 追加群で好中球と血小板の生着遅延を認め、CMV と EBV の再活性化が多く注意が必要である¹³⁰⁾。本解析対象の多くが低リスクの骨髄破壊的移植であるが、骨髄非破壊的移植における ATG 追加は、急性 GVHD は減少せず慢性 GVHD は減少、再発リスクは増加の可能性が報告されている^{131, 132)}。また、先述のメタ解析において非血者間 BMT および PBSCT 後の GVHD が減少したが、血縁者間移植は 1 つの試験のみで PBSCT 後の急性 GVHD には有意差がなく、慢性 GVHD は減少と報告されている¹²⁸⁾。後方視的解析でも血縁者間移植における ATG 追加は、慢性 GVHD を減少させるが、急性 GVHD に関しては結果が一定していない^{133, 134)}。我が国における後方視的解析では、非血縁骨髄移植後の急性および慢性 GVHD を著明に抑制させている¹³⁵⁻¹³⁸⁾。また国内で行われた多施設共同前方視的 Phase II 試験では、非血縁骨髄ミニ移植の前処置に ATG Fresenius 5 mg/kg を併用し、急性 GVHD は抑制され (grade II-IV 37.0%, grade III-IV 0%)、3 年非再発死亡率は 7.4% であった¹³⁹⁾。

ATG の量や使用時期は一定しておらず、至適な投与方法は不明である。わが国で使用できる thymoglobulin の投与量についても総投与量 2.5mg/kg から 15mg/kg と報告によってかなりのばらつきがあり、一定の結論は得られていない。イタリアでは非血縁者間移植において、thymoglobulin 7.5mg/kg と 15mg/kg の効果を連続する 2 つの試験結果から検討された¹²⁵⁾。7.5mg/kg では GVHD 発症抑制効果はみられなかったが、15mg/kg 投与で急性および慢性 GVHD 発症の低下がみられた。しかし感染症が増加し、生存率の改善はみられなかった。長期フォローした結果、投与量にかかわらず ATG 投与群では晩期肺合併症の低下がみられた¹²⁶⁾。MD Anderson がんセンターで、非血縁者間移植において 4.5mg/kg と 7.5mg/kg のランダム化比較試験が行われたが差はなく、4.5mg が推奨とされた¹⁴¹⁾。このように最近では 2.5-7.5mg/kg といった以前よりも低用量が用いられるケースが増加している。全体としてみると、海外の例では 3mg/kg 未満の少量投与では GVHD 抑制効果が不十分で、6mg/kg 以上の大量投与では再発や感染症などの毒性が強く出る懸念がある^{132, 142)}。国内からの報告においては、Thymoglobulin 投与量は非常に少ないが (中央値 1~2.5 mg/kg^{137, 138)}、HLA 不一致・幹細胞ソースなどの GVHD リスクや ATG 投与のタイミングが異なるため解釈には注意を要する。我が国における GRFS の解析によると、ATG 使用により標準リスク疾患においては GRFS 向上をもたらすが、成人の HLA1 座不一致血縁者 PBSCT や CBT では再発の増加の可能性も報告されている¹⁴⁰⁾。

8) 大量エンドキサン療法 (PT-CY)

移植後の大量エンドキサン (PT-CY) は主に HLA 半合致移植で使用されるために、HLA 不適合移植ガイドラインで詳細に記載し、本稿では HLA 一致移植および慢性 GVHD 関連の記載にとどめる。HLA 一致骨髄破壊的 BMT では CI や MTX を併用しない PT-CY 単独による予防でも Grade III-IV

の急性GVHDは10-15%であった¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾。しかし、骨髄非破壊的移植やPBSCTにおけるPT-CY単独療法は、急性GVHDと非再発死亡が高頻度になるため¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾、CI + MTX/MMFが併用される。PT-CYとCI(+MTX/MMF)併用によりHLA一致PBSCT後の急性GVHDは良好に予防されるが、従来のCI + MTX/MMFやATG併用CI + MTX/MMFとの比較は不十分であり、臨床試験で行われるべきである¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾。

HLA一致BMTに対するPT-CY単独療法のまとまった報告では、慢性GVHDは10-14%と非常に低い成績であった¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾。Historical controlでは慢性GVHD発症率50%以上であるため、PT-CY単独療法後は明らかに低いと思われるが比較試験はない。PBSCTにはPT-CYとCI(+MTX/MMF)が併用され、慢性GVHD 16%と良好な成績が報告されている¹⁵⁰⁾。MoiseevらはATGとCI併用群と比較し、PT-CY/CI併用群の方はgrade III-IVの急性GVHDおよび慢性GVHDの発症頻度が有意に低いと報告している¹⁵¹⁾。両者の優劣は今後の課題であるが、少なくともATGに劣らないCIへの上乘せ効果がPT-CYにはあると考えられる。後向き研究ながら1抗原不一致移植でも両者は同程度の成績であり、前向きの比較試験が待たれる¹⁵²⁾。

PT-CYに慢性GVHD予防効果があることはHLA半合致移植でも明らかとなっている。PT-CYとCI/MMFを併用したHLA半合致移植後は、CI/MTXで予防した骨髄破壊的あるいは非破壊的HLA一致移植と比べて慢性GVHD頻度が低い¹⁵³⁻¹⁵⁷⁾。また、HLA半合致移植のドナーソースはBMTが多いがPBSCTに限ったサブ解析でも慢性GVHD頻度は低かった^{157, 158)}。PBSCTが多く含まれる移植の解析で、CSP/MTXとPT-CYの併用した群は、CSPとATG併用群に比べて慢性GVHD頻度は低い可能性が報告されている¹⁵⁹⁾が、報告によりばらつきがあり両者の優劣は不明である^{154, 160)}。

2. HLA不適合移植におけるGVHD予防

1) HLA1抗原不適合血縁者間移植

HLA適合血縁者間移植とHLA1抗原不適合血縁者間移植の移植成績の大規模な比較研究の結果では、後者ではGVHDの頻度が高いため、寛解期移植では生存率がやや低下する一方、進行期移植では同等である¹⁶¹⁻¹⁶³⁾。近年、非血縁者間骨髄移植においてはHLA-A, -B, -C, -DRB1座をアリルレベルで適合させたドナーを選択するようになり、8/8アリル適合非血縁者間移植に比べ、GVH方向にHLA1抗原不適合の血縁者間移植はgrade III-IVの急性GVHDの発症頻度が有意に高く、また治療関連死亡率も高いことが報告された¹⁶⁴⁾。また、抗原適合でもアリル不適合の血縁者間移植は、アリル適合血縁者間移植と比較してGVHD発症頻度が高く、生存率が低い¹⁶⁵⁾。現在、HLA適合移植に準じたGVHD予防を選択されることが多いが、GVHD予防を強化する必要性が示唆され、少量ATGを追加した臨床試験が行われている。HLA1アリル不適合非血縁者間移植では、適合非血縁者間移植に比べ5-10%生存率が低い^{166, 167)}。現在、HLA 1座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型GVHD予防法とATG併用GVHD予防法の無作為割付比較試験が行われている。

2) HLA2抗原以上不適合移植におけるGVHD予防

これらはHLA半合致移植であり、T細胞除去法と薬剤によるGVHD予防法が開発されてきた。T細胞除去移植は欧米ではCD34細胞精製と、CD3あるいはTCR $\alpha\beta$ に対する抗体を用いたex vivo T細胞除去法が主体である¹⁶⁸⁻¹⁷²⁾。しかしわが国では保険適応はなく、日和見感染症などのリスクも高いため、臨床試験として実施されるべきである。薬剤による方法ではCSP/TACにMTX/MMF/mPSLを加え、さらにATGを追加する3-4剤併用療法が用いられることが多い^{151, 152, 173-178)}。最近では、前述のとおりPT-CYがGVHD予防として用いられることがある。詳細は「HLA不適合移植ガイドライン」に記載する。

3. 臍帯血移植におけるGVHD予防

臍帯血移植においても、一般的にはCSPあるいはTACと短期MTXあるいはMMFとの併用が行

われている^{74, 179-184)}。HLA不適合数によるGVHD予防法の変更は一般には行われていない。CSP単独投与の場合は移植後早期合併症が多く¹⁸⁵⁾、MTXやMMFを併用することでpreengraftment immune reactionの減少、移植後早期の非再発死亡率を減少させる可能性が示されている¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾。CI+MTXに比べCI+MMFの方が、粘膜障害は少なく、生着も早いため、わが国を含め国際的に臍帯血移植で幅広く使用されている^{106, 107)}。本邦の骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植における後方視解析では、MMF群の方がMTX群に比べ急性GVHDの頻度は高く、再発率は少ない可能性が報告されている¹⁸⁹⁾。一方、本邦の骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植における後方視解析では、MMF群の方がMTX群に比べ急性GVHDの頻度は高く、再発高リスクAMLにおいて再発率は有意に少なかった¹⁹⁰⁾。ただし、両者の用法・用量が不明なため、特にMMFの用量により結果が異なる可能性がある¹⁸⁹⁻¹⁹²⁾。ATGは免疫再構築が遅れ生存率の低下に繋がる報告されている^{193, 194)}。

4. 再生不良性貧血におけるGVHD予防

HLA一致同胞間骨髄移植におけるCSP+MTXとCSP単剤とのランダム化比較試験の結果、GVHDの発症率は変わらなかったものの、前者において生存率の向上が認められた¹⁹⁵⁾。CSP+MTX群とMTX単独群との比較試験でも、前者において急性GVHDの低下と生存率の向上がみられた⁵²⁾。以上からCSP+MTXが標準的とされてきたが^{61, 196)}、TAC+MTXやMMFも用いられている¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾。また、頻回輸血歴を有する患者に対する移植や、非血縁者間移植では前処置にATGの使用が推奨されてきた^{197, 198, 200)}。HLA適合同胞間移植におけるcyclophosphamide (CY) 単独とCY+ATG (equine ATGもしくはLymphoglobulin) のランダム化比較試験ではATGによる生存率改善効果は明らかではなかったが²⁰¹⁾、本試験には不十分な点も指摘され、また、最近のEBMTにおける多数例の解析でもATGの使用例で生存率が高く、ATGの使用は依然として推奨される²⁰²⁾。

Ⅶ. 急性GVHDの治療

1. 一次治療

1.1 GVHDを発症したすべての発症例に対して治療をしなければならないわけではなく、軽症例では自然寛解もあり、治療薬剤の副作用も考慮しなくてはならない。一方、治療開始時期が遅れることにより、急性GVHDおよびその関連病変が悪化し、予後不良に陥ることもしばしばである。治療適応は原則として重症度Ⅱ度以上が対象となるが、以下に述べる種々の臨床的所見を総合的に判断して決定する^{19, 203-205}。軽症例では、カルシニューリン阻害剤の血中濃度の適正化を試み、ステロイド外用剤などの局所療法を実施する¹¹。

1.2 重症度Ⅰ度でも治療開始を考慮する場合

- ・GVHD予防が十分になされていない症例。
- ・HLA不適合移植や非血縁者間移植など、急性GVHDが重症化しやすいと考えられる症例。
- ・GVHDに関連する諸症状が急速(24時間以内)に悪化する症例。

1.3 重症度Ⅱ度でも経過観察を考慮してよい場合

- ・HLA適合例で、皮膚、上部消化管に限局し、安定した臨床所見を呈する症例(gradeⅡa)³⁹。
- ・他の疾患の合併が考えられる場合。

1.4 治療薬剤：予防法の違いを考慮する必要があるが、標準的初期治療薬は副腎皮質ステロイドであり、methylprednisolone (mPSL) が用いられる。単剤でmPSLより優れた薬剤は報告されていない^{19, 65, 203, 206}。急性GVHD予防薬は続行する。ステロイドをGVHD予防の目的で投与している場合には、増量、あるいは二次治療への移行が選択肢となる。

1.4.1 ステロイドの初期投与量：mPSLの投与量に関する唯一の比較試験は、Ⅰ度以上の急性GVHDを対象としたイタリアにおける2mg/kgと10mg/kgのランダム化比較試験であるが、有効率や生存率に差はなかった²⁰⁷。また、急性GVHDがⅡ度以上になってからmPSL 2mg/kgで治療した群と、急性GVHD発症早期よりmPSL 10mg/kgを投与した群とのEBMTにおける後方視的比較検討では、後者で白血病再発率や感染死亡率が高かった²⁰⁸。一方、シアトルでの後方視的比較研究では、GradeⅠ-ⅡではPSL 1mg/kgでの治療の有効性が示された³⁹。これらの結果から、gradeⅢ-ⅣではmPSLあるいはprednisolone (PSL) 2 mg/kgの1日2分割投与(朝、夕)が、gradeⅡでは1mg/kgが標準的とされている^{11, 209, 210}。わが国では軽症例ではmPSLあるいはPSL 0.5-1 mg/kgの少量投与も経験的にしばしば行われ、その有効性が知られている。ただし2mg/kgとの前向き比較研究はなされていない。またGradeⅢ以上でのPSL 1mg/kgの効果については検証されていない²⁰⁶。

全身的ステロイド使用量を減量するため、局所療法を早期から併用する試みも報告されている。シアトルでは、Ⅱ度をⅡaとⅡbとに細分類し、gradeⅡaを”mild GVHD”、gradeⅡb-Ⅳを”more than mild”GVHDとし、重症度Ⅱaでは、ステロイド初期投与量を1mg/kgに減量する代わりに、わが国では保険適応外であるが、非吸収性(一部は吸収される²¹¹)の経口ステロイド剤であるbeclomethasone dipropionate (BDP)を投与することで良好な治療成績が報告されている³⁹。このように局所療法によって、全身性ステロイドの投与量を必要最小限とすることは、移植成績に好影響を及ぼすものと考えられ、日本では保険適応外であるが、国際的に推奨されている^{11, 212}。消化管GVHDにおけるbeclomethasone経口投与法の有効性は、ランダム化比較試験^{213, 214}や非比較試験^{215, 216}によって報告されている²¹⁷。

一方、治療成績の向上を目指して、Etanercept、MMF、Denileukin、Pentostatinのいずれかを追加するランダム化第Ⅱ相試験が行われ、MMF+ステロイド併用療法の有用性が示唆されたため²¹⁸、MMF+PSLとプラセボ+PSLを比較する二重盲検無作為化の第Ⅲ相比較試験が行われたが、無GVHD生存の改善は認められなかった²¹⁹。以上より現時点で急性GVHDに対する一

次治療はステロイド単剤である^{11, 206)}。

ステロイド投与期間に関しては、3ヶ月と5ヶ月の比較試験で急性GVHDのコントロール、慢性GVHDの発症率、生存率に差がみられず、3ヶ月程度の投与期間が妥当と考えられる²²⁰⁾。ステロイドの有効率は、重症度が高いほど低い^{19, 203)}。わが国における3436例を対象としたステロイド反応性の報告では、63.7%に奏功が得られ、幹細胞源別にみると、臍帯血移植で反応が良好であった²²¹⁾。

1.4.2 初期治療の効果判定

初期治療の効果判定は、経験的に治療開始後2-3週間以内の臓器障害の改善の有無によりなされてきたが²²²⁾、最近、イタリアのグループから、治療開始5日目のステロイド反応性が予後に関連するとの報告がなされ^{217, 223)}、欧米ではより早期に効果判定を行うのが標準的になった^{73, 210, 224)}。初期量の投与期間に関しても、従来は2週間程度投与していたが、より早期の減量も可能であることが明らかとなった^{73, 207, 210, 223, 224)}。とくに腸管、肝GVHDでは、皮膚GVHDに比較し治療応答に時間がかかることが多く、2週間程度効果判定を待つのも妥当である²¹⁰⁾。このように、最近のコンセンサスによれば、治療開始5日目の時点で改善が認められれば、症状に応じて6-14日目よりステロイド減量開始してよい。その後、5-7日毎に10%程度を目安に減量してよい。また、3-5日で0.2mg/kg ずつ減量し、20-30mg となったら減量を緩徐にすることも推奨されているが、減量スピードはGVHDの重症度や改善度にあわせて決定すべきである²⁰⁶⁾。改善がみられない場合は、むしろ早めに二次治療へ移行することが推奨されている。ステロイド治療の有効性は欧米では40-60%とされるが^{203, 220, 224, 225)}、日本ではgrade II以上に対し64%と報告されている²²¹⁾。

2. 二次治療

2.1 国際的に標準的な二次治療の適応を示す^{207, 223)}。

- ・治療開始3日目以降の悪化。
- ・治療開始5日目の時点で改善がみられない。

2.2 治療によって症状が安定している場合、grade IIIでは1週間程度、grade IIでは2週間程度効果を待つのも妥当である^{203, 206, 222)}。

2.3 治療法：以下に具体的な二次治療を示すが、海外においても比較試験によってその有用性が示されているものはなく、多くはわが国では保険適応外である。CIBMTRのアンケート調査によれば、ATG、MMF、抗TNF製剤、ステロイド・パルス、抗CD25抗体などがよく使用されている²²⁶⁾。英国のガイドラインでは、ATG、MMF、抗TNF製剤、体外循環光療法(Extracorporeal photopheresis: ECP)が二次治療の選択肢として、MTX、間葉系幹細胞(MSC)が三次治療として挙げられている¹¹⁾。シアトルのDeegは、皮膚GVHDの二次治療としてATG、Campath、抗CD25抗体、ECP、MMFなどを、肝GVHDにATG、抗CD25抗体、ECPなどを、腸管GVHDにBDP、ATG、抗TNF製剤、MSCなどを挙げている²¹⁰⁾。

2.3.1 TAC

CSPからTACへの変更も試みられているが、現時点ではその有用性は明らかでない^{227, 228)}。

2.3.2 ステロイド減量中の増悪：まずステロイドの再増量(1-2 mg/kg)を行う。改善がみられない場合、すみやかに以下の治療法に移行する。

2.3.3 中等量―大量ステロイドパルス療法

中等量(2-4 mg/kg)あるいは大量(10-20 mg/kg)のmPSLを3-5日間投与する。中等量と大量の比較試験は行われていない。シアトルでの中等量mPSLの有効率は48%と報告されている²²²⁾。一方、中等量mPSLの投与を受けた群の非再発死亡率は約50%にも達することから²²³⁾、欧米ではステロイドパルス療法は行われなくなりつつある²¹⁰⁾。

2.3.4 ATG

ATGは国際的に最もよく使用されている二次治療薬である^{205, 209, 210}。その有効率は19%–56%と報告されているが、1年生存率は10%程度で、死因の多くは感染症である^{205, 210, 229–235}。製剤間また施設間でその投与方法はまちまちである^{209, 230}。保険承認されているサイモグロブリンの用法・用量は2.5–3.75mg/kg/日の5日間投与であるが、本邦の実臨床で使用されている量は、総投与量中央値2.5mg/kgとかなり低い²³⁶。ATG二次治療の効果は、CRとPRを合わせて60%と、少量ATG治療でも良好な効果が得られる可能性があるが、至適用法・用量は不明である。

2.3.5 TNF- α 阻害剤(保険適応外)

TNF阻害薬として、人の免疫グロブリンとマウスの免疫グロブリンのキメラでモノクローナル抗TNF抗体であるInfliximabと、可溶性TNFp75受容体とIgGのFc部分の融合タンパクであるEtanerceptが使用されている。前者が可溶性TNF、細胞膜結合型TNFの両者を標的とするのに対し、後者はTNFの細胞上のレセプターへの結合を阻害する。結核、真菌などの感染症の発症リスクの上昇に注意が必要である²³⁷。

Infliximabの全奏成功率(CR+PR)は60–80%程度で、臓器別有効率では、消化管、皮膚で高いが、肝臓に対する有効率は50%以下である^{233, 238–241}。小児例での使用経験も報告されている²³⁹。また初期治療として、mPSL単剤とmPSL+infliximab併用の第III相ランダム化比較試験が行われたが、有効性に差はみられていない²³³。Etanerceptの使用経験はまだ少ない。米国ではII–III度急性GVHDに対する初期治療として、mPSL 2mg/kgと併用し、69%の完全寛解率が報告されmPSL単独のhistorical controlと比較して良好な成績がえられる可能性が報告されている^{242, 243}。

2.3.6 MSC

米国Osiris社の開発したMSC製剤Prochymal[®]と類似のテムセル[®]HS注が2015年から本邦で再生等医療製品として保険承認を得た。本邦における第II/III相試験では、25例のステロイド抵抗性gradeIII以上の急性GVHDに対して、MSC投与開始4週時点でのCRまたはPRは60%、投与開始後24週までに28日間以上継続するCRは48%であった²⁴⁴。Osiris社が行ったステロイド抵抗性急性GVHDに対する二次治療として、何らかの二次治療薬+Prochymalと何らかの二次治療薬+プラセボの二重盲検比較試験の結果では、主要評価項目(28日間以上継続するCR)については有意な差を認めなかったが、肝と消化管のGVHDには有効である可能性が示唆された。しかし、試験によって臓器別の有効性は一定していない。メタ解析では約50%に効果があり6ヶ月間生存には寄与するが、長期生存を含めステロイド抵抗性GVHDに対する効果の確認には、さらなる臨床研究が必要である^{245, 246}。英国のガイドラインでは三次治療に位置づけられている²⁴⁷。

2.3.7 MMF(保険適応外)

ステロイド抵抗性の急性GVHDに有効であったとの少数例での報告がある^{248–253}。血中濃度の変動が大きく^{113, 114}、血球減少、消化管毒性、日和見感染症の増加に対する注意が必要である。

2.3.8 ECP(保険適応外)

ECPは欧米では二次治療として一般的に行われている治療法である¹¹⁾。慢性GVHDと比べ急性GVHDに対する報告は少なく、無作為化試験もない。全奏効率は65–100%で、CRは皮膚(85%)、腸管(62%)、肝臓(57%)の順に多い²⁵⁴。

2.3.9 便細菌叢移植(FMT: fecal microbiota transplantation)(保険適応外)

腸内細菌叢の乱れと急性GVHDは双方向に影響し、腸内細菌叢の改善がGVHD治療になる可能性が指摘されている²⁵⁵。小数例(4例)ながらFMTにより腸管GVHDが改善することが報告されている²⁵⁶。

2.3.10 キナーゼ阻害剤(保険適応外): ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤をマウス実験モデルで使用する

と、ドナーT細胞のGVHD標的臓器への浸潤およびTh1/Th17細胞分化を抑制する作用

を認め²⁷⁷⁻²⁸⁰⁾、急性および慢性GVHDに対する効果が期待される。ステロイド抵抗性急性GVHD54人に対し、46%のCRを含む81.5%に効果を認めたと報告されている²⁸⁰⁾。

2.3.11 その他の薬剤：参考として資料4に示す。

3. 治療効果判定基準^{203, 257, 258)}：

- (a) Complete response (CR)：急性GVHDによるすべての臓器障害が消失
- (b) Partial response (PR)：少なくとも一臓器のstageが改善し、他の臓器のstageが悪化しない場合
- (c) Mixed response (MR)：少なくとも一臓器のstageが改善したが、他の臓器のstageが悪化した場合
- (d) Progression (PG)：少なくとも一臓器のstageが悪化し、他の臓器のstageの改善がみられない場合
- (e) No change (NC)：いずれの臓器障害において、改善も悪化もみられない場合

Ⅷ. 慢性GVHDの治療

1. 治療の適応

- 1.1 治療の分類：慢性GVHDに対する治療は全身療法として最初に行われる一次治療と抵抗性の場合の二次治療、および局所療法、支持療法に分けられる。
- 1.2 局所療法の適応：慢性GVHDが重症度分類¹⁾で軽症に分類される場合、すなわち1～2臓器に局限し、かつ機能障害をきたしていない場合は原則として局所療法を選択する。
- 1.3 全身療法の適応：中等症以上、または軽症であっても筋膜障害など機能障害や肝障害を呈する場合、あるいは高リスク因子を有する例(血小板10万以下、progressive onset、PSL 0.5mg/kg以上投与中の発症、総ビリルビン2mg/dL以上など)が適応となる^{1, 6, 259, 260)}。
- 1.4 全身療法開始時期：早期の治療開始は慢性GVHDの重症化を防止する可能性があるが感染症の増加も懸念される。開始時期や治療強度は厳密なものではなく、種々の要件をふまえて患者毎に決定される⁶⁾。①慢性GVHD診断時予後不良因子の有無、②基礎疾患が腫瘍性か非腫瘍性か、③感染症合併の有無とその危険性、④病変の伸展速度など。

2. 予後推定因子

- 2.1 現在までに種々の予後推定因子が同定されている。ほぼ共通する危険因子としてprogressive typeの発症形式、血小板減少(10万以下)、広範な皮膚病変、消化管障害、PS不良が挙げられる。
 - (a) Johns Hopkins score²⁶¹⁾：progressive typeの発症形式、血小板減少、広範な皮膚病変による層別化がなされている。
 - (b) IBMTR index²⁶²⁾：KPS、下痢、体重減少、皮膚・口腔病変の4つで層別化がなされている。
 - (c) 日本からの報告：JHSCT GVHD Working groupの4818例の解析では、移植後2年での慢性GVHDの発症頻度は37%で、女性ドナーから男性患者への移植、CMV既感染、末梢血幹細胞移植、ATG非投与、急性GVHDの先行が発症危険因子として同定された⁴³⁾。一方、臍帯血移植ではextensiveタイプの慢性GVHDが低頻度で、とくに、口腔、眼、肝、肺、関節病変が少ないとされた⁴³⁾。骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の解析では、限局型では再発の低下から生存率の向上がみられるが、全身型では予後不良と報告されている²⁶³⁾。

3. 全身療法(一次治療)

- 3.1 標準的治療法：CI維持療法中に発症した場合や急速進行性の場合はステロイドが標準的である。PSL 1mg/kgが標準とされるが、症状や合併症の有無によって、経験的にそれより少量での治療も行われている。CI減量中に発症した場合はそれらの増量がまず試みられる治療法である²⁶⁴⁾。ステロイド投与中の発症であればステロイドの増量、CIを追加・増量するが標準的治療法はなく研究的治療となる²⁶⁵⁾。
- 3.2 CIの併用：ステロイドの量を減量できる利点をもつが、ステロイド単剤と比して成績の向上が期待できるのは血小板10万以下の症例に限られる²⁶⁶⁾。他の薬剤の追加も検討されているがこれまでのところ有意な成績向上は得られていない²⁶⁷⁾。
- 3.3 ステロイド投与方法：有害事象軽減のため連日投与で開始した後、隔日投与法に切り替えて減量していく方法が推奨されている。シアトルグループの方法が標準的とされ、PSL 1mg/kgを最低2週間投与し、所見改善の兆候が認められれば減量を開始する。以後症状の悪化をみない程度に減量を続け、約6-8週かけて1mg/kgの隔日投与まで緩徐に減量するのを目標とする。有害事象出現を勘案しつつ症状の改善がある間は投与量を維持するか、月に10-20%の緩徐な減量を行う方法をとる²⁶⁸⁾。このようなステロイド投与方法が日本人に適切かどうかは検証されていない。欧州での調査でも80%の施設が初期投与は2週間と回答している²⁵⁹⁾。最近のCIBMTRのアンケート調査によれば、約80%の医師が隔日投与法を行っている²²⁶⁾。
- 3.4 治療効果の判定：涙腺障害や一部の皮膚・口腔病変など、不可逆性病変は治療続行の目安にな

らない。活動性の評価は不可逆性の病変を除外する^{3,6)}。2005年の判定基準は2014年のワーキンググループからの報告で修正された²⁶⁹⁾。表8に効果判定基準を示す。

Complete response (CR)、Partial response (PR)、Progressionを表10に占めす。また、

Mixed response：少なくとも1臓器のPR以上と増悪した臓器がある場合

Unchanged：CR、PR、Progression、Mixed responseのいずれにも入らない場合

- 3.5 CIの投与法：CSP 4～6mg/kg（経口）、TAC 0.09～0.12mg/kg（経口）を血中濃度、有害事象を考慮しつつ連日投与する²⁷⁰⁾。減量、中止は原則としてステロイドの中止後行う²⁶⁴⁾。

4. 全身療法(二次治療)の適応

- 4.1 二次治療の適応：一次治療であるPSL 1mg/kgを2週間投与しても増悪する場合、あるいは4-8週間0.5mg/kg以上のPSLを継続したにもかかわらず改善しない場合、または症状再燃のためPSLを0.5mg/kg未満に減量できない場合は、早期に二次治療を行う適応がある⁶⁾。一方で、長期的にPSLを0.25mg/kg以下に減量できない場合には、二次治療によってステロイド減量ををはかることは妥当である²⁷¹⁾。
- 4.2 二次治療開始時期：重症で難治性の場合はより早期に二次治療に移行するが、皮膚の硬化性病変など比較的緩徐に改善する病変を指標とする場合は二次治療開始を遅らせることは妥当である⁶⁾。また二次治療に用いる薬剤の毒性が高いと予測される場合は一次治療を延長することも適切な判断である。

5. 二次治療

- 5.1 二次治療：以下に具体的な二次治療を示すが、標準的な治療法は確立されていない。日本で保険適応のある薬剤は限られる。欧米では、MMF、シロリマス、ECP、リツキシマブ、ペントスタチン、ステロイドパルス療法などが使用され、各種薬剤の第2相試験の結果によると約40%以上に有効であるが、明らかに優れている治療法は確立されていない。7.5mg/m²週1回の低用量MTX療法²⁷²⁾や10～40mgのプラバスタチン²⁷³⁾の報告もあるが、プラセボとの比較試験ではないため有用性は不明である。2008年のCIBMTRのアンケート調査によれば、二次治療の約50%でMMFが使用されていたが、最近の20年間で最も多くの第II相臨床試験が行われたのはECPであった²²⁶⁾。代表的な二次治療薬を資料5に示す。効果判定は症状の改善度とステロイド減量効果によってなされる。

- 5.1.1 ECP(保険適応外)：これまでのステロイド抵抗性慢性GVHDに対する報告によれば、皮膚病変に対する60-80%の高い奏効率が示され、早期開始による改善率向上も示唆されている^{274, 275)}。皮膚以外の病変に対する有効率は報告によりばらつきが大きい、粘膜、肝や肺病変にも有効と報告されている²⁷⁵⁾。皮膚病変を有するステロイド治療抵抗性慢性GVHD患者を対象に、従来治療群と12-24週間のECP併用群を無作為比較試験が行われ、主要評価項目である治療開始後12週時点でのTTS (total skin score) 改善割合は両群で有意差がなかった²⁷⁶⁾。副次評価項目のステロイド50%以上減少割合は、ECP併用群が有意に多かった(8.3% vs. 0%, p=0.04)が、主要評価項目で有効性が証明されなかった。主治医判定では有意に皮膚奏効率がECP群で優れており、皮膚病変の改善に時間を要する、TTSが評価項目として不適切だったなどの原因からECPが皮膚病変に有効である可能性は残る。そのためECPの有効性を検証する米国多施設共同第III相試験が行われたが、症例の集積が悪くECPの検証は中止されたため有効性についての結論は出していない。

- 5.1.2 キナーゼ阻害剤(保険適応外)：ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤をマウス実験モデルで使用する、ドナーT細胞のGVHD標的臓器への浸潤およびTh1/Th17細胞分化を抑制する作用を認め²⁷⁷⁻²⁸⁰⁾、急性および慢性GVHDに対する効果が期待される。Zeiserらが行った多施設調査によればステロイド抵抗性慢性GVHD41例に対し、CR7.3%を含む奏効率85.4%と良好な成績であった²⁸⁰⁾。骨髓線維症患者に合併したGVHDに対してJAK1/JAK2阻害剤Ruxolitinibを使用し

た小数例の報告では、少量かつ慎重な減量が安全である可能性を示唆しているが、至適な投与量・方法は不明である²⁸¹⁾。

CML 治療薬であるチロシンキナーゼ阻害剤 Imatinib には PDGF シグナル阻害作用があり皮膚慢性 GVHD に対し、30-79% の奏功率が報告されている²⁸²⁻²⁸⁸⁾。Imatinib と Rituximab の無作為比較第 II 相試験では、Imatinib 群 (35 人) と Rituximab 群 (37 人) の奏功率は 26% と 27% であり従来報告されている成績に比べ両群とも不良であり、有効性についての結論は出ていない²⁸⁹⁾。

5.1.3 Low dose IL-2 (保険適応外)：移植後の Treg 再構築が慢性 GVHD の発症頻度と相関するが²⁹⁰⁾、低用量の IL-2 投与によって Treg が誘導され、慢性 GVHD に対し治療効果を有することが報告されている^{291, 292)}。米 Dana-Farber 癌研究所の第 I 相試験では評価可能であった 23 例のうち 12 例において慢性 GVHD の症状・所見改善が認められた²⁹²⁾。本邦では、米国での臨床試験で使用された遺伝子改変 IL-2 である aldesleukin が日本での承認がないため、現在、日本で腎がん及び血管肉腫に承認がなされている teceleukin を使用する医師主導治験が行われている²⁹³⁾。

5.1.4 AM80 (保険適応外)：乾癬・角化症治療薬であるレチノイン酸のエトレチナートが皮膚硬化性慢性 GVHD に有効であることが報告されているが評価方法が不明で追試された報告もない²⁹⁴⁾。合成レチノイン酸のタミバロテンは、マウス実験モデルでエフェクター細胞を抑制し慢性 GVHD を改善する²⁹⁵⁾。現在、日本で急性前骨髄性白血病に承認がなされているタミバロテンを使用する医師主導治験が行われている²⁹⁶⁾。

6. 局所療法・支持療法

全身療法は長期にわたり、感染症の増加や有害事象が生ずる。また慢性 GVHD 病変は不可逆性変化と QOL の低下をもたらす。局所療法と支持療法は全身療法の補助的な役割をもち、長期間の GVHD 制御において重要な位置づけである^{5, 297, 298)}。局所療法・支持療法に関するエビデンス・レベルは文献^{5, 298)}を参照されたい。

6.1 皮膚および皮膚付属器

- (a) 予防として日光暴露を避ける。日焼け止めクリームや衣服による防護が薦められる。皮膚・粘膜のケアも重要である^{299, 300)}。
- (b) 局所療法としてステロイド外用剤 (中強度剤から開始、不応例または重症例には高強度剤または貼付剤、顔面や陰部には低強度剤から開始)、または CI 外用剤が有用であり²⁹⁹⁾、わが国では実施できないが、ECP 療法が有効とされる²⁶⁰⁾。
- (c) 硬化性病変にはマッサージや伸展運動、びらんや潰瘍形成した皮膚面には抗菌剤外用薬、抗菌剤内服、創傷処置や浮腫の制御が有用である。
- (d) 強皮症型の皮膚慢性 GVHD に対し 5. 二次治療以外で効果が期待されるものにクロファジン³⁰¹⁾ (ランプレン®、抗炎症作用をもつ抗ハンセン病剤)、エトレチナート²⁹⁴⁾ (チガソン®、ビタミン A 誘導体で乾癬治療薬) がある。

6.2 口唇と口腔粘膜

- (a) 予防策として口腔内と歯牙・歯肉を清潔に保つこと、二次癌の出現に留意することが重要である。
- (b) 局所病変に対して中～高強度のステロイド外用剤塗布 (口唇粘膜には非可逆性萎縮をもたらす可能性あるため避ける)、鎮痛外用剤、CI 外用剤、PUVA がある²⁶⁰⁾。広汎な病変にはステロイド含嗽水によるリンスが有効である。
- (c) 唾液腺障害には水分の頻回の補給と人工唾液、ガムによる唾液腺刺激、唾液分泌促進剤が有効である。
- (d) 粘液のう腫の予防にはミント類など刺激物の摂取を避けることが重要で、巨大なものは外科的処置が必要となる。

- (e) 口周囲の硬化性病変に対して局所療法は効果なく、全身治療とリハビリが必要である。

6.3 眼病変

- (a) 乾性角結膜炎の軽症型には人工涙液の頻回点眼による角膜保護、夜間の眼軟膏塗布、中等症以上にはCSP点眼液などが有効である³⁰²⁻³⁰⁴。角膜上皮保護のためのヒアルロン酸やメチルセルロース点眼、機能回復のためのビタミンA点眼も用いられる。長期間使用する場合は防腐剤を含有しないものを使用する。自己血清点眼の有効性も報告されている^{260, 305}。
- (b) ステロイド含有点眼は眼圧の上昇、白内障、不顕性角膜炎などの有害事象があるため、炎症を抑制する目的で、あるいは全身療法の補助療法として短期間に限り使用するべきである。そのためにシクロスポリン点眼への切り替えも考慮する。
- (c) 涙点閉鎖術はシルマー試験5mm未満の重症例に適応がある。
- (d) 眼球乾燥を防止するため、物理的な眼球保護法も有用である。

6.4 消化管病変

- (a) 食道のwebや狭窄に対して有効な拡張術はリスクのある手技であるため適応を慎重に考慮した上で熟練した医師が行うべきである。
- (b) 下痢症状はclostridium difficile、cytomegalovirus (CMV)、薬剤性など種々の原因で引き起こされ、その鑑別が必要である²⁶⁰。慢性GVHD存在下では膵酵素の外分泌能低下がみられ膵酵素製剤の補充療法が有効な場合がある。
- (c) 体重減少は消化管の栄養吸収障害に加えてグルカゴンやノルエピネフリン増加による代謝賦活が原因と考えられている。栄養学的サポートチームによる指導は有用であり、時には高カロリー補液が必要である。

6.5 肝病変

- (a) 肝機能異常は多くの原因でみられるため鑑別診断が重要である。鉄過剰症など治療可能な病態を看過してはならない。
- (b) 肝慢性GVHDに対してursodeoxycholic acid (UDCA) は生化学的な検査値の是正と掻痒の軽減が期待できる²⁶⁰。

6.6 肺病変

- (a) 閉塞性細気管支炎(BO)は移植後100日から2年以内に最も高頻度に発症し、発症以前に肺機能検査異常を来す症例が多いため、移植後少なくとも1-2年間は3ヶ月毎の肺機能検査を行うことが推奨される^{298, 306}。
- (b) ステロイド吸入、気管支拡張剤、呼吸リハビリはBOの症状緩和、進展防止に有用な場合もある³⁰⁷。新規発症BO患者にFAM療法(フルチカゾン440 μ g吸入、アジスロマイシン250mg内服、モンテルカスト10mg内服)とステロイド(1mg/kg 2週間投与し、以後1週間に0.25mg/kgずつ減量)により進展を防止できたと報告されている³⁰⁸。免疫グロブリン製剤の予防的補充は無効である。
- (c) 重症度スコアが1に達し、感染症が否定されれば、吸入ステロイド³⁰⁷と気管支拡張剤を開始し、CT等によりBOと臨床診断されればステロイド1mg/kgを開始することが推奨されているが、その有効率は8-20%と低い^{260, 309}。以後は毎月肺機能検査を実施し、安定したらステロイドをゆっくり減量、悪化ならば他の免疫抑制剤追加あるいは研究的治療を開始する。そのほか、マクロライドやロイコトルエン阻害剤などの報告例もある^{310, 311}。重症例でかつ原疾患の治癒が高率に期待される場合には肺移植の適応も考慮される³¹²。

6.7 感染症

移植後日和見感染症予防に関するガイドラインはCDC(Center of Disease Control)、IDSA(Infectious Disease Society of America)、ASBMTから共同して提唱されている³¹³。また、長期

生存者に対する管理ガイドラインがEBMT、ASBMT、CIBMTRから提唱されている²⁹⁷⁾。

- (a) 有荚膜細菌(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌)感染症は慢性GVHD患者においてハイリスクであるため、予防投薬を考慮するべきである。ペニシリン系薬剤が第一選択であるが、耐性菌頻度の高い施設においてはマクロライド系あるいはニューキノロン系薬剤が薬物相互作用に留意しつつ選択される。ST合剤は通常これらに感受性を有するものの、その有効性は示されていない。抜歯など観血的処置前の予防的抗菌剤投与に関してコンセンサスはない。また、予防策として予防接種の実施が望まれる。
- (b) 慢性GVHD患者に対するワクチン接種に関しては、造血細胞移植ガイドライン、予防接種第2版(日本造血細胞移植学会)を参照する(<http://www.jshct.com/>)。
- (c) 繰り返し副鼻腔炎や気道感染を発症し、血清IgGレベルが400mg/dl未満の場合は免疫グロブリン製剤を投与してもよい。
- (d) ニューモシスティス肺炎は慢性GVHD患者にしばしば合併するため免疫抑制剤投与を受けているすべての患者においてST合剤内服、あるいはペンタミジン吸入が行われるべきである。免疫抑制剤中止後の予防投与期間についてはコンセンサスが得られていない。
- (e) 慢性GVHD患者における糸状菌(アスペルギルス、ムコール、フサリウムなど)感染症は重大であるためその対策は重要であるが、予防に関するコンセンサスは得られていない。
- (f) VZV感染症に対する長期アシクロビルの予防投薬を慢性GVHD患者すべてに行う有用性は不明である。VZV seronegativeの患者が水痘患者に接した場合には96時間以内にVZV免疫グロブリンを投与するべきである。
- (g) day 100以降のCMV感染症に対する標準的な対策法は確立されていないが、慢性GVHD患者においては抗原血症またはPCRによるモニタリングとpreemptiveなガンシクロビル投与が推奨される。
- (h) インフルエンザ流行期における抗ウイルス剤(neuraminidase inhibitors)のempiricalな投与の有用性は不明である。家族へのインフルエンザワクチンが推奨される。
- (i) HBV既往感染者に対するB型肝炎ワクチンの有効性も報告されている³¹⁴⁾。

6.8 筋骨格系病変

- (a) 関節拘縮、筋力低下などに対して、理学療法が推奨される。
- (b) 重症例には週2～3回の理学療法が有用である。外科的治療は推奨されない。
- (c) 骨粗鬆症対策として骨塩(BMD)定量も有用である。
- (d) ビスフォスフォネート製剤はステロイドを3ヶ月以上投与する場合に用いるが、抜歯予定に注意する。
- (e) 小児では骨塩値の解釈法やビスフォスフォネート製剤の有用性は十分確立されていない。

資料 1. 急性GVHDの鑑別疾患

1. 皮膚

1) 皮疹の特徴

- ① GVHDの初発症状であることが多く、手掌、足底、顔面に好発する。
- ② 斑状丘疹の形態をとることが多く、掻痒感を伴う。
- ③ 出現部位は、他に前胸部、背部や局所照射部位に多い。
- ④ 重症化すれば、全身紅皮症、水疱形成、表皮剥離へと進展する。
- ⑤ 亜型の発疹として、acne様のものや、毛孔一致性のものがある¹³⁾。また手掌や足底の灼熱感のみに体重増加を伴うものがある。

2) 病理

- ① 定型例は、表皮基底層の液状変性、表皮・真皮接合部のリンパ球浸潤、リンパ球浸潤を伴う表皮細胞の好酸性壊死、アポトーシス(サテライト壊死)、色素失調を認める³¹⁵⁾。
- ② 皮膚付属器では、エクリン腺の肝管、毛包が標的となる。
- ③ 皮膚病変の病理学的重症度分類³¹⁶⁾を表1に示す。Grade IIの病理所見が、急性GVHDの特徴像であるが、移植後早期(21日以内)の生検検体では、前処置による影響が残り、確定診断は困難な場合がある³¹⁷⁾。この重症度は、必ずしも臨床的重症度を予見できない³¹⁸⁾。

3) 鑑別診断

- ① 前処置関連毒性(regimen - related toxicity: RRT)：大量化学療法や全身放射線照射による皮膚障害の頻度が高く、急性GVHDで見られる皮疹との鑑別は、病理学的に特徴的所見が見られない限り困難である。移植後早期の生検組織では、病理学的に鑑別が困難な場合がある。
 - (a) RRT(狭義)：皮膚におけるRRTは、表皮細胞障害と、血管障害がある。GVHD病変の重複などにより、リンパ球浸潤を伴う場合があるが、リンパ球浸潤がほとんど見られないことが特徴である。表皮細胞傷害は、核の腫大、異型化、細胞質の成熟異常としての好酸性壊死、異常角化(dyskeratosis)、基底細胞の消失、メラニン沈着が見られ、核と細胞質の成熟解離に伴う表皮細胞の病的所見を認める。
 - (b) 肢端紅斑(acral erythema)³¹⁹⁾：移植後早期に見られる手掌、指趾末梢、足底、陰囊などに、疼痛を伴う紅斑を呈する病変で、病理学的には表皮細胞の好酸性壊死を見るが、リンパ球浸潤や液状変性を伴わない。
 - (c) エクリン腺障害：エクリン汗管壊死や、扁平上皮化生を見る。
 - (d) 放射線リコール反応(radiation recall)：放射線照射後に投与された種々の薬剤により誘発される日焼け用の皮膚病変で、病理学的には肢端紅斑と同様な変化を呈する。
 - (e) 微小血管障害：痛みや点状出血を伴う皮疹として見られ、真皮網状層の微小血管の内皮細胞障害(内皮細胞の核の腫大、濃縮、脱落)、血管壁の硝子様変性、血管の虚脱、拡張が見られ、血管障害に伴う破碎赤血球を伴う小出血が見られる。二次的に血栓形成が見られるが、頻度が低い。
- ② アレルギー疹：急性GVHDの発症時期、または移植後早期の免疫抑制状態が緩和される時期と一致しており、各種薬剤に対するアレルギー反応が出現しやすい。病理学的に、急性GVHDと類似した所見を呈することがあり、特異所見はない。
- ③ 感染症：皮疹の多くは鑑別が容易であるが、毛包一致性の急性GVHDは、時に細菌、真菌感染症あるいは放射線障害、ステロイド座瘡に類似する。特殊型としてブドウ球菌性皮疹(staphylococcal scaled-skin syndrome: SSSS)がある。HHV-6の活性化がこの時期に起こることが知られている³²⁰⁾が、皮疹の頻度や性状は十分に解明されていない。ウイルス感染は、湿疹皮膚炎(spongiotic dermatitis：表皮の海綿状変化、表皮内および真皮内のリンパ球浸潤)の所見を呈することがある。

2. 肝障害

1) 特徴

- ① ビリルビン上昇(直接型高値の傾向があるが一定しない)
- ② 胆道系酵素(ALP、 γ -GTP)の上昇が主体であるが、慢性GVHDと比して軽微である。ALTやASTも軽度上昇する。AST、ALTの上昇が主体の”hepatic” variant liver GVHDも報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。
- ③ 肝臓単独のGVHDはきわめてまれ¹⁹⁾。

2) 病理

- ① 急性GVHDは、発症早期に肝生検がされることが稀なため、生検時期により種々の修飾を受けている可能性があり、過大な評価をしないようにする必要がある。
- ② 急性GVHD定型例の病理所見は、門脈域末梢の小葉間胆管を中心に以下の所見が見られる³²¹⁾。
 - (a)胆管上皮細胞の扁平化、空胞形成、細胞質の好酸性増強、胆管内腔の狭小化
 - (b)胆管上皮細胞の核の大小不同、配列や極性の乱れ、濃縮、萎縮(アポトーシス)
 - (c)胆管周囲および上皮細胞間へのリンパ球浸潤(少数)

3) 鑑別診断

- ① 肝VOD³²²⁾：放射線照射、化学療法後に、他に原因となる疾患がなく、疼痛を伴う肝腫大、腹水貯留、体重増加、およびビリルビン上昇を呈し、肝中心静脈閉塞を伴う循環障害性肝障害をきたす疾患で、病変の首座が類洞内皮細胞にあることからsinusoidal obstruction syndrome(SOS)とも呼ばれ³²³⁾、こちらが病態を反映した名称である。病因は、放射線照射、化学療法により、肝内細静脈、類洞内皮細胞障害、凝固系の活性化により、肝中心静脈の内腔狭小化、閉塞を呈し、循環障害性肝障害をきたすと考えられる。移植前の肝炎の既往、肝障害の存在、放射線照射の既往などが危険因子と考えられる³²²⁾。前処置薬剤との関連が報告されており、特にbusulfan、CYが重要である^{324, 325)}。その他BCNUやetoposideも関連があると考えられている³²²⁾。

(a)臨床像：①有痛性肝腫大、②総ビリルビンの増加、③腹水貯留を伴う体重増加が主要3兆候である。その他、輸血抵抗性血小板減少、腎不全を呈する。移植後20日以内の発症が多いが³²⁶⁾、20日以降に発症する例が多いとする報告もある³²⁷⁾。以下の2つの基準のうちいずれかを満たす場合VODと診断する。

McDonaldらの基準³²⁶⁾：移植後30日以内に下記のうち2つ以上の所見を認める

- a)黄疸(総ビリルビン 2mg/dl 以上)
- b)肝腫大と右上腹部痛
- c)腹水あるいは原因不明の体重増加(2%以上)

Jonesらの基準³²⁸⁾：移植後3週間以内に2mg/dl以上の高ビリルビン血症を認め、以下のうち2つ以上の所見を認める

- a)肝腫大
- b)腹水
- c)5%以上の体重増加

(b)発症頻度：欧米では10～60%であるが³²⁹⁾、本邦では、23移植施設の1991～1995年、1199例で5.8%と報告されている³³⁰⁾。Kamiら³³¹⁾の単一施設の報告では14.6%、Hasegawaら³²⁷⁾の小児例では27.1%、Ohashiら³³²⁾の多施設共同研究では、18.5%と報告されている。

(c)重症度分類：重症度は通常retrospectiveに定義され、その予後はVOD全体で28%、重症例では98%と報告されている³²²⁾。予後との関連では、黄疸の出現時期、程度、および体内水分貯留の程度、輸注不応性血小板減少の有無、腎不全、呼吸不全などの多臓器不全の有無が重要と考えられる³³³⁾。

- ・軽症：治療を要することなく、臨床所見が完全に軽快する

- ・中等症：治療を必要とするが、臨床所見が完全に軽快する
 - ・重症：Day 100 までに臨床所見が軽快しないか、死亡症例。
- (e) 予防：VODの予防にはこれまでUDCA、prostaglandin E1 (PGE₁)、heparinなどの薬剤の投与が有効と報告されているがランダム化比較試験で有効性が確認されているのはUDCA (1回300mg、1日2回)のみである^{334, 335)}。
- (f) 治療：これまでの報告ではVODに対する治療としてはPGE₁、tissue plasminogen activator (tPA)、defibrotideが有効とされている。PGE₁は、その血管拡張作用と抗血栓作用が期待されるが副作用に注意が必要である³³⁶⁾。tPAはfibrinに結合したplasminogenに対する親和性が高いため線溶が強いとされているが臨床的に用いられた場合は重篤な出血をきたす場合が多くその使用には慎重にならざるを得ない³³⁷⁾。それに対してdefibrotideは線溶も強くかつ重篤な出血を来す頻度は少ないため治療のみならず予防的にも使用されその有効性が欧米から報告されているが国内には導入されていない^{338, 339)}。わが国では新鮮凍結血漿投与の試みもなされている³⁴⁰⁾。
- (g) 病理像：肝内細静脈である中心静脈、亜小葉静脈の狭窄、閉塞を認める。中心静脈中心領域の類洞内皮細胞から病変が生じ、内皮細胞下の浮腫、線維化が連続性に中心静脈に及ぶ。この線維化により、静脈内腔の狭小化、閉塞する。リンパ球などの炎症細胞浸潤は乏しく、血栓形成は基本的に見られない。静脈閉塞に伴い中心静脈中心性うっ血、肝細胞の虚血性壊死が見られる。生検された時期により、病変は新旧さまざまな像を呈し、慢性化すると中心静脈周囲の壊死した肝細胞の吸収による瘢痕形成が見られるのみの場合がある。確定診断には、肝生検が必要であるが、危険を伴い、臨床病態からVODの疑いとして、注意深い経過観察が必要である。
- ② 感染症：肝炎をきたすウイルスであるCMV、アデノウイルス (ADV)、単純ヘルペス (HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、Epstein-Barrウイルス (EBV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)は、多くの場合AST/ALTの上昇が顕著で、鑑別は比較的容易である。肝内に微小膿瘍を形成する真菌感染症や、遷延性胆道感染症であるcholangitis lentaによる黄疸とは、臨床像や画像診断による鑑別が重要である。
- ③ 薬剤性：MTX、CSP、ST合剤、抗真菌剤などの移植後必須の薬剤の多くは肝障害をきたす。胆汁うっ滞型の薬剤性肝障害との鑑別は困難である。CSPの肝毒性は、移植後1週間程度の投与早期に見られ、総ビリルビンのみが軽度上昇することが多い。MTX併用は悪化させる。
- ④ RRT：移植初期の肝障害で、day 7頃までに軽快傾向を呈するものは、前処置による肝障害を疑うべきであるが、day 7以降に出現する肝障害ではVODとの鑑別が必要である。
- ⑤ Thrombotic microangiopathy (TMA)：溶血に伴う間接ビリルビン優位の黄疸に加え、虚血性胆管障害 (ischemic cholangiopathy) による胆汁うっ滞性肝障害による黄疸も考慮が必要である。
- ⑥ 溶血性黄疸：血液型不一致の場合には、遅延型溶血に注意が必要である。
- ⑦ 多臓器不全や心不全：通常急性GVHDとの鑑別は容易である。

3. 消化管障害

1) 特徴

- ① 水様性または血性の下痢
- ② 腹痛や悪心・嘔吐、麻痺性イレウスを伴うことがある。
- ③ 消化管単独のGVHDは稀である¹⁹⁾。
- ④ 上部消化管のGVHD²⁰⁾は、悪心・嘔吐、食欲不振を呈する。診断には生検が必須である。

2) 病理

- ① 皮膚同様に、移植後21日以内の生検標本は、前治療の影響が残るので注意が必要である。鑑別が必要なCMV、EBV関連リンパ増殖症、TMAなどは、粘膜下に病変が見られることがあり、表層

のみの生検では時に鑑別が困難である³⁴¹⁾。病理学的 grade (表2) と下痢量はよく相関する³⁴²⁾。

- ② 消化管 GVHD は、上部下部を問わず、リンパ球浸潤を伴う上皮細胞のアポトーシスが基本的な病理像である。

3) 鑑別診断

- ① 感染症：CMV、enterovirus、ADV、rotavirus、EBV などのウイルス性腸炎は、臨床像のみでの鑑別は困難で、生検診断、ウイルス学的検討を加えることで多くは診断が可能である。細菌、真菌感染は、病原体の同定に便培養が必須である。
- ② 腸管 TMA³⁴³⁾：移植関連微小血管障害による虚血性腸炎を呈する病態で、水様下痢に始まり、腹痛を伴い、血性下痢に移行する。重症例では致死的となる。大腸内視鏡による生検診断が必須であるが、病変部が回盲部や上部大腸に比較的好発するため、回盲部までの全大腸の検索が望ましい。病理診断は、必ずしも容易ではないが、微小血管障害、上皮細胞成分の虚血性脱落 (crypt ghost)、間質の硝子様変性、炎症性変化の乏しい病変を特徴とし、全例に血小板血栓が同定されるわけではない。血小板血栓の同定には、血小板の免疫染色が有用である。
- ③ RRT：移植後7日頃までは、移植前処置による粘膜炎の影響で下痢が高頻度で見られる。前処置の影響がなくなる頃から増悪する下痢は、GVHD の発症や、TMA による虚血性腸炎を疑い、大腸内視鏡検査を実施することが望ましい。

表1. 皮膚急性 GVHD の病理

Grade I :	表皮基底細胞の液状変性、表皮真皮接合部のリンパ球浸潤
Grade II :	表皮の海绵状態 (spongiosis)、表皮細胞のアポトーシスないしは好酸性壊死と、それを取り囲むリンパ球浸潤 (satellitosis)
Grade III :	表皮真皮間の裂隙形成
Grade IV :	表皮の真皮からの剥離

表2. 消化管急性 GVHD の病理

(1) 腸管：陰窩基底部に異化の病変が存在する	
Grade I :	空胞変性を伴うアポトーシス (exploding crypt necrosis) と少数のリンパ球浸潤
Grade II :	好中球浸潤を見る crypt abscess
Grade III :	Crypt loss
Grade IV :	粘膜脱落
(2) 胃十二指腸	
尖圭部にアポトーシスと少数のリンパ球浸潤を認める。空胞化は目立たない。	

資料2. 生着症候群と血球貪食症候群

1. 生着症候群

自己および同種造血幹細胞移植後の急激な白血球増加に伴って生着症候群が発症することがある^{344, 345)}。自己造血細胞移植では輸注細胞数が多く、白血球回復が急速であるほど発症頻度が上昇する³⁴⁶⁾。またG-CSF投与により発症の増加がみられる³⁴⁴⁾。同種移植後にはGVHDなどとの鑑別が問題となり、皮疹は斑状丘疹または淡い紅斑の形態をとることが多く、臨床的・病理学的にGVHDとの鑑別は困難である^{344, 347)}。臨床的には生着早期にみられる非感染性発熱、皮疹、capillary leak、肺陰影、肝障害、下痢を特徴とする。生着期のサイトカイン・ストームが原因として推定されている³⁴⁸⁾。Spitzerの提唱した診断基準を示す。生着から96時間以内に発症し、急性GVHDを除外した上で、大基準3つ、あるいは大基準2つと1つ以上の小基準をみたすものとされている³⁴⁵⁾。

大基準

- 1) 非感染性の38.3℃以上の発熱
- 2) 対表面積25%以上の非薬剤性皮疹
- 3) 低酸素血症を伴う非心源性肺水腫

小基準

- 1) ビリルビン 2mg/dl以上あるいはトランスアミナーゼの2倍以上の増加
- 2) クレアチニンの2倍以上の増加
- 3) 2.5%以上の体重増加
- 4) 原因不明の一過性脳症

治療は、可能であればG-CSFの投与を中止し³⁴⁹⁾、必要ならステロイドの投与を行う。1-2mg/kgのmPSLを投与される場合が多いが³⁴⁴⁾、呼吸不全を呈す重症例ではmPSL 1-2gのパルス療法も行われている³⁵⁰⁾。多くは短期間で減量可能であるが、その後急性GVHDを発症することもあり、注意を要する。

2. 血球貪食症候群

血球貪食症候群(Hemophagocytic syndrome : HPS)は、骨髓・肝・脾などリンパ 網内系組織でのマクロファージによる血球貪食像を特徴とする。その臨床像として、発熱、皮疹、肝脾腫、汎血球減少、LDH、AST・ALT、中性脂肪、Ferritin、sIL2-Rの高値、DICなどを呈する。HPSはとくに臍帯血移植の拒絶と関連するとの報告がわが国からなされ、その診断基準も提唱された³⁵¹⁾。移植後のアロ免疫応答と関連すると思われる³⁵²⁻³⁵⁴⁾。同種移植後早期に発症したHPS症例が報告されており、その予後は悪い³⁵⁵⁾。同種移植後早期のHPS発症には様々な因子が影響すると思われる。移植後早期にはアロ免疫反応や生着に伴う高サイトカイン血症、感染症、移植前処置の毒性による組織障害などの因子が複合的に影響してマクロファージの活性化がおこりHPSを発症するものと考えられる。Macrophage activation syndrome (MAS)も類似の病態と考えられる³⁵⁶⁾。同種移植後HPSでは、診断基準の項目のひとつである血球減少が参考にならない。移植後HPSに対するetoposide療法の試みが報告されている³⁵⁷⁾。

資料3. GVHD 予防プロトコール

1. CSP+MTX

MTX : 15-10 mg/m² (i.v.) day 1
 10-7 mg/m² (i.v.) day 3, 6, (11)
 CSP : 3 mg/kg (d.i.v) 2分割または持続投与 day -1 ~
 5-6 mg/kg (p.o.) 2分割投与 day -1 ~
 day 50以降、週に5%ずつ減量、GVHDが発症していなければ6カ月で中止。

2. CSP+mPSL

mPSL : 0.5 mg/kg (2分割) day 7 ~ day 14
 1.0 mg/kg (2分割) day 14 ~ day 28
 0.5 mg/kg (内服) day 29 ~ day 42
 0.3 mg/kg (内服) day 43 ~ day 56
 0.2 mg/kg (内服) day 57 ~ day 72
 CSP : 3 mg/kg 2分割または持続投与 day -1 ~

3. MTX単独

MTX : 15 mg/m² (i.v.) day 1
 10 mg/m² (i.v.) day 3, 6, 11
 and weekly, until day 102

4. TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m² (i.v.) day 1
 10-7 mg/m² (i.v.) day 3, 6, (11)
 TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.) day -1 ~
 0.15 mg/kg (p.o.) 経口投与可能になった時点より day 50 まで
 以降、週に5%ずつ減量し、慢性GVHDが発症していなければ6カ月で中止

資料4. 免疫抑制剤の使用法

1. MTX

1) 用法・用量

- ① 15 mg/m² (day 1)、10 mg/m² (day 3, 6, 11) が原法。
- ② 10 mg/m² (day 1)、7 mg/m² (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている。5mg/m² の少量投与も行われている³⁵⁸⁾。
- ③ MTX 単独予防法の場合、以後週1回投与する。
- ④ Day 1 は造血幹細胞輸注から24時間以上あけて投与すること
- ⑤ 以下の場合にはMTXの投与の減量・中止を考慮する
腎障害、肝障害、重症口内炎、胸水、腹水、体重増加
- ⑥ 急性GVHDや慢性GVHDの2次治療として、MTX 3-10mg/m²の週1回投与も報告されている^{272, 359, 360)}。

- 2) 副作用：口内炎、肝障害、骨髄抑制(末梢血回復遅延)、大球性貧血。Folinic acid(ロイコボリン)の投与は副作用防止に有効とされるが³⁶¹⁾、保険適応外。

2. CSP

1) 用法

- ① 本文中に示した。やむを得ない場合を除き、CSPの投与量を急激に減量することは、重症型の急性GVHD発症がしばしば経験されるため危険である。
- ② 腎障害時にはCSPの減量が必要である^{46, 362)}。参考としてオリジナルの減量法を示す^{46, 362)}。
クレアチニン値2倍の上昇：50%減量
クレアチニン値>2mg/dl：中止
- ③ melphalanを含む前処置では、CSPによる腎障害を来たしやすくなるので注意する。
- ④ ネオーラル経口投与に切り替える際は2-3倍量を投与し、早い時期に血中濃度を測定し、用量を調節する。

2) 血中濃度

- ① CSPクリアランスの個人差が大きいため、至適投与量には個人差が大きい³⁶³⁾。血中濃度と急性GVHDの頻度は相関し³⁶⁴⁾、血中濃度の測定は必須である。CSPは血球移行性に温度依存性があるため、全血血中濃度を測定する。現在は、蛍光偏向免疫測定法(FPIA法)が主流である。測定システムによって測定値に差がありうるので、注意が必要である。CSP血中濃度は投与開始から約1週間で安定化するが、初期には週に2回の測定が望ましく、腎障害出現時、投与量変更時、投与経路変更時(静注→経口)には必要に応じて測定する。
- ② 300 ng/ml を越える場合は腎障害や高血圧などの発症に注意を要する。副作用によりCSPを減量あるいは中止した場合は、必要に応じてPSL等で補完する。持続点滴の場合は国内の多施設共同の無作為比較試験で目標濃度を500 ng/mlとすることの安全性が確認されている。

3) 他剤との相互作用³⁶⁵⁻³⁶⁷⁾

チトクロームp-450酵素系で代謝され、同酵素系に作用する薬剤と併用するときには血中濃度に影響を及ぼす。

- ① 血中濃度を上昇させるもの
カルシウム拮抗剤、ステロイドパルス、fluconazole、itraconazole、voriconazole、erythromycin およびその誘導体、ダナゾール、グレープフルーツなどの一部の柑橘類
- ② 血中濃度を低下させるもの
rifampicin、isoniazid、phenytoin、phenobarbital、セイヨウオトギリソウ含有食品

③ 腎毒性を増強するもの

Aminoglycoside 系抗生剤、amphotericin-B、ST合剤、melphalan、MTX、鎮痛解熱剤など

④ 高K血症を誘発するもの

K保持性利尿薬

4) 副作用と対策

- ① 腎障害：腎障害は腎血管内皮障害と尿細管障害が主体で、血清クレアチニン値の上昇、体重増加などが現われる。AUCと相関があるためトラフ値の上昇と相関が強いといわれるが、ピーク値の関与もある³⁶²⁾。腎障害発生時はCSP投与量の減量が必要である。ときにTMAを来とし、重症例では予後不良である。このような場合は、CSPの速やかで注意深い減量と他剤への変更が必要である。急速にCSPの濃度を低下させる必要があるときは、血液吸着を行う。CSPは分子量が大きいので血液透析は無効である。
- ② 浮腫、高血圧：ナトリウム貯留にともなう水分貯留で高血圧を来す。ステロイドと併用する場合特に注意が必要で、時に高血圧性脳症をみる。殆どは利尿剤に反応するが、降圧剤(Ca拮抗剤が第一選択)を要する場合もある。ただし、利尿剤・降圧剤の投与により腎障害が増悪する場合があり、注意を要する。
- ③ 肝障害：抱合型ビリルビンの上昇を伴う肝障害が多い。AST、ALT、ALPの軽度上昇を伴う。胆汁うっ滞性肝障害はCSP血中濃度の上昇を来すので注意が必要である。移植後早期にみられることが多い。
- ④ 低Mg血症、振戦：振戦は高頻度に見られるが、痙攣は極くまれである。腎からのMg喪失に関係があり、Mg製剤にて補正すると軽快する³⁶⁸⁾。
- ⑤ 多毛、歯肉腫脹：カルシウム拮抗剤との併用で歯肉腫脹のリスクが上昇する。
- ⑥ 溶血性貧血：Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) で、網状赤血球の増加、ハプトグロビンの低下を伴う。CSPの中止、減量で軽快する。
- ⑦ 中枢神経系毒性：CSPおよびその代謝産物による中枢神経系への直接障害、肝障害時の代謝異常、尿細管障害を介する電解質異常(低Na血症、低Mg血症など)、TMA、あるいは高血圧性脳症が発症に関連する。小児例に多い傾向があり、急性GVHD極期で、ステロイドが併用される時期に多い。対策として、CSPを数日間中止し、血中濃度に注意(必ずしも血中濃度が高い時に発症するとは限らない)し、高血圧に対する降圧剤の投与と電解質バランスの補正を行う。亜型として、calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) があり、耐え難い表在性の痛みが下肢などにおこり、その痛みは難治性である³⁶⁹⁻³⁷¹⁾。このような中枢神経系合併症ではHHV-6脳炎との鑑別を行う必要がある。
- ⑧ CSPおよびTACの添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油でショックの発現が報告されているので、留意する。アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する必要がある。
- ⑨ その他：高脂血症、高血糖、嘔吐、嘔気、乳腺線維腺腫、二次性のリンパ腫など。

3. TAC

1) 用法

- ① 通常投与量：経口投与の場合は0.06 mg/kg/dayを1日2回投与する。非経口の場合は0.02-0.03 mg/kg/dayを生食塩水またはブドウ糖注射液で希釈して24時間持続点滴する。
- ② 腎障害時には減量が必要。副作用によりTACを減量あるいは中止した場合は、必要に応じてPSL等で補完する。参考として米国での臨床試験での減量基準を示す³⁷²⁾。
クレアチニン値1-1.5倍の上昇：0-25%減量
クレアチニン値1.6-1.9倍の上昇：50-75%減量

クレアチニン値1.9倍以上の上昇：いったん中止し、腎機能改善すれば、50%量で再開

- ③ CSPとの併用は腎障害の発生確率高いため、CSPを1日中止した後開始する。
- ④ 経口投与に変更時は3-4倍量投与する。

2) 血中濃度

- ① 治療濃度域と安全域が狭いため血中濃度測定は必須。8-20 ng/ml程度に収まるよう調節する。
- ② 肝代謝を受け代謝産物の大部分は胆汁中に排泄されるため、肝障害時には頻回に血中濃度を測定する。

3) 他剤との相互作用

CSPと同様の薬剤相互作用がみられ、CSPの項(2.3)参照

4) 副作用

CSPと同様の副作用を呈し、CSPの項(2.4)参照。ただし、多毛、歯肉腫脹は少ない。

4. 副腎皮質ステロイド

1) 用法・用量

- ① GVHD予防：ステロイドを含むregimenの優位性は確立されていない。代表的な投与法は資料4に示す。
- ② GVHD治療：第VII、VIII章参照。

- 2) 副作用：易感染性、糖尿病、消化性潰瘍、精神症状(不安、興奮、抑鬱、多幸、不眠)、骨変化(骨粗鬆症、骨頭壊死)、皮膚症状(挫瘡、多毛)、脂肪沈着、高血圧、浮腫、電解質異常、白内障、血栓性静脈炎、など

5. ATG

ATGは、Tリンパ球を抑制するウサギまたはウマ免疫グロブリンで、製剤ごとに力価や副作用が異なる。欧米ではGVHDの予防や治療に広く用いられており、投与量を増すことにより、GVHD抑制効果が強くなるが、原疾患の再発や感染症のリスクも増加する。日本ではウサギATG(thymoglobulin)が認可された。欧米と日本では必要投与量が異なる可能性があり、注意が必要である。

1) 用法・用量

- ① 製剤ごとに投与量は異なり、いずれも至適な用法・用量は定まっていない。人種やHLA適合度・幹細胞ソース、ATG時期などによって効果が左右される。
- ② GVHD予防：欧米を中心に非血縁者間移植やHLA不適合移植^{125, 126, 373-376)}、骨髄非破壊的移植³⁷⁷⁻³⁸⁰⁾で使用されてきた。thymoglobulinは総量2.5-15mg/kg^{125, 126, 373-381)}、ゼットブリンは欧米では総量45-60 mg/kg^{374, 382)}が投与されている。日本人での至適投与量は明らかでなく、HLA不一致・幹細胞ソースなどのGVHDリスクと原疾患の再発リスクなどを考慮して慎重な投与が必要である。国内からの後方視的解析やPhase II試験によると、ATG Fresenius(ゼットブリン)は総量5-10mg/kgでも日本人ではGVHD抑制効果が認められている^{135, 136, 139)}。Thymoglobulin(サイモグロブリン)を用いた国内からの報告では、投与総量の中央値は1~2.5 mg/kgで、HLA 1座不一致非血縁骨髄移植では2~4 mg/kg投与で十分なGVHD抑制効果を認めた^{137, 138)}。
- ③ GVHD治療：さまざまな投与方法が行われている^{209, 223, 230)}。
- ④ 投与方法：生食液に溶解後、1回4-12時間以上かけて中心静脈ラインより点滴静注する。輸注関連毒性を予防するために、投与前および投与中にmPSL 1-2 mg/kgおよび抗ヒスタミン剤を投与する。また前もって、十分な問診と試験投与・皮内テストを行うことが望ましい。
- ⑤ 他の薬剤との相互作用は未知数である。輸血や血漿タンパク製剤などの血液製剤との同時投与は避ける。血小板減少に対する血小板輸血が必要な場合は、ATG投与を行う前には終了するように

行う。

- ⑥ 重篤な感染症を合併している場合や、弱毒生ワクチンを投与中の患者、以前に同種類の血清製剤投与歴のある患者では禁忌とされている。

2) 副作用

- ① アナフィラキシーショック、過敏症(発疹、膨疹、関節痛など)
- ② 発熱・悪寒・頭痛・インフルエンザ様症状(ステロイド併用で軽減)
- ③ 血小板減少、出血傾向、白血球減少
- ④ 易感染性：移植後長期間にわたり存続し、ウイルス感染症や移植後リンパ増殖症にも注意が必要である。
- ⑤ 間質性肺炎、肺水腫、重篤な肝障害の報告がある。

6. CAMPATH-1H(alemtuzumab)(保険適応外)

ATGと比較しロット間の品質差がないこと、半減期が長いことGVHDの予防効果が強いこと、B細胞も抑制するため移植後リンパ増殖症の発症頻度が低いことなどの利点があるが、ウイルス感染などのリスクはATG同様に高い³⁸³⁻³⁸⁸⁾。国内でも再生不良性貧血や造血器悪性腫瘍におけるHLA二座以上不適合移植において臨床試験が行われ、そのGVHD予防効果が確認されたが、感染症には注意が必要である³⁸⁹⁻³⁹¹⁾。

1) 用法・用量

- ① 至適な投与量は不明であり、HLAの適合度や背景疾患によって異なると考えられる。また、投与の時期(移植日との間隔)も体内でのT細胞除去の強度に影響する。
- ② GVHD予防：欧米では非血縁者間移植やHLA不適合移植で移植前処置に併用されている。成人では体重にかかわらず10～20 mg/dayを5日間投与しているプロトコールが多い^{385, 392-394)}。一方、国内の再生不良性貧血に対する移植およびHLA不適合移植の臨床試験では0.16 mg/kg/dayの6日間(day -8 ～ -3)の投与で十分なGVHD予防効果が認められた³⁹⁰⁾。標準リスク造血器腫瘍における移植において、さらに低用量の0.25 mg/kg/dayの2日間(day -4 ～ -3)の臨床試験が行われており、至適投与方法は確立していない。
- ③ GVHD治療：GVHD治療の臨床試験の報告は少ない。
- ④ 初回投与時の輸注関連毒性(発熱、皮疹)の頻度が高く、特にアナフィラキシーに注意が必要である。輸注関連毒性を軽減する対策としての一法を示す。まず前投薬としてmPSL 1 mg/kgとクロルフェニラミン10 mg/bodyを投与する。またアセトアミノフェン0.4～0.5 gを経口投与する。投与初日は安全性確認のため、まずalemtuzumab 3mg分を生理食塩水100mLに希釈して2時間かけて投与する。問題がなければ、残りの投与量を生理食塩水100mLに希釈して2時間かけて投与する。2日目以降のalemtuzumabの投与時は全量を4時間かけて点滴静注する。
- ⑤ 他の薬剤との相互作用は不明である。

2) 副作用

- ① アナフィラキシーショック、過敏症(発疹、膨疹、関節痛など)
- ② 悪寒、発熱、嘔気・嘔吐、疲労、低血圧、息切れ、気管支痙攣、皮疹など
- ③ 血液毒性(汎血球減少症、骨髓形成不全など)
- ④ 易感染性：移植後長期間にわたり存続し、ウイルス感染症の合併例が多い。

7. MMF(保険適応外)

MMFは、MTXと異なり骨髓抑制が少なく、CIと異なり血管内皮細胞障害が少なく、制御性T細胞温存作用もある³⁹⁵⁾。ミコフェノール酸(MPA)のプロドラッグで、血液、消化管粘膜、肝臓などでMPAに加水分解され、TおよびB細胞内のイノシン1リン酸脱水素酵素を特異的に阻害して、活性化

リンパ球のDNA合成を阻害し細胞増殖を抑制する。

- 1) 用法・用量：副作用として可逆性の消化管、骨髄毒性がみられる。血中濃度モニタリングの重要性も示唆されている¹¹³⁻¹¹⁵⁾。用法・用量としては、1日量として1000-3000mgの2分割(12時間毎)あるいは3分割(8時間毎)投与が一般的である。シアトルでのGVHD予防における第I相試験では、1回量15mg/kgを12時間毎、8時間毎、6時間毎の投与が比較され、安全性と有効性の観点から15mg/kgを8時間毎の投与が第II相試験の用量として採用された¹¹³⁾。一方、Cleveland clinicで実施されたCSP + MMFとCSP + MTXとのランダム化試験では、1回量500mgの8時間毎投与が用いられた¹⁰⁴⁾。急性GVHDの治療として使用される場合には副作用の頻度が高いため、1日量として1gなど、やや少量から投与する方法も報告されている^{252, 396)}。
- 2) 併用注意：マグネシウムおよびアルミニウム含有制酸剤はMMFの吸収を阻害する可能性がある。アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビルとMMFは尿細管での分泌が競合するため、両者の血中濃度が上昇する可能性がある。
- 3) 有用性
 - ① GVHD予防
骨髄移植を対象としたランダム化比較試験においてCSP + MMF群ではCSP + MTX群に比較して、重症口内炎の発症が低頻度(21% vs 65%)で、好中球生着がすみやかであった(11日 vs 18日)¹⁰⁴⁾。急性、慢性GVHDの頻度には差がみられなかった。また、シアトルでの主にPBSCT例を対象としたCSP + MMFの第I/II相試験でも、CSP + MTXと同等のGVHD予防効果がみられている¹¹³⁾。
 - ② Primary treatment：ドイツのグループにおける使用経験が報告されているが、I度―IV度急性GVHDに対して26/36に有効とされている³⁹⁶⁾。
 - ③ Secondary treatment：少数例での使用経験の結果が報告されている²⁴⁸⁻²⁵¹⁾。
 - ④ 慢性GVHD：ステロイド抵抗性の慢性GVHDに対する少数例での使用経験の結果が報告されている^{248-251, 397-400)}。

8. TNF阻害(保険適応外)

1) Infliximab(保険適応外)

Infliximabは欧米では10mg/kgを週1回、平均4回程度の点滴投与が行われている。しかしこの用法・用量はGVHDに対する臨床試験によって決定されたものではなく、わが国では、クローン病に対する投与法に準拠し、5mg/kgの投与が行われている⁴⁰¹⁾。

2) Etanercept(保険適応外)

Etanerceptの使用経験はまだ少ない。米国ではII-III度急性GVHDに対する初期治療として、mPSL 2mg/kgと併用する報告では0.4mg/kg(最高25mgまで)、週2回の皮下投与が行われた。

9. 抗IL-2レセプター抗体(保険適応外)

Basiliximab、DaclizumabはIL-2 α サブユニット(CD25)に対する遺伝子組換えによるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。Basiliximabは20mg/dayで週2回(day 1, 4)投与されることが多い⁴⁰²⁻⁴⁰⁴⁾。Daclizumabは1mg/kg週1-2回の投与が行われている^{405, 406)}。これらの薬剤のステロイド不応性GVHDに対する使用経験は少ないものの、奏功率(CR+PR)は50-80%程度と報告されている^{402-404, 406)}。臓器別有効率は皮膚>消化管>肝臓の順である^{402, 403)}。感染症の発症に注意を要す。また、GVHDに対する初期治療として、mPSL単剤とdaclizumab + mPSL併用療法のランダム化比較試験が行われたが、併用群での1年生存率が低かったため、試験中止となった⁴⁰⁵⁾。

10. Pentostatin(保険適応外)

ステロイド不応性急性GVHDに対しJohns Hopkinsのグループによって、Phase I試験が行われ、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、3日間投与が最大耐用量と報告された⁴⁰⁷⁾。

11. エンドキサン・パルス療法(保険適応外)

ステロイド不応性急性GVHDに対し $1\text{g}/\text{m}^2$ のエンドキサン・パルス療法が9例に行われ、有効性が認められたと報告されている⁴⁰⁸⁾。一方、ステロイド不応性のhepatic variant型の肝GVHDに対し、 $1\text{g}/\text{m}^2$ のエンドキサン・パルス療法が52%でCR、29%でPRが得られたと報告されている⁴⁰⁹⁾。

12. Rituximab(保険適応外)

慢性GVHDの病態生理にB細胞の関与が示唆され、rituximabの臨床試験が行われるようになった21例のextensive typeのステロイド抵抗性例を対象に $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週一回4回繰り返すことを1コースとして治療を受け評価可能20例中14例に他覚的改善がみられ、ステロイドの減量が可能で、2例は諸症状の消失とステロイドの中止が可能であった⁴¹⁰⁾。他にも同様の成績が報告されている^{284, 410-416)}。特に皮膚、筋症状に対する有用性が報告されている。投与方法は悪性リンパ腫の治療に準じる。

13. ECP(保険適応外)

ECPは体外に取り出した末梢血単核球に光感受性を高める8-メトキシソラレン処理した後に長波長紫外線UV-A照射(PUVA)を行い体内へ戻す治療法である。通常、初期治療として週2～3回のECPを3カ月実施し、効果があれば継続して維持療法として月2回を継続する。

参考文献

1. Filipovich, A. H., D. Weisdorf, S. Pavletic, G. Socie, J. R. Wingard, S. J. Lee, P. Martin, J. Chien, D. Przepiorka, D. Couriel, E. W. Cowen, P. Dinndorf, A. Farrell, R. Hartzman, J. Henslee-Downey, D. Jacobsohn, G. McDonald, B. Mittleman, J. D. Rizzo, M. Robinson, M. Schubert, K. Schultz, H. Shulman, M. Turner, G. Vogelsang, and M. E. Flowers. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 945-956.
2. Shulman, H. M., D. Kleiner, S. J. Lee, T. Morton, S. Z. Pavletic, E. Farmer, J. M. Moresi, J. Greenson, A. Janin, P. J. Martin, G. McDonald, M. E. Flowers, M. Turner, J. Atkinson, J. Lefkowitz, M. K. Washington, V. G. Prieto, S. K. Kim, Z. Argenyi, A. H. Diwan, A. Rashid, K. Hiatt, D. Couriel, K. Schultz, S. Hymes, and G. B. Vogelsang. 2006. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 31-47.
3. Pavletic, S. Z., P. Martin, S. J. Lee, S. Mitchell, D. Jacobsohn, E. W. Cowen, M. L. Turner, G. Akpek, A. Gilman, G. McDonald, M. Schubert, A. Berger, P. Bross, J. W. Chien, D. Couriel, J. P. Dunn, J. Fall-Dickson, A. Farrell, M. E. Flowers, H. Greinix, S. Hirschfeld, L. Gerber, S. Kim, R. Knobler, P. A. Lachenbruch, F. W. Miller, B. Mittleman, E. Papadopoulos, S. K. Parsons, D. Przepiorka, M. Robinson, M. Ward, B. Reeve, L. G. Rider, H. Shulman, K. R. Schultz, D. Weisdorf, and G. B. Vogelsang. 2006. 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.
4. Schultz, K. R., D. B. Miklos, D. Fowler, K. Cooke, J. Shizuru, E. Zorn, E. Holler, J. Ferrara, H. Shulman, S. J. Lee, P. Martin, A. H. Filipovich, M. E. Flowers, D. Weisdorf, D. Couriel, P. A. Lachenbruch, B. Mittleman, G. B. Vogelsang, and S. Z. Pavletic. 2006. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 126-137.
5. Couriel, D., P. A. Carpenter, C. Cutler, J. Bolanos-Meade, N. S. Treister, J. Gea-Banacloche, P. Shaughnessy, S. Hymes, S. Kim, A. S. Wayne, J. W. Chien, J. Neumann, S. Mitchell, K. Syrjala, C. K. Moravec, L. Abramovitz, J. Liebermann, A. Berger, L. Gerber, M. Schubert, A. H. Filipovich, D. Weisdorf, M. M. Schubert, H. Shulman, K. Schultz, B. Mittelman, S. Pavletic, G. B. Vogelsang, P. J. Martin, S. J. Lee, and M. E. Flowers. 2006. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 375-396.
6. Martin, P. J., D. Weisdorf, D. Przepiorka, S. Hirschfeld, A. Farrell, J. D. Rizzo, R. Foley, G. Socie, S. Carter, D. Couriel, K. R. Schultz, M. E. Flowers, A. H. Filipovich, R. Saliba, G. B. Vogelsang, S. Z. Pavletic, and S. J. Lee. 2006. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 491-505.
7. Martin, P. J., and R. A. Nash. 2006. Pitfalls in the design of clinical trials for prevention or treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 31-36.
8. Mielcarek, M., P. J. Martin, W. Leisenring, M. E. Flowers, D. G. Maloney, B. M. Sandmaier, M. B.

- Maris, and R. Storb. 2003. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102: 756–762.
9. Couriel, D. R., R. M. Saliba, S. Giralt, I. Khouri, B. Andersson, M. de Lima, C. Hosing, P. Anderlini, M. Donato, K. Cleary, J. Gajewski, J. Neumann, C. Ippoliti, G. Rondon, A. Cohen, and R. Champlin. 2004. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 178–185.
 10. Lee, S. E., B. S. Cho, J. H. Kim, J. H. Yoon, S. H. Shin, S. A. Yahng, K. S. Eom, Y. J. Kim, H. J. Kim, S. Lee, C. K. Min, S. G. Cho, D. W. Kim, J. W. Lee, W. S. Min, and C. W. Park. 2013. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 48: 587–592.
 11. Dignan, F. L., A. Clark, P. Amrolia, J. Cornish, G. Jackson, P. Mahendra, J. J. Scarisbrick, P. C. Taylor, N. Hadzic, B. E. Shaw, and M. N. Potter. 2012. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 158: 30–45.
 12. Shulman, H. M., D. M. Cardona, J. K. Greenson, S. Hingorani, T. Horn, E. Huber, A. Kreft, T. Longerich, T. Morton, D. Myerson, V. G. Prieto, A. Rosenberg, N. Treister, K. Washington, M. Ziemer, S. Z. Pavletic, S. J. Lee, M. E. Flowers, K. R. Schultz, M. Jagasia, P. J. Martin, G. B. Vogelsang, and D. E. Kleiner. 2015. NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*.
 13. Friedman, K. J., P. E. LeBoit, and E. R. Farmer. 1988. Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* 124: 688–691.
 14. Firoz, B. F., S. J. Lee, P. Nghiem, and A. A. Qureshi. 2006. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. *Archives of dermatology* 142: 175–182.
 15. Strasser, S. I., H. M. Shulman, M. E. Flowers, R. Reddy, D. A. Margolis, M. Prumbaum, S. E. Seropian, and G. B. McDonald. 2000. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* 32: 1265–1271.
 16. Akpek, G., J. K. Boitnott, L. A. Lee, J. P. Hallick, M. Torbenson, D. A. Jacobsohn, S. Arai, V. Anders, and G. B. Vogelsang. 2002. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* 100: 3903–3907.
 17. Fujii, N., K. Takenaka, K. Shinagawa, K. Ikeda, Y. Maeda, K. Sunami, Y. Hiramatsu, K. Matsuo, F. Ishimaru, K. Niiya, T. Yoshino, N. Hirabayashi, and M. Harada. 2001. Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27: 1007–1010.
 18. Ma, S. Y., W. Y. Au, I. O. Ng, A. K. Lie, A. Y. Leung, R. Liang, G. K. Lau, and Y. L. Kwong. 2004. Hepatic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: clinicopathologic features and prognostic implication. *Transplantation* 77: 1252–1259.
 19. Weisdorf, D., R. Haake, B. Blazar, W. Miller, P. McGlave, N. Ramsay, J. Kersey, and A. Filipovich. 1990. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 75: 1024–1030.
 20. Weisdorf, D. J., D. C. Snover, R. Haake, W. J. Miller, P. B. McGlave, B. Blazar, N. K. Ramsay, J. H. Kersey, and A. Filipovich. 1990. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 76: 624–629.
 21. Kakugawa, Y., M. Kami, T. Matsuda, Y. Saito, S. W. Kim, T. Fukuda, S. Mori, T. Shimoda, R. Tanosaki, and D. Saito. 2010. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 16: 2907–2912.
 22. Ross, W. A., S. Ghosh, A. A. Dekovich, S. Liu, G. D. Ayers, K. R. Cleary, J. H. Lee, and D.

- Couriel. 2008. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *The American journal of gastroenterology* 103: 982–989.
23. Schmit, M., W. Bethge, R. Beck, C. Faul, C. D. Claussen, and M. Horger. 2008. CT of gastrointestinal complications associated with hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 190: 712–719.
 24. Shimoni, A., U. Rimon, M. Hertz, R. Yerushalmi, M. Amitai, O. Portnoy, L. Guranda, A. Nagler, and S. Apter. 2012. CT in the clinical and prognostic evaluation of acute graft-vs-host disease of the gastrointestinal tract. *Br J Radiol* 85: e416–423.
 25. Sullivan, K. M., H. J. Deeg, J. Sanders, A. Klosterman, D. Amos, H. Shulman, G. Sale, P. Martin, R. Witherspoon, F. Appelbaum, and et al. 1986. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 67: 1172–1175.
 26. Saliba, R. M., M. de Lima, S. Giralt, B. Andersson, I. F. Khouri, C. Hosing, S. Ghosh, J. Neumann, Y. Hsu, J. De Jesus, M. H. Qazilbash, R. E. Champlin, and D. R. Couriel. 2007. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 109: 2751–2758.
 27. Paczesny, S., T. M. Braun, J. E. Levine, J. Hogan, J. Crawford, B. Coffing, S. Olsen, S. W. Choi, H. Wang, V. Faca, S. Pitteri, Q. Zhang, A. Chin, C. Kitko, S. Mineishi, G. Yanik, E. Peres, D. Hanauer, Y. Wang, P. Reddy, S. Hanash, and J. L. Ferrara. 2010. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Science translational medicine* 2: 13ra12.
 28. Ferrara, J. L., A. C. Harris, J. K. Greenson, T. M. Braun, E. Holler, T. Teshima, J. E. Levine, S. W. Choi, E. Huber, K. Landfried, K. Akashi, M. Vander Lugt, P. Reddy, A. Chin, Q. Zhang, S. Hanash, and S. Paczesny. 2011. Regenerating islet-derived 3- α is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 118: 6702–6708.
 29. Levine, J. E., B. R. Logan, J. Wu, A. M. Alousi, J. Bolanos-Meade, J. L. Ferrara, V. T. Ho, D. J. Weisdorf, and S. Paczesny. 2012. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study. *Blood* 119: 3854–3860.
 30. Harris, A. C., J. L. Ferrara, T. M. Braun, E. Holler, T. Teshima, J. E. Levine, S. W. Choi, K. Landfried, K. Akashi, M. Vander Lugt, D. R. Couriel, P. Reddy, and S. Paczesny. 2012. Plasma biomarkers of lower gastrointestinal and liver acute GVHD. *Blood* 119: 2960–2963.
 31. Hansen, J. A., S. M. Hanash, L. Tabellini, C. Baik, R. L. Lawler, B. M. Grogan, B. Storer, A. Chin, M. Johnson, C. H. Wong, Q. Zhang, P. J. Martin, and G. B. McDonald. 2013. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1323–1330.
 32. Paczesny, S. 2013. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers. *Blood* 121: 585–594.
 33. Vander Lugt, M. T., T. M. Braun, S. Hanash, J. Ritz, V. T. Ho, J. H. Antin, Q. Zhang, C. H. Wong, H. Wang, A. Chin, A. Gomez, A. C. Harris, J. E. Levine, S. W. Choi, D. Couriel, P. Reddy, J. L. Ferrara, and S. Paczesny. 2013. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *The New England journal of medicine* 369: 529–539.
 34. Levine, J. E., T. M. Braun, A. C. Harris, E. Holler, A. Taylor, H. Miller, J. Magenau, D. J. Weisdorf, V. T. Ho, J. Bolanos-Meade, A. M. Alousi, J. L. Ferrara, Blood, and N. Marrow Transplant Clinical Trials. 2015. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2: e21–29.
 35. Ponce, D. M., P. Hilden, C. Mumaw, S. M. Devlin, M. Lubin, S. Giralt, J. D. Goldberg, A. Hanash, K. Hsu, R. Jenq, M. A. Perales, C. Sauter, M. R. van den Brink, J. W. Young, R. Brentjens, N. A.

- Kernan, S. E. Prockop, R. J. O'Reilly, A. Scaradavou, S. Paczesny, and J. N. Barker. 2015. High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation. *Blood* 125: 199–205.
36. McDonald, G. B., L. Tabellini, B. E. Storer, R. L. Lawler, P. J. Martin, and J. A. Hansen. 2015. Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment. *Blood* 126: 113–120.
 37. Abu Zaid, M., J. Wu, C. Wu, B. R. Logan, J. Yu, C. Cutler, J. H. Antin, S. Paczesny, and S. W. Choi. 2016. Plasma biomarkers of risk for death in a multicenter phase 3 trial with uniform transplant characteristics post-allogeneic HCT. *Blood*.
 38. Glucksberg, H., R. Storb, A. Fefer, C. D. Buckner, P. E. Neiman, R. A. Clift, K. G. Lerner, and E. D. Thomas. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295–304.
 39. Mielcarek, M., B. E. Storer, M. Boeckh, P. A. Carpenter, G. B. McDonald, H. J. Deeg, R. A. Nash, M. E. Flowers, K. Doney, S. Lee, K. A. Marr, T. Furlong, R. Storb, F. R. Appelbaum, and P. J. Martin. 2009. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood* 113: 2888–2894.
 40. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wolfl M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JL, Levine JE. 2016. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (1) : 4–10
 41. Jacobsohn, D. A. 2008. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 41: 215–221.
 42. Jagasia, M. H., H. T. Greinix, M. Arora, K. M. Williams, D. Wolff, E. W. Cowen, J. Palmer, D. Weisdorf, N. S. Treister, G. S. Cheng, H. Kerr, P. Stratton, R. F. Duarte, G. B. McDonald, Y. Inamoto, A. Vigorito, S. Arai, M. B. Datile, D. Jacobsohn, T. Heller, C. L. Kitko, S. A. Mitchell, P. J. Martin, H. Shulman, R. S. Wu, C. S. Cutler, G. B. Vogelsang, S. J. Lee, S. Z. Pavletic, and M. E. Flowers. 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 389–401 e381.
 43. Kanda, J., H. Nakasone, Y. Atsuta, T. Toubai, H. Yokoyama, T. Fukuda, S. Taniguchi, K. Ohashi, H. Ogawa, T. Eto, K. Miyamura, Y. Morishima, T. Nagamura-Inoue, H. Sakamaki, and M. Murata. 2014. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* 49: 228–235.
 44. Panoskaltsis-Mortari, A., M. Griesse, D. K. Madtes, J. A. Belperio, I. Y. Haddad, R. J. Folz, K. R. Cooke, and S. American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia. 2011. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1262–1279.
 45. Ramsay, N. K., J. H. Kersey, L. L. Robison, P. B. McGlave, W. G. Woods, W. Krivit, T. H. Kim, A. I. Goldman, and M. E. Nesbit, Jr. 1982. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 306: 392–397.
 46. Storb, R., H. J. Deeg, J. Whitehead, F. Appelbaum, P. Beatty, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, K. Doney, V. Farewell, and et al. 1986. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England journal of medicine* 314: 729–735.

47. Storb, R., H. J. Deeg, M. Pepe, F. Appelbaum, C. Anasetti, P. Beatty, W. Bensinger, R. Berenson, C. D. Buckner, R. Clift, and et al. 1989. 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* 73: 1729-1734.
48. Storb, R., H. J. Deeg, V. Farewell, K. Doney, F. Appelbaum, P. Beatty, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, J. Hansen, and et al. 1986. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 68: 119-125.
49. Forman, S. J., K. G. Blume, R. A. Krance, P. J. Miner, G. E. Metter, L. R. Hill, M. R. O'Donnell, A. P. Nademanee, and D. S. Snyder. 1987. A prospective randomized study of acute graft-v-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transplant Proc* 19: 2605-2607.
50. Sullivan, K., R. Storb, D. Buckner, and A. Fefer. 1989. Graft-versus-Host Disease as Adoptive Immunotherapy in Patients with Advanced Hematologic Neoplasms. *New England Journal of Medicine* 320: 828-834.
51. Storb, R., M. Pepe, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, P. Beatty, K. Doney, P. Martin, P. Stewart, K. M. Sullivan, R. Witherspoon, and et al. 1990. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants? *Blood* 76: 1037-1045.
52. Storb, R., W. Leisenring, H. J. Deeg, C. Anasetti, F. Appelbaum, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, K. Doney, J. Hansen, and et al. 1994. Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia. *Blood* 83: 2749-2750.
53. Deeg, H. J., D. Lin, W. Leisenring, M. Boeckh, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, T. R. Chauncey, K. Doney, M. Flowers, P. Martin, R. Nash, G. Schoch, K. M. Sullivan, R. P. Witherspoon, and R. Storb. 1997. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 89: 3880-3887.
54. Locatelli, F., M. Zecca, R. Rondelli, F. Bonetti, G. Dini, A. Prete, C. Messina, C. Uderzo, M. Ripaldi, F. Porta, G. Giorgiani, E. Giraldi, and A. Pession. 2000. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 95: 1572-1579.
55. Deeg, H. J., R. Storb, E. D. Thomas, N. Flournoy, M. S. Kennedy, M. Banaji, F. R. Appelbaum, W. I. Bensinger, C. D. Buckner, R. A. Clift, and et al. 1985. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 65: 1325-1334.
56. Storb, R., H. J. Deeg, E. D. Thomas, F. R. Appelbaum, C. D. Buckner, M. A. Cheever, R. A. Clift, K. C. Doney, N. Flournoy, M. S. Kennedy, and et al. 1985. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 66: 698-702.
57. Irle, C., H. J. Deeg, C. D. Buckner, M. Kennedy, R. Clift, R. Storb, F. R. Appelbaum, P. Beatty, W. Bensinger, K. Doney, and et al. 1985. Marrow transplantation for leukemia following fractionated total body irradiation. A comparative trial of methotrexate and cyclosporine. *Leuk Res* 9: 1255-1261.
58. Storb, R., H. J. Deeg, L. Fisher, F. Appelbaum, C. D. Buckner, W. Bensinger, R. Clift, K. Doney, C. Irle, R. McGuffin, and et al. 1988. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood* 71: 293-298.

59. Chao, N. J., G. M. Schmidt, J. C. Niland, M. D. Amylon, A. C. Dagis, G. D. Long, A. P. Nademanee, R. S. Negrin, M. R. O'Donnell, P. M. Parker, and et al. 1993. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 329: 1225–1230.
60. Lazarus, H. M., G. B. Volgelsang, and J. M. Rowe. 1997. Prevention and treatment of acute graft versus host disease: the old and the new. a report from The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplant* 19: 577–600.
61. Bacigalupo, A. 2007. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 23–28.
62. Peters, C., M. Minkov, H. Gadner, T. Klingebiel, J. Vossen, F. Locatelli, J. Cornish, J. Ortega, A. Bekasi, G. Souillet, J. Stary, and D. Niethammer. 2000. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant* 26: 405–411.
63. Peters, C., M. Minkov, H. Gadner, T. Klingebiel, and D. Niethammer. 1998. Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft-versus-host disease in children. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party Paediatric Diseases and the International Study Committee of the BFM family-subcommittee Bone Marrow Transplantation (IBFM-STG). *Bone Marrow Transplant* 21 Suppl 2: S57–60.
64. Neudorf, S., J. Sanders, N. Kobrinsky, T. A. Alonzo, A. B. Buxton, S. Gold, D. R. Barnard, J. D. Wallace, D. Kalousek, B. J. Lange, and W. G. Woods. 2004. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival. *Blood* 103: 3655–3661.
65. Ruutu, T., D. Niederwieser, A. Gratwohl, and J. F. Apperley. 1997. A Survey of the Prophylaxis and Treatment of Acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 19: 759–764.
66. Ruutu, T., A. van Biezen, B. Hertenstein, A. Henseler, L. Garderet, J. Passweg, M. Mohty, A. Sureda, D. Niederwieser, A. Gratwohl, and T. de Witte. 2012. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation* 47: 1459–1464.
67. Teuffel, O., A. Schrauder, K. W. Sykora, M. Zimmermann, A. Reiter, K. Welte, and M. Schrappe. 2005. The impact of cyclosporin A on acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 36: 145–150.
68. Martin, P., N. Bleyzac, G. Souillet, C. Galambrun, Y. Bertrand, P. H. Maire, R. W. Jelliffe, and G. Aulagner. 2003. Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 32: 881–887.
69. Kanda, Y., R. Hyo, T. Yamashita, K. Fujimaki, K. Oshima, M. Onoda, T. Mori, T. Sakura, M. Tanaka, M. Sakai, J. Taguchi, M. Kurakawa, A. Maruta, S. Okamoto, and H. Sakamaki. 2006. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol* 81: 838–844.
70. Malard, F., R. M. Szydlo, E. Brissot, P. Chevallier, T. Guillaume, J. Delaunay, S. Ayari, V. Dubruille, S. Le Gouill, B. Mahe, T. Gastinne, N. Blin, B. Saulquin, J. L. Harousseau, P. Moreau, and M. Mohty. 2010. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 28–34.
71. Ram, R., B. Storer, M. Mielcarek, B. M. Sandmaier, D. G. Maloney, P. J. Martin, M. E. Flowers,

- B. K. Chua, M. Rotta, and R. Storb. 2012. Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 414-422.
72. Bacigalupo, A., M. T. Van Lint, D. Occhini, F. Gualandi, T. Lamparelli, G. Sogno, E. Tedone, F. Frassoni, J. Tong, and A. M. Marmont. 1991. Increased risk of leukemia relapse with high-dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 77: 1423-1428.
73. Bacigalupo, A. 2007. Management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 137: 87-98.
74. Ooi, J., T. Iseki, S. Takahashi, A. Tomonari, K. Ishii, K. Takasugi, Y. Shimohakamada, N. Ohno, K. Uchimar, F. Nagamura, A. Tojo, and S. Asano. 2003. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 101: 4711-4713.
75. Nawa, Y., M. Hara, K. Tanimoto, K. Nakase, T. Kozuka, and Y. Maeda. 2006. Single-dose daily infusion of cyclosporine for prevention of Graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from HLA allele-matched, unrelated donors. *Int J Hematol* 83: 159-163.
76. Furukawa, T., T. Kurasaki-Ida, M. Masuko, N. Tsukada, K. Okazuka, N. Sato, T. Yano, T. Abe, A. Momoi, Y. Shibasaki, M. Higashimura, K. Karimata, M. Moriyama, T. Kuroha, J. Takizawa, K. Toba, M. Narita, I. Fuse, M. Takahashi, and Y. Aizawa. 2010. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of cyclosporine A (CsA) to find the best single time point for the monitoring and adjusting of CsA dose using twice-daily 3-h intravenous infusions in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 92: 144-151.
77. Ogawa, N., Y. Kanda, M. Matsubara, Y. Asano, M. Nakagawa, M. Sakata-Yanagimoto, K. Kandabashi, K. Izutsu, Y. Imai, A. Hangaishi, M. Kurokawa, S. Tsujino, S. Ogawa, K. Aoki, S. Chiba, T. Motokura, and H. Hirai. 2004. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplant* 33: 549-552.
78. Machishima, T., S. Kako, H. Wada, R. Yamasaki, Y. Ishihara, K. Kawamura, K. Sakamoto, M. Sato, M. Ashizawa, K. Terasako, S. I. Kimura, M. Kikuchi, H. Nakasone, J. Kanda, R. Yamazaki, J. Nishida, and Y. Kanda. 2013. The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500 ng/mL. *Clin Transplant*.
79. Oshima, K., Y. Kanda, H. Nakasone, S. Arai, N. Nishimoto, H. Sato, T. Watanabe, N. Hosoya, K. Izutsu, T. Asai, A. Hangaishi, T. Motokura, S. Chiba, and M. Kurokawa. 2008. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. *Am J Hematol* 83: 226-232.
80. Storb, R., W. Leisenring, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, H. J. Deeg, K. Doney, P. Martin, K. M. Sullivan, R. Witherspoon, M. Pettinger, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, M. E. Flowers, J. A. Hansen, M. Pepe, T. Chauncey, J. Sanders, and E. D. Thomas. 1997. Methotrexate and cyclosporine for graft-vs.-host disease prevention: what length of therapy with cyclosporine? *Biol Blood Marrow Transplant* 3: 194-201.
81. Storb, R., H. J. Deeg, M. Pepe, K. Doney, F. Appelbaum, P. Beatty, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, J. Hansen, and et al. 1989. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *British journal of haematology* 72: 567-572.
82. Kansu, E., T. Gooley, M. E. Flowers, C. Anasetti, H. J. Deeg, R. A. Nash, J. E. Sanders, R. P. Witherspoon, F. R. Appelbaum, R. Storb, and P. J. Martin. 2001. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood* 98: 3868-3870.

83. Mengarelli, A., A. P. Iori, A. Romano, R. Cerretti, L. Cerilli, M. S. De Propriis, S. Fenu, M. L. Moleti, L. De Felice, G. Girelli, and W. Arcese. 2003. One-year cyclosporine prophylaxis reduces the risk of developing extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 88: 315–323.
84. Kumar, S., M. G. Chen, D. A. Gastineau, M. A. Gertz, D. J. Inwards, M. Q. Lacy, A. Tefferi, W. S. Harmsen, and M. R. Litzow. 2001. Prophylaxis of graft-versus-host disease with cyclosporine-prednisone is associated with increased risk of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 27: 1133–1140.
85. Przepiorka, D., P. Anderlini, R. Saliba, K. Cleary, R. Mehra, I. Khouri, Y. O. Huh, S. Giralt, I. Braunschweig, K. van Besien, and R. Champlin. 2001. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 98: 1695–1700.
86. Przepiorka, D., I. Khouri, C. Ippoliti, N. T. Ueno, R. Mehra, M. Korbling, S. Giralt, J. Gajewski, H. Fischer, M. Donato, K. Cleary, D. Claxton, K. W. Chan, I. Braunschweig, K. van Besien, B. S. Andersson, P. Anderlini, and R. Champlin. 1999. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after HLA-mismatched marrow or blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 24: 763–768.
87. Kumar, S., R. C. Wolf, M. G. Chen, D. A. Gastineau, M. A. Gertz, D. J. Inwards, M. Q. Lacy, A. Tefferi, and M. R. Litzow. 2002. Omission of day +11 methotrexate after allogeneic bone marrow transplantation is associated with increased risk of severe acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 30: 161–165.
88. Atkinson, K., and K. Downs. 1995. Omission of day 11 methotrexate does not appear to influence the incidence of moderate to severe acute graft-versus-host disease, chronic graft-versus-host disease, relapse rate or survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 16: 755–758.
89. Bensinger, W. 2006. Individual patient data meta-analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplant vs bone marrow transplant in the management of hematological malignancies: indirect assessment of the effect of day 11 methotrexate administration. *Bone Marrow Transplant* 38: 539–546.
90. Fay, J. W., J. R. Wingard, J. H. Antin, R. H. Collins, L. A. Pineiro, B. R. Blazar, R. Saral, B. E. Bierer, D. Przepiorka, W. E. Fitzsimmons, R. M. Maher, and D. J. Weisdorf. 1996. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 87: 3514–3519.
91. Nash, R. A., R. Etzioni, R. Storb, T. Furlong, T. Gooley, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, K. Doney, P. Martin, J. Slattery, and et al. 1995. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single-center study. *Blood* 85: 3746–3753.
92. Uberti, J. P., S. M. Silver, P. T. Adams, P. Jacobson, A. Scalzo, and V. Ratanatharathorn. 1997. Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 19: 1233–1238.
93. Przepiorka, D., C. Ippoliti, I. Khouri, P. Anderlini, R. Mehra, S. Giralt, J. Gajewski, H. Fritsche, A. B. Deisseroth, K. Cleary, R. Champlin, K. van Besien, B. Andersson, and M. Korbling. 1996. Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus. *Transplantation* 62: 1806–1810.
94. Ratanatharathorn, V., R. A. Nash, D. Przepiorka, S. M. Devine, J. L. Klein, D. Weisdorf, J. W. Fay, A. Nademane, J. H. Antin, N. P. Christiansen, R. van der Jagt, R. H. Herzig, M. R. Litzow, S. N.

- Wolff, W. L. Longo, F. B. Petersen, C. Karanes, B. Avalos, R. Storb, D. N. Buell, R. M. Maher, W. E. Fitzsimmons, and J. R. Wingard. 1998. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 92: 2303-2314.
95. Hiraoka, A., Y. Ohashi, S. Okamoto, Y. Moriyama, T. Nagao, Y. Kadera, A. Kanamaru, H. Dohy, and T. Masaoka. 2001. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28: 181-185.
96. Nash, R., L. Pineiro, R. Storb, H. Deeg, W. Fitzsimmons, T. Furlong, J. Hansen, T. Gooley, R. Maher, P. Martin, P. McSweeney, K. Sullivan, C. Anasetti, and J. Fay. 1996. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 88: 3634-3641.
97. Nash, R. A., J. H. Antin, C. Karanes, J. W. Fay, B. R. Avalos, A. M. Yeager, D. Przepiorka, S. Davies, F. B. Petersen, P. Bartels, D. Buell, W. Fitzsimmons, C. Anasetti, R. Storb, and V. Ratanatharathorn. 2000. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 96: 2062-2068.
98. Przepiorka, D., C. Ippoliti, I. Khouri, M. Woo, R. Mehra, D. Le Bherz, S. Giralt, J. Gajewski, H. Fischer, H. Fritsche, A. Deisseroth, K. Cleary, R. Champlin, K. Besien, B. Andersson, R. Maher, and W. Fitzsimmons. 1996. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 88: 4383-4389.
99. Devine, S. M., R. B. Geller, L. B. Lin, S. P. Dix, H. K. Holland, D. Maurer, K. O'Toole, J. Keller, D. G. Connaghan, L. T. Heffner, C. D. Hillyer, G. E. Rodey, E. F. Winton, R. M. Maher, W. E. Fitzsimmons, and J. R. Wingard. 1997. The outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using tacrolimus (FK506) and low dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 3: 25-33.
100. Yanada, M., N. Emi, T. Naoe, H. Sakamaki, S. Takahashi, N. Hirabayashi, A. Hiraoka, Y. Kanda, R. Tanosaki, S. Okamoto, K. Iwato, Y. Atsuta, N. Hamajima, M. Tanimoto, and S. Kato. 2004. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 34: 331-337.
101. Kanda, Y., T. Kobayashi, T. Mori, M. Tanaka, C. Nakaseko, A. Yokota, R. Watanabe, S. Kako, K. Kakihana, J. Kato, A. Tanihara, N. Doki, M. Ashizawa, S. I. Kimura, M. Kikuchi, H. Kanamori, S. Okamoto, and T. Kanto Study Group for Cell. 2016. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 51: 103-109.
102. Wingard, J. R., R. A. Nash, D. Przepiorka, J. L. Klein, D. J. Weisdorf, J. W. Fay, J. Zhu, R. M. Maher, W. E. Fitzsimmons, and V. Ratanatharathorn. 1998. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 4: 157-163.
103. Watanabe, N., K. Matsumoto, H. Muramatsu, K. Horibe, T. Matsuyama, S. Kojima, and K. Kato. 2010. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 45: 1161-1166.
104. Bolwell, B., R. Sobecks, B. Pohlman, S. Andresen, L. Rybicki, E. Kuczkowski, and M. Kalaycio. 2004. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with

- cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34: 621–625.
105. Perkins, J., T. Field, J. Kim, M. A. Kharfan-Dabaja, H. Fernandez, E. Ayala, L. Perez, M. Xu, M. Alsina, L. Ochoa, D. Sullivan, W. Janssen, and C. Anasetti. 2010. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16: 937–947.
 106. Kharfan-Dabaja, M., R. Mhaskar, T. Reljic, J. Pidala, J. B. Perkins, B. Djulbegovic, and A. Kumar. 2014. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*: CD010280.
 107. Ram, R., M. Yeshurun, L. Vidal, O. Shpilberg, and A. Gafter-Gvili. 2014. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 38: 352–360.
 108. Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Oohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant*. 2014 Sep; 28 (9) : 980–9.
 109. Iida, M., T. Fukuda, K. Ikegame, S. Yoshihara, H. Ogawa, S. Taniguchi, A. Takami, Y. Abe, M. Hino, T. Etou, Y. Ueda, T. Yujiri, T. Matsui, A. Okamura, J. Tanaka, Y. Atsuta, Y. Kodera, and R. Suzuki. 2011. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *International journal of hematology* 93: 523–531.
 110. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017 Apr; 105 (4) : 485–496.
 111. Lazaryan, A., D. J. Weisdorf, T. DeFor, C. G. Brunstein, M. L. MacMillan, N. Bejanyan, S. Holtan, B. R. Blazar, J. E. Wagner, and M. Arora. 2016. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 134–140.
 112. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, Dazzi F, Dreger P, Duarte R, Finke J, Garderet L, Greinix H, Holler E, Kröger N, Lawitschka A, Mohty M, Nagler A, Passweg J, Ringdén O, Socié G, Sierra J, Sureda A, Wiktor-Jedrzejczak W, Madrigal A, Niederwieser D. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb; 49 (2) : 168–73.
 113. Nash, R. A., L. Johnston, P. Parker, J. S. McCune, B. Storer, J. T. Slattery, T. Furlong, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, M. E. Lloid, H. J. Deeg, H. P. Kiem, P. J. Martin, M. M. Schubert, R. P. Witherspoon, S. J. Forman, K. G. Blume, and R. Storb. 2005. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 495–505.
 114. Haentzschel, I., J. Freiberg-Richter, U. Platzbecker, A. Kiani, J. Schetelig, T. Illmer, G. Ehninger, E. Schleyer, and M. Bornhauser. 2008. Targeting mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42: 113–120.
 115. Giaccone, L., J. S. McCune, M. B. Maris, T. A. Gooley, B. M. Sandmaier, J. T. Slattery, S. Cole, R.

- A. Nash, R. F. Storb, and G. E. Georges. 2005. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 106: 4381–4388.
116. Perez-Simon, J. A., R. Martino, D. Caballero, D. Valcarcel, N. Rebollo, R. de la Camara, J. P. de Oteiza, I. Heras, M. V. Calvo, J. Sierra, and J. F. San Miguel. 2008. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 664–671.
117. Tutschka, P. J., E. A. Copelan, and J. P. Klein. 1987. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 70: 1382–1388.
118. Chao, N. J., D. S. Snyder, M. Jain, R. M. Wong, J. C. Niland, R. S. Negrin, G. D. Long, W. W. Hu, K. E. Stockerl-Goldstein, L. J. Johnston, M. D. Amylon, D. K. Tierney, M. R. O'Donnell, A. P. Nademane, P. Parker, A. Stein, A. Molina, H. Fung, A. Kashyap, S. Kohler, R. Spielberger, A. Krishnan, R. Rodriguez, S. J. Forman, and K. G. Bluzme. 2000. Equivalence of 2 effective graft-versus-host disease prophylaxis regimens: results of a prospective double-blind randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 6: 254–261.
119. Ruutu, T., L. Volin, T. Parkkali, E. Juvonen, and E. Elonen. 2000. Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor: a prospective randomized study. *Blood* 96: 2391–2398.
120. Ross, M., G. M. Schmidt, J. C. Niland, M. D. Amylon, A. C. Dagis, G. D. Long, A. P. Nademane, R. S. Negrin, M. R. O'Donnell, P. M. Parker, E. P. Smith, D. S. Snyder, A. S. Stein, R. M. Wong, S. J. Forman, K. G. Blume, and N. J. Chao. 1999. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prevention of acute graft-vs.-host disease: effect on chronic graft-vs.-host disease and long-term survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 5: 285–291.
121. Matsuyama, T., S. Kojima, and K. Kato. 1998. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 22: 21–26.
122. Koga, Y., Y. Nagatoshi, Y. Kawano, and J. Okamura. 2003. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 32: 171–176.
123. Finke, J., W. A. Bethge, C. Schmoor, H. D. Ottinger, M. Stelljes, A. R. Zander, L. Volin, T. Ruutu, D. A. Heim, R. Schwerdtfeger, K. Kolbe, J. Mayer, J. A. Maertens, W. Linkesch, E. Holler, V. Koza, M. Bornhauser, H. Einsele, H. J. Kolb, H. Bertz, M. Egger, O. Grishina, and G. Socie. 2009. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet* 10: 855–864.
124. Socie, G., C. Schmoor, W. A. Bethge, H. D. Ottinger, M. Stelljes, A. R. Zander, L. Volin, T. Ruutu, D. A. Heim, R. Schwerdtfeger, K. Kolbe, J. Mayer, J. A. Maertens, W. Linkesch, E. Holler, V. Koza, M. Bornhauser, H. Einsele, H. J. Kolb, H. Bertz, M. Egger, O. Grishina, J. Finke, and A. T.-F. T. Group. 2011. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 117: 6375–6382.
125. Bacigalupo, A., T. Lamparelli, P. Bruzzi, S. Guidi, P. E. Alessandrino, P. di Bartolomeo, R. Oneto, B. Bruno, M. Barbanti, N. Sacchi, M. T. Van Lint, and A. Bosi. 2001. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from

- Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 98: 2942–2947.
126. Bacigalupo, A., T. Lamparelli, G. Barisione, P. Bruzzi, S. Guidi, P. E. Alessandrino, P. di Bartolomeo, R. Oneto, B. Bruno, N. Sacchi, M. T. van Lint, and A. Bosi. 2006. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 560–565.
 127. Bacigalupo, A., T. Lamparelli, G. Milone, M. P. Sormani, F. Ciceri, J. Peccatori, A. Locasciulli, I. Majolino, P. Di Bartolomeo, F. Mazza, N. Sacchi, S. Pollicheni, V. Pinto, M. T. Van Lint, and O. Gruppo Italiano Trapianto Midollo. 2010. Pre-emptive treatment of acute GVHD: a randomized multicenter trial of rabbit anti-thymocyte globulin, given on day+7 after alternative donor transplants. *Bone Marrow Transplant* 45: 385–391.
 128. Kroger, N., C. Solano, C. Wolschke, G. Bandini, F. Patriarca, M. Pini, A. Nagler, C. Selleri, A. Risitano, G. Messina, W. Bethge, J. Perez de Oteiza, R. Duarte, A. M. Carella, M. Cimminiello, S. Guidi, J. Finke, N. Mordini, C. Ferrà, J. Sierra, D. Russo, M. Petrini, G. Milone, F. Benedetti, M. Heinzelmann, D. Pastore, M. Jurado, E. Terruzzi, F. Narni, A. Volp, F. Ayuk, T. Ruutu, and F. Bonifazi. 2016. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine* 374: 43–53.
 129. Walker, I., T. Panzarella, S. Couban, F. Couture, G. Devins, M. Elemary, G. Gallagher, H. Kerr, J. Kuruvilla, S. J. Lee, J. Moore, T. Nevill, G. Popradi, J. Roy, K. R. Schultz, D. Szwajcer, C. Toze, R. Foley, B. Canadian, and G. Marrow Transplant. 2016. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *The Lancet* 17: 164–173.
 130. Arai, Y., T. Jo, H. Matsui, T. Kondo, and A. Takaori-Kondo. 2016. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*: 1–9.
 131. Soiffer, R. J., J. Lerademacher, V. Ho, F. Kan, A. Artz, R. E. Champlin, S. Devine, L. Isola, H. M. Lazarus, D. I. Marks, D. L. Porter, E. K. Waller, M. M. Horowitz, and M. Eapen. 2011. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 117: 6963–6970.
 132. Baron, F., M. Labopin, D. Blaise, L. Lopez-Corral, S. Vigouroux, C. Craddock, M. Attal, P. Jindra, H. Goker, G. Socie, P. Chevallier, P. Browne, A. Sandstedt, R. F. Duarte, A. Nagler, and M. Mohty. 2014. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49: 389–396.
 133. Bonifazi, F., G. Bandini, M. Arpinati, G. Tolomelli, M. Stanzani, M. R. Motta, S. Rizzi, V. Giudice, E. Dan, E. Massari, P. Tazzari, A. Bontadini, P. Pagliaro, and M. Baccarani. 2012. Intensification of GVHD prophylaxis with low-dose ATG-F before allogeneic PBSC transplantation from HLA-identical siblings in adult patients with hematological malignancies: results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 47: 1105–1111.
 134. Wolschke, C., T. Zabelina, F. Ayuk, H. Alchalby, J. Berger, E. Klyuchnikov, U. M. Pein, S. Schumacher, G. Amsfeld, R. Adjalle, F. Wortmann, H. Lellek, A. Randenborgh, A. Zander, and N. Kroger. 2014. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49: 126–130.

135. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int J Hematol*. 2012 Dec; 96 (6) : 773-80.
136. Fuji S, Ueno N, Hiramoto N, Asakura Y, Yakushijin K, Kamiyama Y, Kurosawa S, Kim SW, Heike Y, Yamashita T, Fukuda T. Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases. *Int J Hematol*. 2013 Nov; 98 (5) : 608-14.
137. Kuriyama K, Fuji S, Inamoto Y, Tajima K, Tanaka T, Inoue Y, Ito R, Hayashi Y, Ito A, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Fukuda T. Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2016 Apr; 103 (4) : 453-60.
138. Kawamura K, Kanda J, Fuji S, Murata M, Ikegame K, Yoshioka K, Fukuda T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Sakura T, Hidaka M, Hashimoto H, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of the presence of HLA 1-locus mismatch and the use of low-dose antithymocyte globulin in unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Oct; 52 (10) : 1390-1398.
139. Fuji S, Kim SW, Yano S, Hagiwara S, Nakamae H, Hidaka M, Ito T, Ohashi K, Hatanaka K, Takami A, Kurosawa S, Yamashita T, Yamaguchi T, Fukuda T. A prospective multicenter study of unrelated bone marrow transplants using a reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Mar; 51 (3) : 451-3.
140. Inamoto, Y., F. Kimura, J. Kanda, J. Sugita, K. Ikegame, H. Nakasone, Y. Nannya, N. Uchida, T. Fukuda, K. Yoshioka, Y. Ozawa, I. Kawano, Y. Atsuta, K. Kato, T. Ichinohe, M. Inoue, T. Teshima, and J. G. W. Group. 2016. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica* 101: 1592-1602.
141. Bashir, Q., M. F. Munsell, S. Giralt, L. de Padua Silva, M. Sharma, D. Couriel, A. Chiattonne, U. Papat, M. H. Qazilbash, M. Fernandez-Vina, R. E. Champlin, and M. J. de Lima. 2012. Randomized phase II trial comparing two dose levels of thymoglobulin in patients undergoing unrelated donor hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma* 53: 915-919.
142. Siddiqi, T., and D. Blaise. 2012. Does antithymocyte globulin have a place in reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 246-250.
143. Luznik, L., J. Bolanos-Meade, M. Zahurak, A. R. Chen, B. D. Smith, R. Brodsky, C. A. Huff, I. Borrello, W. Matsui, J. D. Powell, Y. Kasamon, S. N. Goodman, A. Hess, H. I. Levitsky, R. F. Ambinder, R. J. Jones, and E. J. Fuchs. 2010. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 115: 3224-3230.
144. Kanakry, C. G., P. V. O'Donnell, T. Furlong, M. J. de Lima, W. Wei, M. Medeot, M. Mielcarek, R. E. Champlin, R. J. Jones, P. F. Thall, B. S. Andersson, and L. Luznik. 2014. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32: 3497-3505.
145. Kanakry, C. G., H. L. Tsai, J. Bolanos-Meade, B. D. Smith, I. Gojo, J. A. Kanakry, Y. L. Kasamon, D. E. Gladstone, W. Matsui, I. Borrello, C. A. Huff, L. J. Swinnen, J. D. Powell, K. W. Pratz, A. E. DeZern, M. M. Showel, M. A. McDevitt, R. A. Brodsky, M. J. Levis, R. F. Ambinder, E. J. Fuchs, G. L. Rosner, R. J. Jones, and L. Luznik. 2014. Single-agent GVHD prophylaxis with

- posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 124: 3817–3827.
146. Jacoby, E., A. Chen, D. M. Loeb, C. J. Gamper, E. Zambidis, N. J. Llosa, J. Huo, K. R. Cooke, R. Jones, E. Fuchs, L. Luznik, and H. J. Symons. 2016. Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen-Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 112–118.
 147. Alousi, A. M., J. E. Brammer, R. M. Saliba, B. Andersson, U. Popat, C. Hosing, R. Jones, E. J. Shpall, I. Khouri, M. Qazilbash, Y. Nieto, N. Shah, S. Ahmed, B. Oran, G. Al Atrash, S. Ciurea, P. Kebriaei, J. Chen, G. Rondon, and R. E. Champlin. 2015. Phase II Trial of Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide after Reduced-Intensity Busulfan/Fludarabine Conditioning for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 906–912.
 148. Bradstock, K. F., I. Bilton, J. Kwan, K. Micklethwaite, E. Blyth, S. Deren, A. Bayley, V. Gebbski, and D. Gottlieb. 2015. Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen-Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 941–944.
 149. Holtick, U., J. M. Chemnitz, A. Shimabukuro-Vornhagen, S. Theurich, G. Chakupurakal, A. Krause, A. Fiedler, L. Luznik, M. Hellmich, D. Wolf, M. Hallek, M. von Bergwelt-Baildon, and C. Scheid. 2016. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *European journal of haematology* 96: 27–35.
 150. Mielcarek, M., T. Furlong, P. V. O'Donnell, B. E. Storer, J. S. McCune, R. Storb, P. A. Carpenter, M. E. Flowers, F. R. Appelbaum, and P. J. Martin. 2016. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 127: 1502–1508.
 151. Moiseev, I. S., O. V. Pirogova, A. L. Alyanski, E. V. Babenko, T. L. Gindina, E. I. Darskaya, O. A. Slesarchuk, S. N. Bondarenko, and B. V. Afanasyev. 2016. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant*.
 152. Mehta, R. S., R. M. Saliba, J. Chen, G. Rondon, A. E. Hammerstrom, A. Alousi, M. Qazilbash, Q. Bashir, S. Ahmed, U. Popat, C. Hosing, I. Khouri, E. J. Shpall, R. E. Champlin, and S. O. Ciurea. 2016. Post-transplantation cyclophosphamide versus conventional graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology* 173: 444–455.
 153. Bashey, A., X. Zhang, C. A. Sizemore, K. Manion, S. Brown, H. K. Holland, L. E. Morris, and S. R. Solomon. 2013. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31: 1310–1316.
 154. Raiola, A. M., A. Dominietto, C. di Grazia, T. Lamparelli, F. Gualandi, A. Ibatici, S. Bregante, M. T. Van Lint, R. Varaldo, A. Ghiso, M. Gobbi, A. M. Carella, A. Signori, F. Galaverna, and A. Bacigalupo. 2014. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1573–1579.
 155. Di Stasi, A., D. R. Milton, L. M. Poon, A. Hamdi, G. Rondon, J. Chen, S. R. Pingali, M. Konopleva,

- P. Kongtim, A. Alousi, M. H. Qazilbash, S. Ahmed, Q. Bashir, G. Al-atrash, B. Oran, C. M. Hosing, P. Kebriaei, U. Popat, E. J. Shpall, D. A. Lee, M. de Lima, K. Rezvani, I. F. Khouri, R. E. Champlin, and S. O. Ciurea. 2014. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1975–1981.
156. Ciurea, S. O., M. J. Zhang, A. A. Bacigalupo, A. Bashey, F. R. Appelbaum, O. S. Aljitan, P. Armand, J. H. Antin, J. Chen, S. M. Devine, D. H. Fowler, L. Luznik, R. Nakamura, P. V. O'Donnell, M. A. Perales, S. R. Pingali, D. L. Porter, M. R. Riches, O. T. Ringden, V. Rocha, R. Vij, D. J. Weisdorf, R. E. Champlin, M. M. Horowitz, E. J. Fuchs, and M. Eapen. 2015. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 126: 1033–1040.
 157. Ghosh, N., R. Karmali, V. Rocha, K. W. Ahn, A. DiGilio, P. N. Hari, V. Bachanova, U. Bacher, P. Dahi, M. de Lima, A. D'Souza, T. S. Fenske, S. Ganguly, M. A. Kharfan-Dabaja, T. D. Prestidge, B. N. Savani, S. M. Smith, A. M. Sureda, E. K. Waller, S. Jaglowski, A. F. Herrera, P. Armand, R. B. Salit, N. D. Wagner-Johnston, E. Fuchs, J. Bolanos-Meade, and M. Hamadani. 2016. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34: 3141–3149.
 158. Bashey, A., X. Zhang, K. Jackson, S. Brown, M. Ridgeway, M. Solh, L. E. Morris, H. K. Holland, and S. R. Solomon. 2016. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 125–133.
 159. Blaise, D., S. Furst, R. Crocchiolo, J. El-Cheikh, A. Granata, S. Harbi, R. Bouabdallah, R. Devillier, S. Bramanti, C. Lemarie, C. Picard, C. Chabannon, P. J. Weiller, C. Faucher, B. Mohty, N. Vey, and L. Castagna. 2016. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 119–124.
 160. Ruggeri, A., Y. Sun, M. Labopin, A. Bacigalupo, F. Lorentino, W. Arcese, S. Santarone, Z. Gulbas, D. Blaise, G. Messina, A. Ghavamzadeh, F. Malard, B. Bruno, J. L. Diez-Martin, Y. Koc, F. Ciceri, M. Mohty, and A. Nagler. 2016. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte-globulin as graft versus host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica*.
 161. Anasetti, C., P. G. Beatty, R. Storb, P. J. Martin, M. Mori, J. E. Sanders, E. D. Thomas, and J. A. Hansen. 1990. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 29: 79–91.
 162. Szydlo, R., J. M. Goldman, J. P. Klein, R. P. Gale, R. C. Ash, F. H. Bach, B. A. Bradley, J. T. Casper, N. Flomenberg, J. L. Gajewski, E. Gluckman, P. J. Henslee-Downey, J. M. Hows, N. Jacobsen, H. J. Kolb, B. Lowenberg, T. Masaoka, P. A. Rowlings, P. M. Sondel, D. W. van Bekkum, J. J. van Rood, M. R. Vowels, M. J. Zhang, and M. M. Horowitz. 1997. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15: 1767–1777.
 163. Kanda, Y., S. Chiba, H. Hirai, H. Sakamaki, T. Iseki, Y. Kadera, T. Karasuno, S. Okamoto, N. Hirabayashi, K. Iwato, A. Maruta, Y. Fujimori, T. Furukawa, S. Mineishi, K. Matsuo, N. Hamajima,

- and M. Imamura. 2003. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991–2000). *Blood* 102: 1541–1547.
164. Kanda, J., H. Saji, T. Fukuda, T. Kobayashi, K. Miyamura, T. Eto, M. Kurokawa, H. Kanamori, T. Mori, M. Hidaka, K. Iwato, T. Yoshida, H. Sakamaki, J. Tanaka, K. Kawa, Y. Morishima, R. Suzuki, Y. Atsuta, and Y. Kanda. 2012. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 119: 2409–2416.
165. Fuji, S., J. Kanda, S. Kato, K. Ikegame, S. Morishima, T. Miyamoto, M. Hidaka, K. Kubo, K. Miyamura, K. Ohashi, H. Kobayashi, Y. Maesako, S. Adachi, T. Ichinohe, Y. Atsuta, Y. Kanda, and H. L. A. W. G. o. J. S. f. H. C. Transplantation. 2014. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 49: 1187–1192.
166. Kanda, Y., J. Kanda, Y. Atsuta, Y. Maeda, T. Ichinohe, K. Ohashi, T. Fukuda, K. Miyamura, H. Iida, T. Mori, K. Iwato, T. Eto, K. Kawa, S. Morita, and Y. Morishima. 2013. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *British journal of haematology* 161: 566–577.
167. Lee, S. J., J. Klein, M. Haagenson, L. A. Baxter-Lowe, D. L. Confer, M. Eapen, M. Fernandez-Vina, N. Flomenberg, M. Horowitz, C. K. Hurley, H. Noreen, M. Oudshoorn, E. Petersdorf, M. Setterholm, S. Spellman, D. Weisdorf, T. M. Williams, and C. Anasetti. 2007. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110: 4576–4583.
168. Aversa, F., A. Tabilio, A. Velardi, I. Cunningham, A. Terenzi, F. Falzetti, L. Ruggeri, G. Barbabietola, C. Aristei, P. Latini, Y. Reisner, and M. F. Martelli. 1998. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *The New England journal of medicine* 339: 1186–1193.
169. Aversa, F. 2008. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: experience in Europe and the United States. *Bone Marrow Transplant* 41: 473–481.
170. Schumm, M., P. Lang, W. Bethge, C. Faul, T. Feuchtinger, M. Pfeiffer, W. Vogel, V. Huppert, and R. Handgretinger. 2013. Depletion of T-cell receptor alpha/beta and CD19 positive cells from apheresis products with the CliniMACS device. *Cytotherapy* 15: 1253–1258.
171. Kato, S., H. Yabe, M. Yasui, K. Kawa, T. Yoshida, A. Watanabe, Y. Osugi, K. Horibe, and Y. Kadera. 2000. Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34+ selected cells from an HLA haplo-identical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant* 26: 1281–1290.
172. Kawano, Y., Y. Takaue, A. Watanabe, O. Takeda, K. Arai, E. Itoh, Y. Ohno, T. Teshima, M. Harada, T. Watanabe, Y. Okamoto, T. Abe, T. Kajiume, T. Matsushita, K. Ikeda, M. Endo, Y. Kuroda, S. Asano, R. Tanosaki, K. Yamaguchi, P. Law, and J. D. McMannis. 1998. Partially mismatched pediatric transplants with allogeneic CD34 (+) blood cells from a related donor. *Blood* 92: 3123–3130.
173. Ogawa, H., K. Ikegame, S. Yoshihara, M. Kawakami, T. Fujioka, T. Masuda, Y. Taniguchi, H. Hasei, K. Kaida, T. Inoue, E. H. Kim, and I. Kawase. 2006. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 1073–1084.
174. Ogawa, H., K. Ikegame, K. Kaida, S. Yoshihara, T. Fujioka, Y. Taniguchi, H. Tamaki, T. Inoue, H. Hasei, Y. Iiboshi, Y. Tazuke, M. Kawakami, E. H. Kim, T. Soma, and I. Kawase. 2008. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using

- only pharmacological GVHD prophylaxis. *Experimental hematology* 36: 1–8.
175. Lu, D. P., L. Dong, T. Wu, X. J. Huang, M. J. Zhang, W. Han, H. Chen, D. H. Liu, Z. Y. Gao, Y. H. Chen, L. P. Xu, Y. C. Zhang, H. Y. Ren, D. Li, and K. Y. Liu. 2006. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 107: 3065–3073.
 176. Huang, X. J., H. H. Zhu, Y. J. Chang, L. P. Xu, D. H. Liu, X. H. Zhang, B. Jiang, Q. Jiang, H. Jiang, Y. H. Chen, H. Chen, W. Han, K. Y. Liu, and Y. Wang. 2012. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* 119: 5584–5590.
 177. Lee, K. H., J. H. Lee, J. H. Lee, D. Y. Kim, M. Seol, Y. S. Lee, Y. A. Kang, M. Jeon, H. J. Hwang, A. R. Jung, S. H. Kim, S. C. Yun, and H. J. Shin. 2011. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 118: 2609–2617.
 178. Kako, S., Y. Akahoshi, N. Harada, H. Nakano, K. Kameda, T. Ugai, R. Yamasaki, H. Wada, Y. Ishihara, K. Kawamura, K. Sakamoto, M. Sato, M. Ashizawa, K. Terasako-Saito, S. I. Kimura, M. Kikuchi, H. Nakasone, R. Yamazaki, J. Kanda, and Y. Kanda. 2016. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematology*: 1–7.
 179. Wagner, J. E., J. N. Barker, T. E. DeFor, K. S. Baker, B. R. Blazar, C. Eide, A. Goldman, J. Kersey, W. Krivit, M. L. MacMillan, P. J. Orchard, C. Peters, D. J. Weisdorf, N. K. Ramsay, and S. M. Davies. 2002. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 100: 1611–1618.
 180. Laughlin, M. J., M. Eapen, P. Rubinstein, J. E. Wagner, M. J. Zhang, R. E. Champlin, C. Stevens, J. N. Barker, R. P. Gale, H. M. Lazarus, D. I. Marks, J. J. van Rood, A. Scaradavou, and M. M. Horowitz. 2004. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *The New England journal of medicine* 351: 2265–2275.
 181. Eapen, M., P. Rubinstein, M. J. Zhang, C. Stevens, J. Kurtzberg, A. Scaradavou, F. R. Loberiza, R. E. Champlin, J. P. Klein, M. M. Horowitz, and J. E. Wagner. 2007. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 369: 1947–1954.
 182. Ooi, J., T. Iseki, S. Takahashi, A. Tomonari, K. Takasugi, Y. Shimohakamada, T. Yamada, K. Ishii, N. Ohno, F. Nagamura, K. Uchimaru, A. Tojo, and S. Asano. 2004. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 103: 489–491.
 183. Takahashi, S., J. Ooi, A. Tomonari, T. Konuma, N. Tsukada, M. Oiwa-Monna, K. Fukuno, M. Uchiyama, K. Takasugi, T. Iseki, A. Tojo, T. Yamaguchi, and S. Asano. 2007. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood* 109: 1322–1330.
 184. Kato, K., A. Yoshimi, E. Ito, K. Oki, J. Hara, Y. Nagatoshi, A. Kikuchi, R. Kobayashi, T. Nagamura-Inoue, S. Kai, H. Azuma, M. Takanashi, K. Isoyama, S. Kato, and N. Japan Cord Blood Bank. 2011. Cord blood transplantation from unrelated donors for children with acute lymphoblastic leukemia in Japan: the impact of methotrexate on clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1814–1821.

185. Kishi, Y., M. Kami, S. Miyakoshi, Y. Kanda, N. Murashige, T. Teshima, E. Kusumi, S. Hara, T. Matsumura, K. Yuji, K. Masuoka, A. Wake, S. Morinaga, M. Kanemaru, T. Hayashi, Y. Tanaka, and S. Taniguchi. 2005. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 80: 34–40.
186. Narimatsu, H., S. Terakura, K. Matsuo, T. Oba, T. Uchida, H. Iida, M. Hamaguchi, M. Watanabe, A. Kohno, M. Murata, M. Sawa, K. Miyamura, and Y. Morishita. 2007. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant* 39: 31–39.
187. Uchida, N., A. Wake, N. Nakano, K. Ishiwata, S. Takagi, M. Tsuji, H. Yamamoto, D. Kato, N. Matsuno, K. Masuoka, H. Araoka, Y. Asano-Mori, K. Izutsu, S. Makino, A. Yoneyama, and S. Taniguchi. 2011. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation* 92: 366–371.
188. Nishihira, H., K. Kato, K. Isoyama, T. A. Takahashi, S. Kai, S. Kato, M. Takanashi, N. Sato, H. Sato, K. Kitajima, T. Naoe, and H. Saito. 2003. The Japanese cord blood bank network experience with cord blood transplantation from unrelated donors for haematological malignancies: an evaluation of graft-versus-host disease prophylaxis. *British journal of haematology* 120: 516–522.
189. Terakura, S., A. Wake, Y. Inamoto, M. Murata, R. Sakai, T. Yamaguchi, S. Takahashi, N. Uchida, Y. Onishi, K. Ohashi, Y. Ozawa, H. Kanamori, H. Yamaguchi, T. Fukuda, T. Ichinohe, M. Takanashi, Y. Atsuta, and T. Teshima. 2016. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant*.
190. Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, Wake A, Kanda J, Inamoto Y, Mizuta S, Yamaguchi T, Uchida N, Kouzai Y, Aotsuka N, Ogawa H, Kanamori H, Nishiwaki K, Miyakoshi S, Onizuka M, Amano I, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Sep; 52 (9) : 1261–1267.
191. Bejanyan, N., J. Rogosheske, T. DeFor, A. Lazaryan, K. Esbaum, S. Holtan, M. Arora, M. L. MacMillan, D. Weisdorf, P. Jacobson, J. Wagner, and C. G. Brunstein. 2015. Higher Dose of Mycophenolate Mofetil Reduces Acute Graft-versus-Host Disease in Reduced-Intensity Conditioning Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 926–933.
192. Ponce, J., B. Beltran, M. Ponce, J. Zapardiel, V. Ortiz, O. Vegazo, J. Nuevo, and I. s. g. Members of the. 2009. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Spanish patients: the relevance of the biometric factors and the severity of symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21: 620–629.
193. Lindemans, C. A., R. Chiesa, P. J. Amrolia, K. Rao, O. Nikolajeva, A. de Wildt, C. E. Gerhardt, K. C. Gilmour, B. B. M. P. Veys, and J. J. Boelens. 2014. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood* 123: 126–132.
194. Admiraal, R., C. van Kesteren, C. M. Jol-van der Zijde, A. C. Lankester, M. B. Bierings, T. C. Egberts, M. J. van Tol, C. A. Knibbe, R. G. Bredius, and J. J. Boelens. 2015. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol* 2: e194–203.
195. Locatelli, F., B. Bruno, M. Zecca, M. T. Van-Lint, S. McCann, W. Arcese, S. Dallorso, P. Di

- Bartolomeo, F. Fagioli, A. Locasciulli, M. Lawler, and A. Bacigalupo. 2000. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 96: 1690-1697.
196. Young, N. S., R. T. Calado, and P. Scheinberg. 2006. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 108: 2509-2519.
 197. Kojima, S., T. Matsuyama, S. Kato, H. Kigasawa, R. Kobayashi, A. Kikuta, H. Sakamaki, K. Ikuta, M. Tsuchida, Y. Hoshi, Y. Morishima, and Y. Kodera. 2002. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100: 799-803.
 198. Kojima, S., N. Frickhofen, H. J. Deeg, S. Okamoto, J. Marsh, M. Teramura, A. Bacigalupo, and H. Mizoguchi. 2005. Aplastic anemia. *Int J Hematol* 82: 408-411.
 199. Srinivasan, R., Y. Takahashi, J. P. McCoy, I. Espinoza-Delgado, C. Dorrance, T. Igarashi, A. Lundqvist, A. J. Barrett, N. S. Young, N. Geller, and R. W. Childs. 2006. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology* 133: 305-314.
 200. Storb, R., R. Etzioni, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, C. D. Buckner, W. Bensinger, E. Bryant, R. Clift, H. J. Deeg, K. Doney, M. Flowers, J. Hansen, P. Martin, M. Pepe, G. Sale, J. Sanders, J. Singer, K. M. Sullivan, E. D. Thomas, and R. P. Witherspoon. 1994. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 84: 941-949.
 201. Champlin, R. E., W. S. Perez, J. R. Passweg, J. P. Klein, B. M. Camitta, E. Gluckman, C. N. Bredeson, M. Eapen, and M. M. Horowitz. 2007. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 109: 4582-4585.
 202. Bacigalupo, A., G. Socie, H. Schrezenmeier, A. Tichelli, A. Locasciulli, M. Fuehrer, A. M. Risitano, C. Dufour, J. R. Passweg, R. Oneto, M. Aljurf, C. Flynn, V. Mialou, R. M. Hamladji, J. C. Marsh, B. Aplastic Anemia Working Party of the European Group for, and T. Marrow. 2012. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 97: 1142-1148.
 203. Martin, P. J., G. Schoch, L. Fisher, V. Byers, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, P. G. Beatty, K. Doney, G. B. McDonald, J. E. Sanders, and et al. 1990. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76: 1464-1472.
 204. Aschan, J. 1994. Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 14: 601-607.
 205. Doney, K. C., P. L. Weiden, R. Storb, and E. D. Thomas. 1981. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol* 11: 1-8.
 206. Martin, P. J., J. D. Rizzo, J. R. Wingard, K. Ballen, P. T. Curtin, C. Cutler, M. R. Litzow, Y. Nieto, B. N. Savani, J. R. Schriber, P. J. Shaughnessy, D. A. Wall, and P. A. Carpenter. 2012. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18: 1150-1163.
 207. Van Lint, M. T., C. Uderzo, A. Locasciulli, I. Majolino, R. Scime, F. Locatelli, G. Giorgiani, W. Arcese, A. P. Iori, M. Falda, A. Bosi, R. Miniero, P. Alessandrino, G. Dini, B. Rotoli, and A. Bacigalupo. 1998. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose

- 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 92: 2288–2293.
208. Ruutu, T., J. Hermans, A. van Biezen, D. Niederwieser, A. Gratwohl, and J. F. Apperley. 1998. How should corticosteroids be used in the treatment of acute GVHD? EBMT Chronic Leukemia Working Party. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22: 614–615.
 209. Hsu, B., R. May, G. Carrum, R. Krance, and D. Przepiorka. 2001. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant* 28: 945–950.
 210. Deeg, H. J. 2007. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 109: 4119–4126.
 211. Ito, T., K. Watanabe, I. Nasu, K. Ino, M. Minowa, M. Furusawa, Y. Okuno, Y. Uchida, Y. Miyazaki, H. Tamura, S. Hasebe, S. Takagi, H. Yamamoto, N. Matsuno, N. Uchida, K. Masuoka, A. Wake, S. Makino, S. Taniguchi, and M. Hayashi. 2010. [Analysis of blood concentrations following oral administration of beclomethasone dipropionate for gut GVHD]. *Gan To Kagaku Ryoho* 37: 267–270.
 212. Gooley, T. A., J. W. Chien, S. A. Pergam, S. Hingorani, M. L. Sorrow, M. Boeckh, P. J. Martin, B. M. Sandmaier, K. A. Marr, F. R. Appelbaum, R. Storb, and G. B. McDonald. 2010. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 363: 2091–2101.
 213. McDonald, G. B., M. Bouvier, D. M. Hockenbery, J. M. Stern, T. Gooley, A. Farrand, C. Murakami, and D. S. Levine. 1998. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 115: 28–35.
 214. Hockenbery, D. M., S. Cruickshank, T. C. Rodell, T. Gooley, F. Schuening, S. Rowley, D. David, M. Brunvand, B. Berryman, S. Abhyankar, M. Bouvier, and G. B. McDonald. 2007. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 109: 4557–4563.
 215. Bertz, H., M. Afting, W. Kreisel, U. Duffner, R. Greinwald, and J. Finke. 1999. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant* 24: 1185–1189.
 216. Miura, Y., H. Narimatsu, M. Kami, E. Kusumi, T. Matsumura, K. Yuji, A. Wake, S. Miyakoshi, and S. Taniguchi. 2006. Oral beclomethasone dipropionate as an initial treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease after reduced-intensity cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38: 577–579.
 217. Ibrahim, R. B., M. H. Abidi, S. M. Cronin, L. G. Lum, Z. Al-Kadhimi, V. Ratanatharathorn, and J. P. Uberti. 2009. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15: 395–405.
 218. Alousi, A. M., D. J. Weisdorf, B. R. Logan, J. Bolanos-Meade, S. Carter, N. Difronzo, M. Pasquini, S. C. Goldstein, V. T. Ho, B. Hayes-Lattin, J. R. Wingard, M. M. Horowitz, and J. E. Levine. 2009. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 114: 511–517.
 219. Alousi, A. M., J. Bolanos-Meade, and S. J. Lee. 2013. Graft-versus-host disease: state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: S102–108.
 220. Hings, I. M., A. H. Filipovich, W. J. Miller, B. L. Blazar, P. B. McGlave, N. K. Ramsay, J. H. Kersey, and D. J. Weisdorf. 1993. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation* 56: 577–580.

221. Murata, M., H. Nakasone, J. Kanda, T. Nakane, T. Furukawa, T. Fukuda, T. Mori, S. Taniguchi, T. Eto, K. Ohashi, M. Hino, M. Inoue, H. Ogawa, Y. Atsuta, T. Nagamura-Inoue, H. Yabe, Y. Morishima, H. Sakamaki, and R. Suzuki. 2013. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1183–1189.
222. Martin, P. J., G. Schoch, L. Fisher, and et al. 1991. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 77: 1821–1828.
223. Van Lint, M. T., G. Milone, S. Leotta, C. Uderzo, R. Scime, S. Dallorso, A. Locasciulli, S. Guidi, N. Mordini, S. Sica, L. Cudillo, F. Fagioli, C. Selleri, B. Bruno, W. Arcese, and A. Bacigalupo. 2006. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 107: 4177–4181.
224. Cragg, L., B. R. Blazar, T. Defor, N. Kolatker, W. Miller, J. Kersey, M. Ramsay, P. McGlave, A. Filipovich, and D. Weisdorf. 2000. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 6: 441–447.
225. MacMillan, M. L., D. J. Weisdorf, J. E. Wagner, T. E. DeFor, L. J. Burns, N. K. Ramsay, S. M. Davies, and B. R. Blazar. 2002. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 387–394.
226. Lee, S. J., S. Joffe, A. S. Artz, R. E. Champlin, S. M. Davies, M. Jagasia, N. A. Kernan, F. R. Loberiza, Jr., R. J. Soiffer, and M. Eapen. 2008. Individual physician practice variation in hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26: 2162–2170.
227. Koehler, M., D. Howrie, J. Mirro, S. Neudorf, J. Blatt, S. Corey, M. Wollman, V. Kelly-Ekeroth, and J. Reyes. 1995. FK506 (tacrolimus) in the treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 15: 895–899.
228. Furlong, T., R. Storb, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, H. J. Deeg, K. Doney, P. Martin, K. Sullivan, R. Witherspoon, and R. A. Nash. 2000. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplant* 26: 985–991.
229. Deeg, H. J., T. P. Loughran, Jr., R. Storb, M. S. Kennedy, K. M. Sullivan, K. Doney, F. R. Appelbaum, and E. D. Thomas. 1985. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* 40: 162–166.
230. Dugan, M. J., T. E. DeFor, M. Steinbuch, A. H. Filipovich, and D. J. Weisdorf. 1997. ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol* 75: 41–46.
231. Khoury, H., A. Kashyap, D. R. Adkins, R. A. Brown, G. Miller, R. Vij, P. Westervelt, K. Trinkaus, L. T. Goodnough, R. J. Hayashi, P. Parker, S. J. Forman, and J. F. DiPersio. 2001. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 27: 1059–1064.
232. Arai, S., J. Margolis, M. Zahurak, V. Anders, and G. B. Vogelsang. 2002. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow*

- Transplant 8: 155–160.
233. Antin, J. H., A. R. Chen, D. R. Couriel, V. T. Ho, R. A. Nash, and D. Weisdorf. 2004. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 655–668.
 234. MacMillan, M. L., D. J. Weisdorf, S. M. Davies, T. E. DeFor, L. J. Burns, N. K. Ramsay, J. E. Wagner, and B. R. Blazar. 2002. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 40–46.
 235. Remberger, M., J. Aschan, L. Barkholt, J. Tollemar, and O. Ringden. 2001. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant* 15: 147–153.
 236. Murata, M., K. Ikegame, Y. Morishita, H. Ogawa, K. Kaida, H. Nakamae, T. Ikeda, T. Nishida, M. Inoue, T. Eto, K. Kubo, T. Sakura, T. Mori, N. Uchida, T. Ashida, Y. Matsushashi, Y. Miyazaki, T. Ichinohe, Y. Atsuta, and T. Teshima. 2016. Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GvHD: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*.
 237. Marty, F. M., S. J. Lee, M. M. Fahey, E. P. Alyea, R. J. Soiffer, J. H. Antin, and L. R. Baden. 2003. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 102: 2768–2776.
 238. Couriel, D., R. Saliba, K. Hicks, C. Ippoliti, M. de Lima, C. Hosing, I. Khouri, B. Andersson, J. Gajewski, M. Donato, P. Anderlini, D. P. Kontoyiannis, A. Cohen, T. Martin, S. Giralt, and R. Champlin. 2004. Tumor necrosis factor- α blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 104: 649–654.
 239. Sleight, B. S., K. W. Chan, T. M. Braun, A. Serrano, and A. L. Gilman. 2007. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant* 40: 473–480.
 240. Patriarca, F., A. Sperotto, D. Damiani, G. Morreale, F. Bonifazi, A. Olivieri, F. Ciceri, G. Milone, S. Cesaro, G. Bandini, G. Dini, P. Corradini, and R. Fanin. 2004. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 89: 1352–1359.
 241. Pidala, J., J. Kim, T. Field, A. McBride, M. Kharfan-Dabaja, J. Perkins, H. Fernandez, L. Perez, E. Ayala, and C. Anasetti. 2009. Infliximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15: 1116–1121.
 242. Uberti, J. P., L. Ayash, V. Ratanatharathorn, S. Silver, C. Reynolds, M. Becker, P. Reddy, K. R. Cooke, G. Yanik, J. Whitfield, D. Jones, R. Hutchinson, T. Braun, J. L. Ferrara, and J. E. Levine. 2005. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 680–687.
 243. Levine, J. E., S. Paczesny, S. Mineishi, T. Braun, S. W. Choi, R. J. Hutchinson, D. Jones, Y. Khaled, C. L. Kitko, D. Bickley, O. Krijanovski, P. Reddy, G. Yanik, and J. L. Ferrara. 2008. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood* 111: 2470–2475.
 244. Muroi, K., K. Miyamura, M. Okada, T. Yamashita, M. Murata, T. Ishikawa, N. Uike, M. Hidaka, R. Kobayashi, M. Imamura, J. Tanaka, K. Ohashi, S. Taniguchi, T. Ikeda, T. Eto, M. Mori, M. Yamaoka, and K. Ozawa. 2016. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int J Hematol* 103: 243–250.
 245. Munneke, J. M., M. J. Spruit, A. S. Cornelissen, V. van Hoven, C. Voermans, and M. D. Hazenberg. 2016. The Potential of Mesenchymal Stromal Cells as Treatment for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Critical Review of the Literature. *Transplantation* 100: 2309–2314.
 246. Hashmi, S., M. Ahmed, M. H. Murad, M. R. Litzow, R. H. Adams, L. M. Ball, V. K. Prasad, P.

- Kebriaei, and O. Ringden. 2016. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 3: e45-52.
247. Dignan, F. L., A. Clark, P. Amrolia, J. Cornish, G. Jackson, P. Mahendra, J. J. Scarisbrick, P. C. Taylor, N. Hadzic, B. E. Shaw, M. N. Potter, H. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in, B. British Society for, and T. Marrow. 2012. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 158: 30-45.
 248. Krejci, M., M. Doubek, T. Buchler, Y. Brychtova, J. Vorlicek, and J. Mayer. 2005. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 84: 681-685.
 249. Kim, J. G., S. K. Sohn, D. H. Kim, N. Y. Lee, J. S. Suh, K. S. Lee, and K. B. Lee. 2004. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *European journal of haematology* 73: 56-61.
 250. Baudard, M., A. Vincent, P. Moreau, M. F. Kergueris, J. L. Harousseau, and N. Milpied. 2002. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 30: 287-295.
 251. Takami, A., K. Mochizuki, H. Okumura, S. Ito, Y. Suga, H. Yamazaki, M. Yamazaki, Y. Kondo, H. Asakura, and S. Nakao. 2006. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 83: 80-85.
 252. Pidala, J., J. Kim, J. Perkins, T. Field, H. Fernandez, L. Perez, E. Ayala, M. Kharfan-Dabaja, and C. Anasetti. 2010. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone marrow transplantation* 45: 919-924.
 253. Onishi, C., K. Ohashi, T. Sawada, M. Nakano, T. Kobayashi, T. Yamashita, H. Akiyama, and H. Sakamaki. 2010. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 91: 464-470.
 254. Kitko, C. L., and J. E. Levine. 2015. Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD. *Transfus Apher Sci* 52: 151-156.
 255. Teshima, T., P. Reddy, and R. Zeiser. 2016. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 11-16.
 256. Kakihana, K., Y. Fujioka, W. Suda, Y. Najima, G. Kuwata, S. Sasajima, I. Mimura, H. Morita, D. Sugiyama, H. Nishikawa, M. Hattori, Y. Hino, S. Ikegawa, K. Yamamoto, T. Toya, N. Doki, K. Koizumi, K. Honda, and K. Ohashi. 2016. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 128: 2083-2088.
 257. Przepiorka, D., N. A. Kernan, C. Ippoliti, E. B. Papadopoulos, S. Giralt, I. Khouri, J. G. Lu, J. Gajewski, A. Durett, K. Cleary, R. Champlin, B. S. Andersson, and S. Light. 2000. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 95: 83-89.
 258. Teachey, D. T., B. Bickert, and N. Bunin. 2006. Daclizumab for children with corticosteroid refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 37: 95-99.
 259. Wolff, D., A. Gerbitz, F. Ayuk, A. Kiani, G. C. Hildebrandt, G. B. Vogelsang, S. Elad, A. Lawitschka, G. Socie, S. Z. Pavletic, E. Holler, and H. Greinix. 2010. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1611-1628.
 260. Dignan, F. L., J. J. Scarisbrick, J. Cornish, A. Clark, P. Amrolia, G. Jackson, P. Mahendra, P. C. Taylor, P. Shah, S. Lightman, F. Fortune, C. Kibbler, J. Andreyev, A. Albanese, N. Hadzic, M. N.

- Potter, and B. E. Shaw. 2012. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 158: 62–78.
261. Akpek, G., S. J. Lee, M. E. Flowers, S. Z. Pavletic, M. Arora, S. Lee, S. Piantadosi, K. A. Guthrie, J. C. Lynch, A. Takatu, M. M. Horowitz, J. H. Antin, D. J. Weisdorf, P. J. Martin, and G. B. Vogelsang. 2003. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 102: 802–809.
 262. Lee, S. J., J. P. Klein, A. J. Barrett, O. Ringden, J. H. Antin, J. Y. Cahn, M. H. Carabasi, R. P. Gale, S. Giralt, G. A. Hale, O. Ilhan, P. L. McCarthy, G. Socie, L. F. Verdonck, D. J. Weisdorf, and M. M. Horowitz. 2002. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 100: 406–414.
 263. Ozawa, S., C. Nakaseko, M. Nishimura, A. Maruta, R. Cho, C. Ohwada, H. Sakamaki, H. Sao, S. Mori, S. Okamoto, K. Miyamura, S. Kato, T. Kawase, Y. Morishima, and Y. Kodaera. 2007. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *British journal of haematology* 137: 142–151.
 264. Martin, P. J., P. A. Carpenter, J. E. Sanders, and M. E. Flowers. 2004. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 79: 221–228.
 265. Lee, S. J., G. Vogelsang, and M. E. Flowers. 2003. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 9: 215–233.
 266. Koc, S., W. Leisenring, M. E. Flowers, C. Anasetti, H. J. Deeg, R. A. Nash, J. E. Sanders, R. P. Witherspoon, R. Storb, F. R. Appelbaum, and P. J. Martin. 2002. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 100: 48–51.
 267. Arora, M., L. J. Burns, S. M. Davies, M. L. Macmillan, T. E. Defor, W. J. Miller, and D. J. Weisdorf. 2003. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* 9: 38–45.
 268. Lee, S. J., and M. E. Flowers. 2008. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 134–141.
 269. Lee, S. J., D. Wolff, C. Kitko, J. Koreth, Y. Inamoto, M. Jagasia, J. Pidala, A. Olivieri, P. J. Martin, D. Przepiorka, I. Pusic, F. Dignan, S. A. Mitchell, A. Lawitschka, D. Jacobsohn, A. M. Hall, M. E. Flowers, K. R. Schultz, G. Vogelsang, and S. Pavletic. 2015. 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.
 270. Flowers, M. E., S. Lee, and G. Vogelsang. 2003. An update on how to treat chronic GVHD. *Blood* 102: 2312.
 271. Martin, P. J., Y. Inamoto, P. A. Carpenter, S. J. Lee, and M. E. Flowers. 2011. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol* 46: 153–163.
 272. Giaccone, L., P. Martin, P. Carpenter, C. Moravec, H. Hooper, V. A. Funke, R. Storb, and M. E. Flowers. 2005. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 36: 337–341.
 273. Hori, A., Y. Kanda, S. Goyama, Y. Onishi, Y. Komeno, K. Mitani, Y. Kishi, S. Ogawa, O. Imataki, S. Chiba, R. Kojima, T. Hamaki, M. Sakiyama, M. Kami, A. Makimoto, R. Tanosaki, Y. Takaue, and H. Hirai. 2005. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 79: 372–374.
 274. Jagasia, M. H., B. N. Savani, G. Stricklin, B. Engelhardt, A. Kassim, S. Dixon, H. Chen, W.

- Chinratanalab, S. Goodman, J. P. Greer, and F. Schuening. 2009. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1288–1295.
275. Wolff, D., M. Schleuning, S. von Harsdorf, U. Bacher, A. Gerbitz, M. Stadler, F. Ayuk, A. Kiani, R. Schwerdtfeger, G. B. Vogelsang, G. Kobbe, M. Gramatzki, A. Lawitschka, M. Mohty, S. Z. Pavletic, H. Greinix, and E. Holler. 2011. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1–17.
 276. Flowers, M. E., J. F. Apperley, K. van Besien, A. Elmaagacli, A. Grigg, V. Reddy, A. Bacigalupo, H. J. Kolb, L. Bouzas, M. Michallet, H. M. Prince, R. Knobler, D. Parenti, J. Gallo, and H. T. Greinix. 2008. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 112: 2667–2674.
 277. Spoerl, S., N. R. Mathew, M. Bscheider, A. Schmitt-Graeff, S. Chen, T. Mueller, M. Verbeek, J. Fischer, V. Otten, M. Schmickl, K. Maas-Bauer, J. Finke, C. Peschel, J. Duyster, H. Poeck, R. Zeiser, and N. von Bubnoff. 2014. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 123: 3832–3842.
 278. Carniti, C., S. Gimondi, A. Vendramin, C. Recordati, D. Confalonieri, A. Bermema, P. Corradini, and J. Mariotti. 2015. Pharmacologic Inhibition of JAK1/JAK2 Signaling Reduces Experimental Murine Acute GVHD While Preserving GVT Effects. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21: 3740–3749.
 279. Choi, J., M. L. Cooper, B. Alahmari, J. Ritchey, L. Collins, M. Holt, and J. F. DiPersio. 2014. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PloS one* 9: e109799.
 280. Zeiser, R., A. Burchert, C. Lengerke, M. Verbeek, K. Maas-Bauer, S. K. Metzelder, S. Spoerl, M. Ditschkowski, M. Ecsedi, K. Sockel, F. Ayuk, S. Ajib, F. S. de Fontbrune, I. K. Na, L. Penter, U. Holtick, D. Wolf, E. Schuler, E. Meyer, P. Apostolova, H. Bertz, R. Marks, M. Lubbert, R. Wasch, C. Scheid, F. Stolz, R. Ordemann, G. Bug, G. Kobbe, R. Negrin, M. Brune, A. Spyridonidis, A. Schmitt-Graff, W. van der Velden, G. Huls, S. Mielke, G. U. Grigoleit, J. Kuball, R. Flynn, G. Ihorst, J. Du, B. R. Blazar, R. Arnold, N. Kroger, J. Passweg, J. Halter, G. Socie, D. Beelen, C. Peschel, A. Neubauer, J. Finke, J. Duyster, and N. von Bubnoff. 2015. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29: 2062–2068.
 281. Mori, Y., K. Ikeda, T. Inomata, G. Yoshimoto, N. Fujii, H. Ago, and T. Teshima. 2016. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 51: 1584–1587.
 282. Olivieri, A., F. Locatelli, M. Zecca, A. Sanna, M. Cimminiello, R. Raimondi, G. Gini, N. Mordini, A. Balduzzi, P. Leoni, A. Gabrielli, and A. Bacigalupo. 2009. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 114: 709–718.
 283. Magro, L., M. Mohty, B. Catteau, V. Coiteux, P. Chevallier, L. Terriou, J. P. Jouet, and I. Yakoub-Agha. 2009. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 114: 719–722.
 284. Kim, S. J., J. W. Lee, C. W. Jung, C. K. Min, B. Cho, H. J. Shin, J. S. Chung, H. Kim, W. S. Lee, Y. D. Joo, D. H. Yang, H. Kook, H. J. Kang, H. S. Ahn, S. S. Yoon, S. K. Sohn, Y. H. Min, W. S. Min, H. S. Park, and J. H. Won. 2010. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 95: 1935–1942.
 285. Chen, G. L., S. Arai, M. E. Flowers, J. M. Otani, J. Qiu, E. C. Cheng, A. McMillan, L. J. Johnston,

- J. A. Shizuru, and D. B. Miklos. 2011. A phase 1 study of imatinib for corticosteroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease: response does not correlate with anti-PDGFRα antibodies. *Blood* 118: 4070–4078.
286. de Masson, A., J. D. Bouaziz, R. Peffault de Latour, S. Wittnebel, P. Ribaud, M. T. Rubio, J. B. Micol, F. Suarez, S. Nguyen, J. H. Dalle, K. Yakouben, M. Robin, A. Xhaard, L. Ades, J. H. Bourhis, M. Rybojad, M. Bagot, and G. Socie. 2012. Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood* 120: 5089–5090.
287. Baird, K., L. E. Comis, G. O. Joe, S. M. Steinberg, F. T. Hakim, J. J. Rose, S. A. Mitchell, S. Z. Pavletic, W. D. Figg, L. Yao, K. C. Flanders, N. Takebe, S. Sarantopoulos, S. Boohar, and E. W. Cowen. 2015. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1083–1090.
288. Olivieri, A., M. Cimminiello, P. Corradini, N. Mordini, R. Fedele, C. Selleri, F. Onida, F. Patriarca, E. Pavone, S. Svegliati, A. Gabrielli, P. Bresciani, R. Nuccorini, S. Pascale, S. Coluzzi, F. Pane, A. Poloni, J. Olivieri, P. Leoni, and A. Bacigalupo. 2013. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 122: 4111–4118.
289. Arai, S., J. Pidala, I. Pusic, X. Chai, S. Jaglowski, N. Khera, J. Palmer, G. L. Chen, M. H. Jagasia, S. A. Mayer, W. A. Wood, M. Green, T. S. Hyun, Y. Inamoto, B. E. Storer, D. B. Miklos, H. M. Shulman, P. J. Martin, S. Sarantopoulos, S. J. Lee, and M. E. Flowers. 2016. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22: 319–327.
290. Matsuoka, K., H. T. Kim, S. McDonough, G. Bascug, B. Warshauer, J. Koreth, C. Cutler, V. T. Ho, E. P. Alyea, J. H. Antin, R. J. Soiffer, and J. Ritz. 2010. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4⁺ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of clinical investigation* 120: 1479–1493.
291. Matsuoka, K., J. Koreth, H. T. Kim, G. Bascug, S. McDonough, Y. Kawano, K. Murase, C. Cutler, V. T. Ho, E. P. Alyea, P. Armand, B. R. Blazar, J. H. Antin, R. J. Soiffer, and J. Ritz. 2013. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Science translational medicine* 5: 179ra143.
292. Koreth, J., K. Matsuoka, H. T. Kim, S. M. McDonough, B. Bindra, E. P. Alyea, 3rd, P. Armand, C. Cutler, V. T. Ho, N. S. Treister, D. C. Bienfang, S. Prasad, D. Tzachanis, R. M. Joyce, D. E. Avigan, J. H. Antin, J. Ritz, and R. J. Soiffer. 2011. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 365: 2055–2066.
293. Asano, T., K. I. Matsuoka, S. Iyama, K. Ohashi, Y. Inamoto, C. Ohwada, M. Murata, A. Satake, C. Yoshida, K. Nakase, Y. Mori, and M. Tanimoto. 2016. Phase I/IIa Study of Low Dose Subcutaneous Interleukin-2 (IL-2) for Treatment of Refractory Chronic Graft Versus Host Disease. *Acta medica Okayama* 70: 429–433.
294. Marcellus, D. C., V. L. Altomonte, E. R. Farmer, T. D. Horn, C. S. Freemer, J. Grant, and G. B. Vogelsang. 1999. Etretinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 93: 66–70.
295. Nishimori, H., Y. Maeda, T. Teshima, H. Sugiyama, K. Kobayashi, Y. Yamasuji, S. Kadohisa, H. Uryu, K. Takeuchi, T. Tanaka, T. Yoshino, Y. Iwakura, and M. Tanimoto. 2012. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. *Blood* 119: 285–295.
296. Maeda, Y., H. Nishimori, Y. Inamoto, H. Nakamae, M. Sawa, Y. Mori, K. Ohashi, S. I. Fujiwara, and

- M. Tanimoto. 2016. An Open-labeled, Multicenter Phase II Study of Tamibarotene in Patients with Steroid-refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Acta medica Okayama* 70: 409–412.
297. Rizzo, J. D., J. R. Wingard, A. Tichelli, S. J. Lee, M. T. Van Lint, L. J. Burns, S. M. Davies, J. L. Ferrara, and G. Socie. 2006. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 138–151.
 298. Carpenter, P. A., C. L. Kitko, S. Elad, M. E. Flowers, J. C. Gea-Banacloche, J. P. Halter, F. Hoodin, L. Johnston, A. Lawitschka, G. B. McDonald, A. W. Opipari, B. N. Savani, K. R. Schultz, S. R. Smith, K. L. Syrjala, N. Treister, G. B. Vogelsang, K. M. Williams, S. Z. Pavletic, P. J. Martin, S. J. Lee, and D. R. Couriel. 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1167–1187.
 299. Penas, P. F., J. Fernandez-Herrera, and A. Garcia-Diez. 2004. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* 5: 403–416.
 300. Hausermann, P., R. B. Walter, J. Halter, B. C. Biedermann, A. Tichelli, P. Itin, and A. Gratwohl. 2008. Cutaneous Graft-versus-Host Disease: A Guide for the Dermatologist. *Dermatology* 216: 287–304.
 301. Lee, S. J., S. A. Wegner, C. J. McGarigle, B. E. Bierer, and J. H. Antin. 1997. Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood* 89: 2298–2302.
 302. Rocha, E. M., F. S. Pelegrino, C. S. de Paiva, A. C. Vigorito, and C. A. de Souza. 2000. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 25: 1101–1103.
 303. Ogawa, Y., S. Okamoto, T. Mori, M. Yamada, Y. Mashima, R. Watanabe, M. Kuwana, K. Tsubota, Y. Ikeda, and Y. Oguchi. 2003. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 31: 579–583.
 304. Wang, Y., Y. Ogawa, M. Dogru, M. Kawai, Y. Tatematsu, M. Uchino, N. Okada, A. Igarashi, A. Kujira, H. Fujishima, S. Okamoto, J. Shimazaki, and K. Tsubota. 2008. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 41: 293–302.
 305. Kojima, T., A. Higuchi, E. Goto, Y. Matsumoto, M. Dogru, and K. Tsubota. 2008. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea* 27 Suppl 1: S25–30.
 306. Hildebrandt, G. C., T. Fazekas, A. Lawitschka, H. Bertz, H. Greinix, J. Halter, S. Z. Pavletic, E. Holler, and D. Wolff. 2011. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 46: 1283–1295.
 307. Bashoura, L., S. Gupta, A. Jain, D. R. Couriel, K. V. Komanduri, G. A. Eapen, A. Safdar, K. R. Broglio, R. Adachi, and B. F. Dickey. 2008. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41: 63–67.
 308. Williams, K. M., G. S. Cheng, I. Pusic, M. Jagasia, L. Burns, V. T. Ho, J. Pidala, J. Palmer, L. Johnston, S. Mayer, J. W. Chien, D. A. Jacobsohn, S. Z. Pavletic, P. J. Martin, B. E. Storer, Y. Inamoto, X. Chai, M. E. Flowers, and S. J. Lee. 2016. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 710–716.
 309. Williams, K. M., J. W. Chien, M. T. Gladwin, and S. Z. Pavletic. 2009. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 302: 306–314.

310. Or, R., B. Gesundheit, I. Resnick, M. Bitan, A. Avraham, M. Avgil, Z. Sacks, and M. Y. Shapira. 2007. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. *Transplantation* 83: 577–581.
311. Lam, D. C., B. Lam, M. K. Wong, C. Lu, W. Y. Au, E. W. Tse, A. Y. Leung, Y. L. Kwong, R. H. Liang, W. K. Lam, M. S. Ip, and A. K. Lie. 2011. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 46: 1551–1556.
312. Okumura, H., S. Ohtake, Y. Ontachi, J. Ozaki, S. Shimadoi, Y. Waseda, Y. Kondo, H. Yamazaki, A. Takami, M. Yasui, H. Date, and S. Nakao. 2007. Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs? *Int J Hematol* 86: 369–373.
313. CDC. 2000. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant* 6: 659–727.
314. Onozawa, M., S. Hashino, S. Darmanin, K. Okada, R. Morita, M. Takahata, A. Shigematsu, K. Kahata, T. Kondo, J. Tanaka, M. Imamura, and M. Asaka. 2008. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1226–1230.
315. 平林紀男, 伊藤雅文. 1997. 皮膚GVHDの病理. *病理と臨床* 15: 210–214.
316. Lerner, K. G., G. F. Kao, R. Storb, C. D. Buckner, R. A. Clift, and E. D. Thomas. 1974. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc* 6: 367–371.
317. Sale, G. E., K. G. Lerner, E. A. Barker, H. M. Shulman, and E. D. Thomas. 1977. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am.J.Pathol.* 89: 621.
318. Kohler, S., M. R. Hendrickson, N. J. Chao, and B. R. Smoller. 1997. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 21: 988–996.
319. Reynaert, H., A. De Coninck, A. M. Neven, B. Van Camp, and R. Schots. 1992. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10: 185–187.
320. Yoshikawa, T., S. Suga, Y. Asano, T. Nakashima, T. Yazaki, R. Sobue, M. Hirano, M. Fukuda, S. Kojima, and T. Matsuyama. 1991. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78: 1381–1384.
321. Shulman, H. M., P. Sharma, D. Amos, L. F. Fenster, and G. B. McDonald. 1988. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* 8: 463–470.
322. McDonald, G. B., M. S. Hinds, L. D. Fisher, H. G. Schoch, J. L. Wolford, M. Banaji, B. J. Hardin, H. M. Shulman, and R. A. Clift. 1993. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118: 255–267.
323. DeLeve, L. D., H. M. Shulman, and G. B. McDonald. 2002. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 22: 27–42.
324. Grochow, L. B., R. J. Jones, R. B. Brundrett, H. G. Braine, T. L. Chen, R. Saral, G. W. Santos, and O. M. Colvin. 1989. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 25: 55–61.
325. Modzelewski, J. R., Jr., C. Daeschner, V. V. Joshi, F. G. Mullick, and K. G. Ishak. 1994. Veno-

- occlusive disease of the liver induced by low-dose cyclophosphamide. *Mod Pathol* 7: 967-972.
326. McDonald, G. B., P. Sharma, D. E. Matthews, H. M. Shulman, and E. D. Thomas. 1984. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 4: 116-122.
327. Hasegawa, S., K. Horibe, T. Kawabe, K. Kato, S. Kojima, T. Matsuyama, and N. Hirabayashi. 1998. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 22: 1191-1197.
328. Jones, R. J., K. S. Lee, W. E. Beschorner, V. G. Vogel, L. B. Grochow, H. G. Braine, G. B. Vogelsang, L. L. Sensenbrenner, G. W. Santos, and R. Saral. 1987. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44: 778-783.
329. Carreras, E., H. Bertz, W. Arcese, J. P. Vernant, J. F. Tomas, H. Hagglund, G. Bandini, H. Esperou, J. Russell, J. de la Rubia, G. Di Girolamo, H. Demuyneck, O. Hartmann, J. Clausen, T. Ruutu, V. Leblond, A. Iriondo, A. Bosi, I. Ben-Bassat, V. Koza, A. Gratwohl, and J. F. Apperley. 1998. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood* 92: 3599-3604.
330. Oh, H., S. Takahashi, S. Sakamaki, S. Kato, S. Okamoto, A. Hiraoka, M. Kasai, N. Maseki, H. Dohy, and Y. Kodera. 1999. Hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* 24: 223-224.
331. Kami, M., S. Mori, S. Tanikawa, H. Akiyama, Y. Onozawa, T. Tanaka, R. Okamoto, Y. Maeda, T. Sasaki, H. Kaku, Y. Matsuura, K. Hiruma, and H. Sakamaki. 1997. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 20: 397-402.
332. Ohashi, K., J. Tanabe, R. Watanabe, T. Tanaka, H. Sakamaki, A. Maruta, S. Okamoto, N. Aotsuka, K. Saito, M. Nishimura, H. Oh, M. Matsuzaki, S. Takahashi, and S. Yonekura. 2000. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 64: 32-38.
333. Bearman, S. I., G. L. Anderson, M. Mori, M. S. Hinds, H. M. Shulman, and G. B. McDonald. 1993. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 11: 1729-1736.
334. Essell, J. H., M. T. Schroeder, G. S. Harman, R. Halvorson, V. Lew, N. Callander, M. Snyder, S. K. Lewis, J. P. Allerton, and J. M. Thompson. 1998. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 975-981.
335. Bearman, S. I., M. S. Hinds, J. L. Wolford, F. B. Petersen, D. L. Nugent, S. J. Slichter, H. M. Shulman, and G. B. McDonald. 1990. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 5: 407-411.
336. Bearman, S. I., D. D. Shen, M. S. Hinds, H. A. Hill, and G. B. McDonald. 1993. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venocclusive disease after bone marrow transplantation. *British journal of haematology* 84: 724-730.
337. Bearman, S. I., M. C. Shuhart, M. S. Hinds, and G. B. McDonald. 1992. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venocclusive disease of the liver after

- bone marrow transplantation. *Blood* 80: 2458–2462.
338. Richardson, P. G., A. D. Elias, A. Krishnan, C. Wheeler, R. Nath, D. Hoppensteadt, N. M. Kinchla, D. Neuberg, E. K. Waller, J. H. Antin, R. Soiffer, J. Vredenburgh, M. Lill, A. E. Woolfrey, S. I. Bearman, M. Iacobelli, J. Fareed, and E. C. Guinan. 1998. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 92: 737–744.
339. Chopra, R., J. D. Eaton, A. Grassi, M. Potter, B. Shaw, C. Salat, P. Neumeister, G. Finazzi, M. Iacobelli, K. Bowyer, H. G. Prentice, and T. Barbui. 2000. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *British journal of haematology* 111: 1122–1129.
340. Matsumoto, M., K. Kawa, M. Uemura, S. Kato, H. Ishizashi, A. Isonishi, H. Yagi, Y. D. Park, Y. Takeshima, Y. Kosaka, H. Hara, S. Kai, A. Kanamaru, S. Fukuhara, M. Hino, M. Sako, A. Hiraoka, H. Ogawa, J. Hara, and Y. Fujimura. 2007. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant* 40: 251–259.
341. 平林紀男, 伊藤雅文. 1997. GVHDの今日的課題点—病理の視点. *病理と臨床* 15: 210–214.
342. Sale, G. E., H. M. Shulman, G. B. McDonald, and E. D. Thomas. 1979. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 3: 291–299.
343. Nishida, T., M. Hamaguchi, N. Hirabayashi, M. Haneda, S. Terakura, Y. Atsuta, S. Imagama, T. Kanie, M. Murata, H. Taji, R. Suzuki, Y. Morishita, and Y. Kodera. 2004. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 33: 1143–1150.
344. Lee, C. K., R. D. Gingrich, R. J. Hohl, and K. A. Ajram. 1995. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 16: 175–182.
345. Spitzer, T. R. 2001. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27: 893–898.
346. Edenfield, W. J., L. K. Moores, G. Goodwin, and N. Lee. 2000. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant* 25: 405–409.
347. Moreb, J. S., P. S. Kubilis, D. L. Mullins, L. Myers, M. Youngblood, and C. Hutcheson. 1997. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 19: 101–106.
348. Cahill, R. A., T. R. Spitzer, and A. Mazumder. 1996. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplantation*: 177–184.
349. Karlin, L., M. Darmon, G. Thiery, M. Ciroldi, S. de Miranda, A. Lefebvre, B. Schlemmer, and E. Azoulay. 2005. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* 36: 245–250.
350. Capizzi, S. A., S. Kumar, N. E. Huneke, M. A. Gertz, D. J. Inwards, M. R. Litzow, M. Q. Lacy, D. A. Gastineau, U. B. Prakash, and A. Tefferi. 2001. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27: 1299–1303.
351. Takagi, S., K. Masuoka, N. Uchida, K. Ishiwata, H. Araoka, M. Tsuji, H. Yamamoto, D. Kato, Y. Matsuhashi, E. Kusumi, Y. Ota, S. Seo, T. Matsumura, N. Matsuno, A. Wake, S. Miyakoshi, S. Makino, K. Ohashi, A. Yoneyama, and S. Taniguchi. 2009. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *British journal of haematology* 147: 543–553.

352. Matsuno, N., A. Wake, N. Uchida, K. Ishiwata, H. Araoka, S. Takagi, M. Tsuji, H. Yamamoto, D. Kato, Y. Matsuhashi, S. Seo, K. Masuoka, S. Miyakoshi, S. Makino, A. Yoneyama, Y. Kanda, and S. Taniguchi. 2009. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood* 114: 1689-1695.
353. Yamamoto, H., N. Uchida, K. Ishiwata, H. Araoka, S. Takagi, M. Tsuji, D. Kato, Y. Matsuhashi, S. Seo, N. Matsuno, K. Masuoka, A. Wake, A. Yoneyama, S. Makino, and S. Taniguchi. 2009. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *Am J Hematol* 84: 764-766.
354. Kanda, J., L. Kaynar, Y. Kanda, V. K. Prasad, S. H. Parikh, L. Lan, T. Shen, D. A. Rizzieri, G. D. Long, K. M. Sullivan, C. Gasparetto, J. P. Chute, A. Morris, S. Winkel, J. McPherson, J. Kurtzberg, N. J. Chao, and M. E. Horwitz. 2013. Pre-engraftment syndrome after myeloablative dual umbilical cord blood transplantation: risk factors and response to treatment. *Bone Marrow Transplant* 48: 926-931.
355. Abe, Y., I. Choi, K. Hara, T. Matsushima, J. Nishimura, S. Inaba, H. Nawata, and K. Muta. 2002. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29: 799-801.
356. Sreedharan, A., S. Bowyer, C. A. Wallace, M. J. Robertson, K. Schmidt, A. E. Woolfrey, and R. P. Nelson, Jr. 2006. Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant* 37: 629-634.
357. Koyama, M., Sawada, A., Yasui, M., Inoue, M., Kawa, K. 2007. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 86: 466-467.
358. Lekakis, L., S. Giralt, D. Couriel, E. J. Shpall, C. Hosing, I. F. Khouri, P. Anderlini, M. Korbling, T. Martin, R. E. Champlin, and M. de Lima. 2006. Phase II study of unrelated cord blood transplantation for adults with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 38: 421-426.
359. Huang, X. J., Q. Jiang, H. Chen, L. Xu, D. Liu, Y. Chen, W. Han, Y. Zhang, K. Liu, and D. Lu. 2005. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 36: 343-348.
360. Inagaki, J., Y. Nagatoshi, M. Hatano, N. Isomura, M. Sakiyama, and J. Okamura. 2008. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 41: 571-577.
361. Nevill, T. J., M. H. Tirgan, H. J. Deeg, H. G. Klingemann, D. E. Reece, J. D. Shepherd, M. J. Barnett, and G. L. Phillips. 1992. Influence of post-methotrexate folinic acid rescue on regimen-related toxicity and graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 9: 349-354.
362. Kennedy, M. S., G. C. Yee, T. R. McGuire, T. M. Leonard, J. J. Crowley, and H. J. Deeg. 1985. Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. *Transplantation* 40: 249-253.
363. Yee, G. C., T. R. McGuire, D. J. Gmur, T. P. Lennon, and H. J. Deeg. 1988. Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation. Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation* 46: 399-402.
364. Yee, G. C., S. G. Self, T. R. McGuire, J. Carlin, J. E. Sanders, and H. J. Deeg. 1988. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 319: 65-70.
365. Campana, C., M. B. Regazzi, I. Buggia, and M. Molinaro. 1996. Clinically significant drug

- interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 30: 141–179.
366. Wadhwa, N. K., T. J. Schroeder, A. J. Pesce, S. A. Myre, C. W. Clardy, and M. R. First. 1987. Cyclosporine drug interactions: a review. *Ther Drug Monit* 9: 399–406.
 367. Leather, H. L. 2004. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplant needs to know. *Bone Marrow Transplant* 33: 137–152.
 368. June, C. H., C. B. Thompson, M. S. Kennedy, T. P. Loughran, Jr., and H. J. Deeg. 1986. Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation* 41: 47–51.
 369. Grotz, W. H., M. K. Breitenfeldt, S. W. Braune, K. H. Allmann, T. M. Krause, J. A. Rump, and P. J. Schollmeyer. 2001. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 14: 16–23.
 370. Kida, A., K. Ohashi, C. Tanaka, N. Kamata, H. Akiyama, and H. Sakamaki. 2004. Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* 126: 288.
 371. Fujii, N., K. Ikeda, M. Koyama, K. Aoyama, T. Masunari, E. Kondo, T. Matsuzaki, S. Mizobuchi, A. Hiraki, T. Teshima, K. Shinagawa, F. Ishimaru, and M. Tanimoto. 2006. Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 83: 459–461.
 372. Przepiorka, D., S. Devine, J. Fay, J. Uberti, and J. Wingard. 1999. Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 24: 1053–1056.
 373. Deeg, H. J., B. E. Storer, M. Boeckh, P. J. Martin, J. S. McCune, D. Myerson, S. Heimfeld, M. E. Flowers, C. Anasetti, K. C. Doney, J. A. Hansen, H. P. Kiem, R. A. Nash, P. V. O'Donnell, J. P. Radich, B. M. Sandmaier, B. L. Scott, M. L. Sorror, E. H. Warren, R. P. Witherspoon, A. Woolfrey, F. R. Appelbaum, and R. Storb. 2006. Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 573–584.
 374. Basara, N., H. Baurmann, K. Kolbe, A. Yaman, M. Labopin, A. Burchardt, C. Huber, A. A. Fauser, and R. Schwerdtfeger. 2005. Antithymocyte globulin for the prevention of graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: results from the multicenter German cooperative study group. *Bone Marrow Transplant* 35: 1011–1018.
 375. Bacigalupo, A., T. Lamparelli, F. Gualandi, S. Bregante, A. M. Raiola, C. Di Grazia, A. Dominietto, B. Bruno, V. Galbusera, F. Frassoni, M. Podesta, E. Tedone, D. Occhini, and M. T. Van Lint. 2002. Prophylactic antithymocyte globulin reduces the risk of chronic graft-versus-host disease in alternative-donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 656–661.
 376. Meijer, E., J. J. Cornelissen, B. Lowenberg, and L. F. Verdonck. 2003. Antithymocyte globulin as prophylaxis of graft failure and graft-versus-host disease in recipients of partially T-cell-depleted grafts from matched unrelated donors: a dose-finding study. *Exp Hematol* 31: 1026–1030.
 377. Duggan, P., K. Booth, A. Chaudhry, D. Stewart, J. D. Ruether, S. Gluck, D. Morris, C. B. Brown, B. Herbut, M. Coppes, R. Anderson, J. Wolff, M. Egeler, S. Desai, A. R. Turner, L. Larratt, E. Gyonyor, and J. A. Russell. 2002. Unrelated donor BMT recipients given pretransplant low-dose antithymocyte globulin have outcomes equivalent to matched sibling BMT: a matched pair analysis. *Bone Marrow Transplant* 30: 681–686.
 378. Mohty, M., J. O. Bay, C. Faucher, B. Choufi, K. Bilger, O. Tournilhac, N. Vey, A. M. Stoppa, D. Coso, C. Chabannon, P. Viens, D. Maraninchi, and D. Blaise. 2003. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based

- reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 102: 470–476.
379. Lowsky, R., T. Takahashi, Y. P. Liu, S. Dejbakhsh-Jones, F. C. Grumet, J. A. Shizuru, G. G. Laport, K. E. Stockerl-Goldstein, L. J. Johnston, R. T. Hoppe, D. A. Bloch, K. G. Blume, R. S. Negrin, and S. Strober. 2005. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 353: 1321–1331.
 380. Saito, T., Y. Kanda, M. Kami, K. Kato, N. Shoji, S. Kanai, T. Ohnishi, Y. Kawano, K. Nakai, T. Ogasawara, H. Matsubara, A. Makimoto, R. Tanosaki, K. Tobinai, H. Wakasugi, Y. Takaue, and S. Mineishi. 2002. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 8: 1014–1020.
 381. Bacigalupo, A. 2005. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. *Bone Marrow Transplant* 35: 225–231.
 382. Schleuning, M., W. Gunther, J. Tischer, G. Ledderose, and H. J. Kolb. 2003. Dose-dependent effects of in vivo antithymocyte globulin during conditioning for allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors in patients with chronic phase CML. *Bone Marrow Transplant* 32: 243–250.
 383. Hale, G., M. J. Zhang, D. Bunjes, H. G. Prentice, D. Spence, M. M. Horowitz, A. J. Barrett, and H. Waldmann. 1998. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood* 92: 4581–4590.
 384. Kottaridis, P. D., D. W. Milligan, R. Chopra, R. K. Chakraverty, S. Chakrabarti, S. Robinson, K. Peggs, S. Verfuether, R. Pettengell, J. C. Marsh, S. Schey, P. Mahendra, G. J. Morgan, G. Hale, H. Waldmann, M. C. de Elvira, C. D. Williams, S. Devereux, D. C. Linch, A. H. Goldstone, and S. Mackinnon. 2000. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 96: 2419–2425.
 385. Rizzieri, D. A., L. P. Koh, G. D. Long, C. Gasparetto, K. M. Sullivan, M. Horwitz, J. Chute, C. Smith, J. Z. Gong, A. Lagoo, D. Niedzwiecki, J. M. Dowell, B. Waters-Pick, C. Liu, D. Marshall, J. J. Vredenburgh, J. Gockerman, C. Decastro, J. Moore, and N. J. Chao. 2007. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 690–697.
 386. Chakrabarti, S., S. Mackinnon, R. Chopra, P. D. Kottaridis, K. Peggs, P. O’Gorman, R. Chakraverty, T. Marshall, H. Osman, P. Mahendra, C. Craddock, H. Waldmann, G. Hale, C. D. Fegan, K. Yong, A. H. Goldstone, D. C. Linch, and D. W. Milligan. 2002. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood* 99: 4357–4363.
 387. Myers, G. D., R. A. Krance, H. Weiss, I. Kuehnle, G. Demmler, H. E. Heslop, and C. M. Bollard. 2005. Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath) . *Bone Marrow Transplant* 36: 1001–1008.
 388. Mihu, C. N., E. King, O. Yossepovitch, Y. Taur, A. Jakubowski, E. Pamer, and G. A. Papanicolaou. 2007. Risk factors and attributable mortality of late aspergillosis after T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*.
 389. Kanda, Y., K. Oshima, Y. Asano-Mori, K. Kandabashi, M. Nakagawa, M. Sakata-Yanagimoto, K. Izutsu, A. Hangaishi, S. Tsujino, S. Ogawa, T. Motokura, S. Chiba, and H. Hirai. 2005. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation* 79: 1351–1357.

390. Kanda, Y., K. Oshima, S. Kako, T. Fukuda, N. Uchida, K. Miyamura, Y. Kondo, S. Nakao, K. Nagafuji, T. Miyamoto, M. Kurokawa, Y. Okoshi, S. Chiba, Y. Ohashi, Y. Takaue, and S. Taniguchi. 2013. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol* 88: 294–300.
391. Kanda, J., G. D. Long, C. Gasparetto, M. E. Horwitz, K. M. Sullivan, J. P. Chute, A. Morris, M. Shafique, Z. Li, N. J. Chao, and D. A. Rizzieri. 2014. Reduced-intensity allogeneic transplantation using alemtuzumab from HLA-matched related, unrelated, or haploidentical related donors for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 257–263.
392. Tauro, S., C. Craddock, K. Peggs, G. Begum, P. Mahendra, G. Cook, J. Marsh, D. Milligan, A. Goldstone, A. Hunter, A. Khwaja, R. Chopra, T. Littlewood, A. Peniket, A. Parker, G. Jackson, G. Hale, M. Cook, N. Russell, and S. Mackinnon. 2005. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 9387–9393.
393. Lim, Z. Y., A. Y. Ho, W. Ingram, M. Kenyon, L. Pearce, B. Czepulkowski, S. Devereux, R. F. Duarte, A. Pagliuca, and G. J. Mufti. 2006. Outcomes of alemtuzumab-based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology* 135: 201–209.
394. Das-Gupta, E. P., N. H. Russell, B. E. Shaw, R. M. Pearce, and J. L. Byrne. 2007. Long-term outcome of unrelated donor transplantation for AML using myeloablative conditioning incorporating pretransplant Alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 724–733.
395. Zeiser, R., V. H. Nguyen, A. Beilhack, M. Buess, S. Schulz, J. Baker, C. H. Contag, and R. S. Negrin. 2006. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood* 108: 390–399.
396. Basara, N., M. G. Kiehl, W. Blau, E. Romer, M. Bischoff, B. Schmetzer, D. Kirsten, S. Gunzelmann, and A. A. Fauser. 2001. Mycophenolate Mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients: four years of experience. *Transplant Proc* 33: 2121–2123.
397. Lopez, F., P. Parker, A. Nademanee, R. Rodriguez, Z. Al-Kadhimi, R. Bhatia, S. Cohen, P. Falk, H. Fung, M. Kirschbaum, A. Krishnan, N. Kogut, A. Molina, R. Nakamura, M. O'Donnell, L. Popplewell, V. Pullarkat, J. Rosenthal, F. Sahebi, E. Smith, D. Snyder, G. Somlo, R. Spielberger, A. Stein, R. Sweetman, J. Zain, and S. Forman. 2005. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 307–313.
398. Busca, A., F. Locatelli, F. Marmont, E. Audisio, and M. Falda. 2003. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 88: 837–839.
399. Busca, A., E. M. Saroglia, E. Lanino, L. Manfredini, C. Uderzo, B. Nicolini, C. Messina, M. Rabusin, and R. Miniero. 2000. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 1067–1071.
400. Mookerjee, B., V. Altomonte, and G. Vogelsang. 1999. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* 24: 517–520.
401. Yamane, T., R. Yamamura, Y. Aoyama, H. Nakamae, T. Hasegawa, C. Sakamoto, H. Shibata, Y. Terada, G. Koh, and M. Hino. 2003. Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute

- graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. *Leuk Lymphoma* 44: 2095–2097.
402. Schmidt-Hieber, M., T. Fietz, W. Knauf, L. Uharek, W. Hopfenmuller, E. Thiel, and I. W. Blau. 2005. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 130: 568–574.
403. Funke, V. A., C. R. de Medeiros, D. C. Setubal, J. Ruiz, M. A. Bitencourt, C. M. Bonfim, J. Z. Neto, and R. Pasquini. 2006. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* 37: 961–965.
404. Massenkeil, G., S. Rackwitz, I. Genvresse, O. Rosen, B. Dorken, and R. Arnold. 2002. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30: 899–903.
405. Lee, S. J., D. Zahrieh, E. Agura, M. L. MacMillan, R. T. Maziarz, P. L. McCarthy, Jr., V. T. Ho, C. Cutler, E. P. Alyea, J. H. Antin, and R. J. Soiffer. 2004. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood* 104: 1559–1564.
406. Perales, M. A., N. Ishill, W. A. Lomazow, D. M. Weinstock, E. B. Papadopoulos, H. Dastigir, M. Chiu, F. Boulad, H. R. Castro-Malaspina, G. Heller, A. A. Jakubowski, J. O'Reilly R, T. N. Small, J. W. Young, and N. A. Kernan. 2007. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant* 40: 481–486.
407. Bolanos-Meade, J., D. A. Jacobsohn, J. Margolis, A. Ogden, M. G. Wientjes, J. C. Byrd, D. M. Lucas, V. Anders, M. Phelps, M. R. Grever, and G. B. Vogelsang. 2005. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 2661–2668.
408. Mayer, J., M. Krejci, M. Doubek, Z. Pospisil, Y. Brychtova, M. Tomiska, and Z. Racil. 2005. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 35: 699–705.
409. Mayer, J., M. Krejci, Z. Pospisil, M. Doubek, A. Janikova, D. Zackova, Z. Racil, L. Smardova, M. Navratil, and J. Kamelander. 2009. Successful treatment of steroid-refractory hepatic variant of liver graft-vs-host disease with pulse cyclophosphamide. *Exp Hematol* 37: 767–773.
410. Cutler, C., D. Miklos, H. T. Kim, N. Treister, S. B. Woo, D. Bienfang, L. B. Klickstein, J. Levin, K. Miller, C. Reynolds, R. Macdonell, M. Pasek, S. J. Lee, V. Ho, R. Soiffer, J. H. Antin, J. Ritz, and E. Alyea. 2006. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 108: 756–762.
411. Ratanatharathorn, V., E. Carson, C. Reynolds, L. J. Ayash, J. Levine, G. Yanik, S. M. Silver, J. L. Ferrara, and J. P. Uberti. 2000. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody treatment of refractory immune-mediated thrombocytopenia in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med* 133: 275–279.
412. Ratanatharathorn, V., L. Ayash, C. Reynolds, S. Silver, P. Reddy, M. Becker, J. L. Ferrara, and J. P. Uberti. 2003. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 9: 505–511.
413. Canninga-van Dijk, M. R., H. M. van der Straaten, R. Fijnheer, C. J. Sanders, J. G. van den Tweel, and L. F. Verdonck. 2004. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 104: 2603–2606.
414. Zaja, F., A. Bacigalupo, F. Patriarca, M. Stanzani, M. T. Van Lint, C. Fili, R. Scime, G. Milone, M. Falda, C. Vener, D. Laszlo, P. E. Alessandrino, F. Narni, S. Sica, A. Olivieri, A. Sperotto, A. Bosi, F. Bonifazi, and R. Fanin. 2007. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO

- study. Bone Marrow Transplant 40: 273–277.
415. Okamoto, M., A. Okano, S. Akamatsu, E. Ashihara, T. Inaba, H. Takenaka, N. Katoh, S. Kishimoto, and C. Shimazaki. 2006. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. Leukemia 20: 172–173.
416. Mohty, M., N. Marchetti, J. El-Cheikh, C. Faucher, S. Furst, and D. Blaise. 2008. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. Bone Marrow Transplant 41: 909–911.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 GVHD（第4版）部会

* 前田 嘉信（岡山大学病院 血液・腫瘍内科）
豊嶋 崇徳（北海道大学大学院医学研究院 血液内科）
池亀 和博（兵庫医科大学病院 血液内科）
鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系 血液・腫瘍内科）
加藤 光次（九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科）

* 部会長・執筆者

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成30年2月～）

* 宮本 敏浩（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）
上村 智彦（原三信病院血液内科）
鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）
加藤 光次（九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科）
小林 光（長野赤十字病院血液内科）
笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）
澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）
澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

* 委員長

日本造血細胞移植学会 GVHD（第4版）

発行日 平成30年4月10日
発行者 日本造血細胞移植学会
