



造血細胞移植 ガイドライン GVHD (第6版)

2025年5月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

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 | 5 |
| 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 | 20 |
| 3. 臍帯血移植におけるGVHD 予防 | 21 |
| 4. 再生不良性貧血におけるGVHD 予防 | 21 |
| VII. 急性GVHD の治療 | 22 |
| 1. 一次治療 | 22 |
| 2. 二次治療 | 23 |
| 3. 治療効果判定基準 | 26 |
| VIII. 慢性GVHD の治療 | 27 |
| 1. 治療の適応 | 27 |
| 2. 予後推定因子 | 27 |
| 3. 全身療法(一次治療) | 27 |
| 4. 全身療法(二次治療)の適応 | 28 |
| 5. 二次治療 | 28 |
| 6. 局所療法・支持療法 | 31 |

| | |
|-------------------------|----|
| 資料1. 急性GVHDの鑑別疾患 | 35 |
| 1. 皮膚 | 35 |
| 2. 肝障害 | 36 |
| 3. 消化管障害 | 37 |
| 資料2. 生着症候群と血球貪食症候群 | 39 |
| 1. 生着症候群 | 39 |
| 2. 血球貪食症候群 | 39 |
| 資料3. GVHD予防プロトコール | 40 |
| 1. CsA + MTX | 40 |
| 2. MTX単独 | 40 |
| 3. TAC + MTX | 40 |
| 4. ATG(サイモグロブリン) | 40 |
| 5. PTCy | 40 |
| 資料4. 免疫抑制剤の使用法 | 41 |
| 1. MTX | 41 |
| 2. CsA | 41 |
| 3. TAC | 43 |
| 4. 副腎皮質ステロイド | 43 |
| 5. ATG | 43 |
| 6. MSC | 44 |
| 7. Alemtuzumab | 45 |
| 8. MMF | 45 |
| 9. ECP | 46 |
| 10. Ibrutinib | 46 |
| 11. Ruxolitinib | 47 |
| 12. PTCy | 47 |
| 13. Belumosudil | 48 |
| 14. TNF阻害(保険適応外) | 48 |
| 15. 抗IL-2レセプター抗体(保険適応外) | 49 |
| 16. Rituximab(保険適応外) | 49 |
| 参考文献 | 50 |
| 利益相反の開示 | 81 |

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・免疫細胞療法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に基づいて改訂作業を行った。第5版、第6版は新薬の薬事承認が続くことを踏まえて、最新の情報を含むように改訂作業を行った。治療に関して、この分野では大規模な前向き比較研究の結果が限られ⁷⁾、欧米の教科書、総説でも多くの薬剤に対してエビデンス・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。また、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。薬事承認された薬剤以外でも国際的に認められ、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の分類はNIH基準に基づいて行う。NIH基準ではGVHDは臨床徴候により分類される。急性GVHDの臨床徴候は、斑状丘疹、嘔気、嘔吐、水様下痢、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎による血清ビリルビン上昇である。移植後100日以内に発症した場合を古典的(classical)急性GVHDと称し(表1)¹⁾100日以降に発症した場合は、急性GVHD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と称する。慢性GVHDの診断に発症時期は問われない^{8,9)}。慢性GVHDは慢性GVHDの臨床徴候のみを呈する古典的(classical)慢性GVHDと、慢性GVHDの臨床徴候に加えて斑状丘疹、下痢、肝機能障害などの急性GVHDの臨床徴候も有する重複型慢性GVHD(overlap syndrome)に分類される。慢性GVHDの診断時に急性GVHD症状が併存する場合、慢性GVHDの診断後に急性GVHD症状が出現する場合、さらに慢性GVHD症状が消失したとしても、慢性GVHDの診断歴がある患者に急性GVHD症状が再燃する場合も、overlap syndromeと診断される。Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP)のデータを用いた我が国における急性および慢性GVHDの詳細な疫学が報告されている¹⁰⁾。

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 | 重複型 | 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日を超えて発症する非典型的例は遅発性急性GVHDと定義する^{1, 11)}。遅発性急性GVHDのうち、100日以内に発症したGVHDが一旦消退したのち100日を超えて再燃したものを再燃型、100日以内に発症したGVHDが消退することなくそのまま持続したものを持続型、そして100日以内にGVHDは発症せず100日を超えて初めて発症したものを遅発型という。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)^{12, 13)}。

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起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¹⁴⁾。皮膚GVHDに類似した皮疹は、生着症候群(資料2)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^{12, 15)}。
- (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”hepatic” variant liver GVHDも頻度は少ないものの報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。
- (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(sinusoidal obstruction syndrome: SOS、veno-occlusive disease: VOD)など他疾患を考える^{7, 20)}。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²¹⁾。
- (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」とどまっていることが多い²²⁾。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²³⁾。しかし、S状結腸、直腸のみ観察の場合、CMV腸炎の合併を見逃す危険性がある²⁴⁾。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^{25, 26)}。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。

カプセル内視鏡は侵襲性が低く、特に小腸病変の評価に有用である。生検ができない点が欠点であるが、肉眼像からGVHDとCMV腸炎の鑑別が可能な場合もある²⁷⁾。またカプセル内視鏡の所見は腸管GVHDの範囲や重症度の指標となり、非再発死亡の予測にも有用である可能性がある²⁸⁾。ただしカプセル内視鏡でTMAの鑑別が可能かどうかはまだ明らかにされていない。

- (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^{29, 30)}。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³¹⁻⁴¹⁾。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、臨床的パラメーター(50歳以上、grade 3以上、肝GVHDあり)にこれらのバイオマーカーを併用した場合の有用性(治療開始28日後の治療反応性や生死の予測可能性)は"marginalなものにとどまる"との報告もあり⁴²⁾、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。

表2. GVHDの臓器別病理学的所見 (文献¹³⁾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, 粘膜下層線維化(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) | | 真皮網状層の膠原線維の増生と均質化 or 表皮真皮境界の変化を伴う真皮全層の硬化±皮下脂肪織の葉間結合織の増生と均質化 |
| 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, 真皮乳頭層の膠原線維の均質化±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癒痕化, 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 |

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⁴³⁾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⁴⁴⁾。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stage 2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取り込んだ新たな基準が提案され(the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium; MAGIC)⁴⁵⁾、普及しつつある。

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) ⁴⁶⁾ 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を一つ落とし、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。

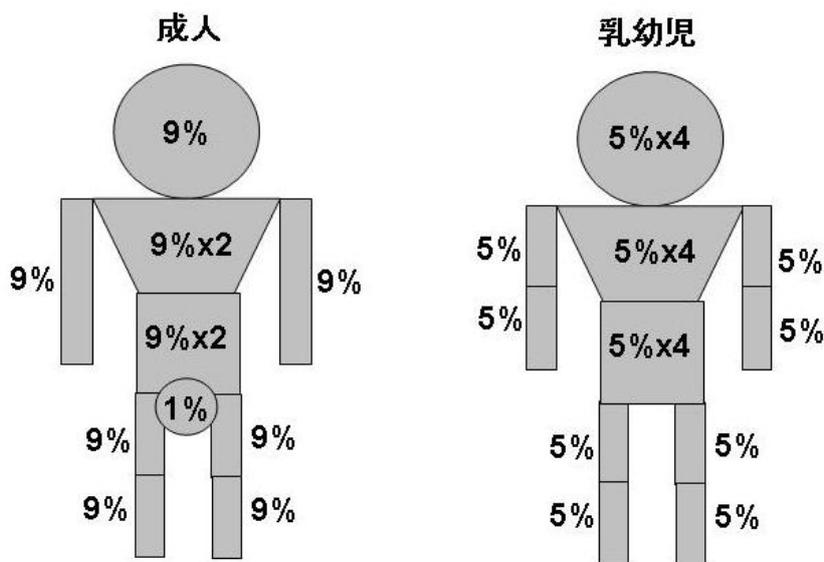


図. 9の法則と5の法則

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^{1,47)}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を用いて診断する(表7)。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 feature(診断的徴候)と称し、特徴的ではあるが、他の疾患と鑑別するために検査所見や他の臓器病変の存在を必要とする徴候をdistinctive feature(特徴的徴候)と称する。また、慢性GVHDの診断がついていれば慢性GVHDの可能性のある徴候をother feature(他徴候)、慢性GVHDと急性GVHDのいずれでも見られる徴候をcommon feature(共通徴候)と称する。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7)。この基準は治験や臨床研究の国際標準化を目的としたものであるが、一般臨床でも広く用いられている。

慢性GVHD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年での旧基準による慢性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^{48,49)}。NIH基準で定義される慢性GVHDのわが国における発症頻度は骨髓移植後が15%、末梢血幹細胞移植後が27%であり、それぞれ白人よりも20%程度低く、臓器としてはいずれのソースも皮膚、口腔、眼、肝臓の頻度が高い⁵⁰⁾。

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、魚鱗癬様変化、毛孔角化症、色素異常はその他の所見に含まれるが、参考所見である。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：頭髪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である。
- 4) 口腔病変：粘膜lichen planus(苔癬)様病変が唯一の診断的徴候である。2005年の基準で診断的徴候であった白板症(leukoplakia)は二次がん(扁平上皮がん)病変の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、パピローマウイルス、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・眼瞼炎(blepharitis)を合併する。新たな眼乾燥が出現し、①

Schirmer 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、特徴的徴候ともに存在せず、肝機能値の上昇が共通徴候として定義される。すなわち、他の臓器に診断的徴候が存在するときのみ肝慢性GVHD (overlap syndrome) と診断できる。他の臓器にGVHDを認めない場合は、GVHD以外の肝疾患を鑑別するために肝生検を要することもある。免疫抑制剤の減量やDLI後に多い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。
- 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の診断的徴候と定義されたが、実臨床では生検は合併症リスクが高いためあまり行われない。このため2014年の基準改定で、肺機能検査によって診断可能なBOS(閉塞性細気管支炎症候群)が追記された。慢性GVHDの特徴的徴候が存在する場合は、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、②FEV1が予測1秒量の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、の4項目全てを満たせばBOSと診断できる。また、もし既に慢性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。移植後の肺病変は慎重な鑑別が必要である⁴⁷⁾。器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia)や拘束性肺障害も移植後に見られる肺合併症であるが、NIH基準としては慢性GVHDに含めない。
- 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。下痢などの消化管症状は急性GVHDと共通する症状であり、これらを有する場合はoverlap syndromeである。
- 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、女性の膣癒痕形成・狭窄、陰核、陰唇の癒合、男性の包茎、尿管・尿道口の癒痕形成・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⁴⁷⁾

| 臓器 | 診断的徴候 | 特徴的徴候 | 他徴候 | 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 | 頭髪減少、白髪化 | |
| 口腔 | 扁平苔癬様変化 | 口腔乾燥症、粘膜萎縮 粘液嚢腫、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：膣癒痕形成・狭窄陰 核、陰唇の癒合 男性：包茎、尿管・尿道口 の癒痕形成・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、ALP、ALT/AST >2xULN |
| 肺 | 生検で確定したBOまたは BOS | CTにて air trapping と気管 支拡張 | 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どちらでもみられるもの

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秒量が予測1秒量の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：他の部位に慢性GVHDの特徴的徴候が存在すれば①～④を満たす場合、既に慢性GVHDの診断がされていれば①～③を満たせば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、総合重症度 (global severity) 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⁴⁷⁾。

- (a) 皮膚：病変の広がりを反映したBSAに基づく皮膚スコアとは別に、皮膚病変の特徴を反映した皮膚特徴スコアの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総合重症度 (global severity) 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 <input type="checkbox"/> 斑点状丘疹・紅斑 <input type="checkbox"/> 扁平苔癬様変化 <input type="checkbox"/> 硬化性変化 <input type="checkbox"/> 鱗屑を付す丘疹性病変 or 魚鱗癬様変化 <input type="checkbox"/> 毛孔性角化症様 GVHD | 無症状 | 1-18% BSA | 19-50% BSA | >50% BSA |
| 皮膚特徴スコア | 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 <input type="checkbox"/> 深在性硬化病変 <input type="checkbox"/> つまみあげられない <input type="checkbox"/> 可動性の障害 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 色素沈着 <input type="checkbox"/> 色素脱失 <input type="checkbox"/> 多形皮膚萎縮症 <input type="checkbox"/> 強い掻痒 or 全身の掻痒 <input type="checkbox"/> 毛髪異常 <input type="checkbox"/> 爪の異常 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 検査未施行 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 食道のウェーブ・近位の狭窄、食道輪 <input type="checkbox"/> 嚥下困難 <input type="checkbox"/> 食欲不振 <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 5%以上の体重減少 <input type="checkbox"/> 通過障害 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 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): <input type="checkbox"/> 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) |
| 性器 検査の有無 <input type="checkbox"/> 検査未施行性生活の有無 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 陽性所見にチェック <input type="checkbox"/> 扁平苔癬様変化 <input type="checkbox"/> 紅斑 <input type="checkbox"/> 扁平硬化性変化 <input type="checkbox"/> 亀裂 <input type="checkbox"/> 陰癬痕化(女性) <input type="checkbox"/> 潰瘍 <input type="checkbox"/> 陰核、陰唇の癒合(女性) <input type="checkbox"/> 包茎(男性) <input type="checkbox"/> 陰唇の再吸収(女性) <input type="checkbox"/> 尿道口の癒痕、狭窄 <input type="checkbox"/> GVHDと考えられない異常所見 (内容:) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 腹水(漿膜炎) _____ <input type="checkbox"/> 重症筋無力症 <input type="checkbox"/> 心嚢液 _____ <input type="checkbox"/> 末梢神経障害 _____ <input type="checkbox"/> 好酸球増多>500/ul <input type="checkbox"/> 胸水 _____ <input type="checkbox"/> 多発性筋炎 _____ <input type="checkbox"/> 血小板減少<100,000/ul <input type="checkbox"/> ネフローゼ _____ <input type="checkbox"/> 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. Karnofsky 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

| 部位 | 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 x2 を超える増加 |
| 肺 | %FEV1 (予測 1 秒量に対する患者の 1 秒量) 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 | %FEV1 の予測絶対値が 10% 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 | %FEV1 の予測絶対値が 10% 低下 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、解析に際しては Progression として扱う。

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

Overall response

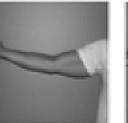
CR : すべての臓器のすべての症状が改善

PR : 他の臓器の症状が悪化することなく、少なくとも一つの臓器の症状が改善

Lack of response : Unchanged, Progression, Mixed response

| | 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 <input type="checkbox"/> 深在性硬化病変 <input type="checkbox"/> つまみあげられない <input type="checkbox"/> 可動性の障害 <input type="checkbox"/> 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 ≤ 3mg/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、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) |

Photographic Range of Motion (P-ROM)

| | | | | | | | |
|-------|---|---|---|---|--|---|---|
| 肩 | 1(悪い) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(正常) |
| |  |  |  |  |  |  |  |
| 肘 | 1(悪い) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(正常) |
| |  |  |  |  |  |  |  |
| 手首・手指 | 1(悪い) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(正常) |
| |  |  |  |  |  |  |  |
| 足関節 | 1(悪い) | 2 | 3 | 4(正常) | | | |
| |  |  |  |  | | | |

Jagasia MH, Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) p393 Fig.1 を改変

| | | | | | | | | | |
|-------------|------|----|---|-------------------|---|-------------------------------|---|-----------------|---|
| 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間歇的な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> を伴う軽度で時々症状 2 = この1週間で、経口摂取の <u>ある程度の低下</u> を伴う中等度で間歇的な症状 3 = この1週間、一日中、 <u>著明な経口摂取の低下</u> を伴う重症で持続的な症状 |
| 下部消化管 NIH上部消化管スコア | 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日を通して間歇的な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治療は要しない 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治療は要する |

| | |
|--------------|--|
| 臨床的なGVHDの重症度 | 0 = なし 1 = mild 2 = moderate 3 = severe |
|--------------|--|

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| | 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 |

| | |
|---------|--|
| GVHDの変化 | +3 = かなり改善 +2 = まあまあ改善 +1 = やや改善 0 = ほぼ同じ -1 = やや悪化 -2 = まあまあ悪化 -3 = かなり悪化 |
|---------|--|

皮膚スコア3の場合

可動性のない硬化/筋膜炎のBSA (%)

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| | 最軽症 | | | | | | | | | | 最重症 |
| 皮膚/関節の硬化の重症度(0-10) | 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(資料3)

現時点での標準的予防法は、Calcineurin inhibitor (CNI) である cyclosporin (CsA) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の2剤併用療法である。HLA 適合/不適合、血縁者間/非血縁者間を問わず末梢血幹細胞移植全般、あるいはHLA不適合非血縁者間骨髄移植においては、CNI と MTXに加えて、Antithymocyte globulin (ATG) が用いられることも考慮すべきである。臍帯血移植では CNI と MTXの併用の他、CNI と Mycophenolate mofetil (MMF) の併用も広く用いられている。

1) CsA + MTX

これまでに行われたランダム化比較試験の結果⁵¹⁻⁶⁵⁾から、本法はMTX単独やCsA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^{52, 66, 67)}。小児非腫瘍性疾患においてもCsA+MTXが推奨される⁶⁸⁾。一方、小児腫瘍性疾患では、CsAやMTXの単独投与もコンセンサスをえられている⁶⁸⁻⁷⁰⁾。投与方法・投与量はEBMTの調査結果が示すように多種多様である^{68, 71, 72)}。

標準的投与スケジュール(資料4)

(1) CsA：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⁷³⁻⁷⁷⁾、初期投与量の設定が重要である。標準的投与量は3mg/kgで、多くの場合day-1より開始される⁷²⁾。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^{78, 79)}。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⁶⁰⁾。

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^{80, 81)})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⁸²⁾。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⁸³⁻⁸⁵⁾。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CsA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⁸⁶⁾。この結果から急性GVHDがなければday50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^{52, 72)}。

慢性GVHDに関して、CsAやTACの血中濃度はその発症に影響しない^{76, 77)}。BMT後では、MTXにCsAを加える、あるいはCsA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^{87, 88)}。一方、後方視研究ながら末梢血幹細胞移植(PBSCT)後のCsAは、6か月間から12か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CsAの減量が必要である可能性が示唆される⁸⁹⁾。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、CsA+ステロイドと比べCsA+MTXの方が⁹⁰⁾、またTAC+ステロイドと比べTAC+MTXの方が⁹¹⁾、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⁵¹⁾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10mg/m²(day 1)および7mg/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5mg/m²(day 1, 3, 6)のminidose MTX法も用いられる⁹²⁾。欧米では、day 11のMTXの省略によって急性GVHDが増加する⁹³⁾、あるいは増加しないという報告がある⁹⁴⁾。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⁹⁵⁾。

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

CsAとTACの比較試験(HLA適合同胞間⁹⁶⁻¹⁰¹⁾、非血縁者間¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾)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^{100, 103)}TAC群で急性GVHD発症頻度の低下が示されている^{83, 86)}。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¹⁰¹⁾。また多数例での後方視的解析によると、HLA一致血縁者間BMTとHLAアレル8/8一致非血縁者間BMTは、TAC+MTXとCsA+MTXで急性GVHD発症頻度は同等であり、HLA一致血縁者間PBSCTとHLAアレル7/8一致非血縁者間BMTは、TAC+MTXはCsA+MTXと比べて急性GVHD発症頻度が有意に低かった¹⁰⁶⁾。そしていずれの移植群も非再発死亡率はTAC+MTXとCsA+MTXで同等だった。効果と副作用は血中濃度に影響されるが、TACを15ng/ml、CsA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¹⁰⁷⁾。

TACの非経口初期投与量は0.02-0.03mg/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¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾、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¹⁰⁸⁾。その後MDAndersonで、低用量群(6.6ng/ml: 6-10ng/ml)と高用量群(8.8ng/ml: 6-12ng/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¹⁰⁹⁾。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、CsA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^{92, 104)}。

3) CsA/TAC + mycophenolate mofetil (MMF)

HLA一致血縁者間BMTに対するGVHD予防法としてCsA+MTX(5mg/m² 3回投与)とCsA+MMF(1.5g/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¹¹⁰⁾。PBSCT例に限ったTAC+MTXとTAC+MMF(30mg/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¹¹¹⁾。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¹¹²⁻¹¹⁴⁾、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^{115, 116)}。国内で行われた多施設共同前方向視的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¹¹⁶⁾。一方、CsA+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。CsA+MMFはCsA+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¹¹⁷⁾、CsA+MTXとの有意な差は認めていない¹¹²⁾。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⁷²⁾。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¹¹⁸⁾。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と、血中濃度のtargetingも検討されている¹¹⁹⁻¹²¹⁾。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¹²²⁾。

4) 抗胸腺細胞グロブリン (ATG)

CNIとMTXにATGを加えた3剤併用療法が、欧州を中心に非血縁者間移植やPBSCTに対して試みられ、複数の第III相ランダム化比較試験にて、GVHDの減少や無GVHD無再発生存率 (GVHD-free relapse-free survival, GRFS) の改善が報告されてきた¹²³⁻¹³³⁾。8つの無作為化比較試験^{123, 125, 128, 130, 132, 134-136)}が含まれたメタ解析では、ATGの投与により全生存の低下や非再発死亡の上昇は認めず、重症急性GVHDおよび慢性GVHDの発症が有意に低下した¹³⁷⁾。EBMTからのconsensus recommendationsでは、非血縁者間移植ではCategory 1で、血縁者間PBSCTではCategory 2BでATGの使用が推奨されている^{138, 139)}。上記の第III相ランダム化比較試験では、移植前処置として主にMACが用いられたが、RICを用いた場合や原疾患がハイリスクの場合は、ATGの投与により再発リスクが増加する可能性が報告されている¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾。更にATG投与により感染症のリスクが増加する報告^{125, 126)}がみられる点も注意を要する。

本邦における前方視的解析は、PBSCTとHLA不適合移植を対象とした単群の第II相試験が2報^{143, 144)}みられ、このうちATG (サイモグロブリン) 2.0mg/kgと骨髄破壊的前処置を用いたPBSCTの多施設共同第II相試験に登録された症例と、TRUMPデータベースから抽出されたATG非投与群とのマッチドペア解析では、ATG投与群で慢性GVHDは有意に抑制され、GRFSも良好な結果が得られた¹⁴⁵⁾。更に近年では、TRUMPデータを用いた後方視的解析の報告が蓄積されつつある。本邦のGRFSを検討した報告では、成人における標準リスクの血縁者間PBSCT、およびHLA不適合非血縁者間BMTにおいて、ATGの投与によりGRFSが改善し、逆に臍帯血移植ではATGの投与によりGRFSは低下した¹⁴⁶⁾。急性白血病に対する同種造血幹細胞移植において、移植ドナーやHLA適合別にATGの効果を比較検討した報告では、HLA1座不適合非血縁者間BMTにおいてATG投与群で急性および慢性GVHDが抑制され、生存率も改善する傾向がみられた一方で、HLA適合非血縁者間BMTでは有意差を認めず、臍帯血移植ではATG投与群で非再発死亡率が増加し全生存率が低下する傾向を認めた¹⁴⁷⁾。移植ソース毎の解析では、非血縁者間PBSCTにおいてATGの投与により慢性GVHDの発症を抑制しGRFSの改善が得られ¹⁴⁸⁾、血縁者間PBSCTでは、ATG非投与群では血縁者間BMT群と比べ、急性・慢性GVHDや非再発死亡が増加し全生存率が低下した一方で、ATG投与群では血縁者間BMTと同等の結果であった¹⁴²⁾。HLA1座不適合非血縁者間BMTでは、ATGの投与により、重症急性GVHD、非再発死亡率および全生存率の改善が得られた¹⁴⁹⁾。以上を踏まえると、本邦におけるATGの使用は現時点において、骨髄破壊的前処置を用いたPBSCT全般およびHLA1座不適合非血縁者間BMTで推奨されるといえる。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。ATGの投与量について22の論文を検証したメタ解析¹⁵⁰⁾では、高用量群 (サイモグロブリン4-12mg/kg) では低用量群 (2-7.5mg/kg) に比べGrade III-IVの急性GVHDと限局型慢性GVHDの発症率が低下した一方で、再発率とEBV、CMVの再活性化率が有意に高かった。またカットオフ値を7mg/kgと比較すると、7mg/kg未満の群でGrade III-IVの急性GVHDと再発におけるリスク・ベネフィットの比較で優れた結果を示した。EBMTからのconsensus recommendationsでは、現在も検討中の課題であるとしながらも、HLA適合血縁者間移植ではサイモグロブリン2.5-5mg/kg、HLA適合非血縁者間移植では4.5-6mg/kgと記載されている¹³⁸⁾。本邦における投与量は、報告によってばらつきがあるものの欧米と比較して少量で投与されている^{142-145, 148, 149, 151-154)}。非血縁者間PBSCTおよび血縁者間PBSCTの後方視的解析^{142, 148)}では投与量の中央値がサイモグロブリン2.0mg/kg、HLA1座不適合の非血縁者間骨髄移植の後方視的解析¹⁴⁹⁾では2.5mg/kgであった。

5) 移植後シクロホスファミド (PTCy)

移植後シクロホスファミド (post-transplant cyclophosphamide, PTCy) を用いたGVHD予防法は血

縁者間HLA半合致移植における標準的なGVHD予防法の一つとである^{155, 156)}。本邦では2021年9月27日に社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に揭示され、さらに2024年2月9日には薬事承認が得られたことから、血縁者間HLA半合致移植を実施する場合に、PTCyを保険診療として使用することが可能となった。血縁者間HLA半合致移植におけるPTCyについては、「HLA不適合血縁者間移植ガイドライン」に記載されているため、ここでは血縁者間HLA半合致移植以外、すなわちHLA適合あるいは1-2アレル不適合におけるPTCyについて記載する。

欧米からはHLA適合移植におけるPTCyの有効性を示す複数のランダム化比較試験が報告されている^{157, 158)}。米国ではPTCy/TAC/MMFと、TAC/MTXを比較する第III相ランダム化試験(BMT CTN 1703試験)が実施された¹⁵⁷⁾。本試験では、HLA6/6適合血縁ドナー(n=128)、HLA 8/8適合非血縁ドナー(n=288)、HLA 7/8適合非血縁ドナー(n=15)を用いた強度減弱前処置による同種PBSCTを受ける血液悪性腫瘍の成人患者を、PTCy/TAC/MMF(n=214)またはTAC/MTX(n=217)に1:1での割合で割り付けた。試験の主要評価項目である移植後1年時点でのGRFSはPTCy/TAC/MMFで有意に優れていた。副次評価項目では、III-IV度の急性GVHD、1年時点の慢性GVHDはPTCy/TAC/MMF群で有意に低く、1年時点の再発率や全生存率については、有意差は認められなかった。また、オランダ・ベルギー血液腫瘍共同研究グループ(HOVON)による多施設共同第III相試験であるHOVON-96試験が報告された¹⁵⁸⁾。この試験では2:1の割合で無作為に割り付けられたPTCyとシクロスポリン(CsA)の併用(n=99)とCsAとMMFの併用(n=52)が比較された。GVHDについては、PTCy/CsA群ではCsA/MMF群と比べて、6ヵ月時点のgrade II-IVの急性GVHDが有意に少なく、2年時点でのextensiveタイプの慢性GVHDについてもPTCy/CsA群で有意に少なく、1年時点のGRFSについてもPTCy/CsA群で有意に良好であった。国内ではHLA適合移植を対象としたPTCyに関するランダム化比較試験は実施されていないが、複数の第II相試験が実施されている^{159, 160)}。JSCT研究会による第II相臨床試験としてPTCY19試験が実施された¹⁵⁹⁾。GVHD予防はPTCy 50mg/kg, dy3,4, day5よりTAC、MMFを使用した。血縁または非血縁ドナーからHLA適合(n=21)、1アレル不適合(n=20)、2アレル不適合(n=2)のPBSCTを受けた43例を対象とし、主要評価項目である移植後100日時点でのIII-IV度の急性GVHD発生率は2.3%であった。II-IV度の急性GVHDは16.3%、2年時点での慢性GVHDは14.0%、中等度～重度の慢性GVHDは4.7%であった。また、大阪公立大学ではHLA適合血縁・非血縁者間移植を対象とした第II相試験が実施された¹⁶⁰⁾。GVHD予防はPTCyとTACの2剤が用いられ、III～IV度の急性GVHDはHLA適合血縁者間移植で5.9%、HLA適合非血縁者間移植で9.1%、1年時点での中等度～重度の慢性GVHDは、HLA適合血縁者間移植で12%、HLA適合非血縁者間移植で9.1%であった。

HLA適合移植あるいは1-2アレル不適合移植において、ATGとPTCyのどちらを用いるべきかについては、ランダム化比較試験は実施されておらず現時点では明らかではない。2024年に報告されたEBMTのconsensus recommendationsでは、HLA適合またはミスマッチの非血縁者間移植に関しては、ATGまたはPTCyを含むGVHD予防をATG、PTCyを用いない予防よりも優先すべきであると推奨する一方、HLA適合血縁者間移植に関してはPTCyをATGよりも優先すべきではないとした¹³⁹⁾。しかし、これについてはHLA適合移植においてPTCyがATGよりも劣るというデータがあるわけではなく、現時点でPTCyがATGと同様の結果をもたらすことを示唆する間接的な証拠しかないためであることが理由であることが記載されている。

以上の結果より、血縁者間HLA半合致移植の場合と同様に、HLA適合およびHLA1-2アレル不適合においても、PTCyを用いたGVHD予防法が標準的なGVHD予防法の一つとなる可能性がある。2025年2月26日に社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に「臍帯血移植を除く造血幹細胞移植(HLA半合致移植以外)における移植後シクロフォスファミド」が揭示されたことにより、臍帯血移植を除く造血幹細胞移植においてPTCyが使用可能となった。

2. HLA不適合移植におけるGVHD予防

移植技術の進歩に伴い、HLA不適合血縁者からの造血細胞移植が広く行われるようになってきた。日本造血・免疫細胞療法学会ではこのような時代の流れに呼応して、「HLA不適合血縁者間移植ガイドライン」を発行し、随時改訂を重ねてきた。直近では2023年12月に、「HLA不適合血縁者間移植ガイドライン第3版」が発刊されている。このため本章の詳細は「HLA不適合血縁者間移植ガイドライン第3版」を参照として、ここではその概要を記載する。歴史的な経緯により、また実際上もHLA-A, B, DRの6座において、HLA1抗原不適合の移植とHLA2-3抗原不適合移植(いわゆるハプロ移植)は分けて考えられることが多く、本稿および「HLA不適合血縁者間移植ガイドライン第3版」でも、これを踏襲している。一方で、GVH方向の不適合かHVG方向の不適合か、HLA-A, B, C, DR, DP, DQのうち、どの不適合までを対象とするのか、抗原不適合かアレル不適合か、同じHLAハプロタイプ上の不適合か、といった観点は、個々の症例、あるいは研究によって異なるため、それぞれの場面で定義を確認する必要がある。

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大規模な比較研究の結果では、後者で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のに対し、進行期移植では同等であった¹⁶¹⁻¹⁶³。HLA-A,-B,-DRB1座1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A,-B,-C,-DRB1座8アレル適合非血縁者間骨髄移植の比較においては、病初期、進行期ともにHLA1抗原不適合血縁者間移植は有意に生存率が低下していた¹⁶⁴。また、HLA1抗原不適合血縁者間移植とさい帯血移植の生存率には、有意差は認められなかった¹⁶⁵。HLA1抗原不適合血縁者間移植におけるATGに注目したところ、ATG使用群は非使用群よりも重症急性GVHDおよび慢性GVHDの頻度は低下し、その結果、病初期および進行期の移植いずれにおいても生存率は高い傾向を示し、これはさい帯血移植よりも高い傾向にあった¹⁶⁵。日本造血・免疫細胞療法学会の主導研究として実施された「少量のサイモグロブリン(1.25mg/kg/dayをday -4と-3に投与)を用いたHLA1抗原不適合血縁者間移植の臨床試験」の結果では、慢性GVHDの発生率が低く、GVHD、無GVHD無再発生存、全生存、再発とも許容範囲内であり、またrefined disease risk index高リスク・超高リスクの患者に対して有用である可能性が示された¹⁴³。一方、HLA-A,-B,-C,-DRB1座GVH方向2アレル以上不適合血縁ドナーからの移植においては、急性GVHD発症率が高い傾向にあり、ATG増量の必要性が示唆された。

2) HLA2抗原以上不適合移植

現在、HLA2-3抗原不適合移植(いわゆるハプロ移植)として本邦で行われている主な移植法は、1.アレムツズマブを用いた移植、2.移植後シクロフォスファミドを用いた移植(PTCy)、ステロイドとATGを用いた移植(ステロイドハプロ)がある。アレムツズマブは、T細胞、B細胞、単球、マクロファージに発現しているCD52分子に対するヒト化モノクローナル抗体であり¹⁶⁶、半減期が長い特徴がある¹⁶⁷。主に英国での臨床試験が先行し^{168, 169}、HLA不適合非血縁者間移植においても強力なGVHD抑制効果が示された。そして本邦での臨床試験の結果、2020年12月にアレムツズマブの同種移植前治療薬としての適応が追加承認された¹⁷⁰⁻¹⁷²。移植後シクロホスファミド(posttransplantation cyclophosphamide)を用いたGVHD予防法(PTCyハプロ)は、Johns Hopkinsのグループにより臨床応用が開始された。本邦でも複数の多施設共同前向き試験が実施され、PTCyハプロの安全性・有効性が確認された¹⁷³⁻¹⁷⁶。これをもとに、2021年9月に社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に揭示され、血縁者間のハプロ移植のGVHD予防としてPTCyが保険診療で使用可能となった。本邦における非血縁者間骨髄移植とPTCyハプロの後方視的比較では、PTCyハプロが8/8アレル適合非血縁者間骨髄移植と同等の全生存率が示された¹⁷⁷。一方、本邦におけるさい帯血移植とPTCyハプロのマッチドペア解析を用いた後方視的比較では、2年後の全生存率と無再発生存率で有意差を認めなかった¹⁷⁸。また骨髄異形成症候群に限定した後方視的比較では、PTCyハプロはさい帯血移植より好中球生着率が有意に高く、非再発死亡率

が有意に低い一方、再発率は有意に高く、総じて全生存率、無病生存率はPTCyハプロとさい帯血移植で同等であった¹⁷⁹⁾。ステロイドを含めたハプロ移植(ステロイドハプロ)のGVHD予防は、非血縁者間骨髄移植に対するGVHD予防レジメンに由来し¹⁸⁰⁾、骨髄破壊の前処置を用いたレジメン¹⁸¹⁾と、強度減弱前処置を用いたレジメン^{182, 183)}が考案された。ATGを前処置に用いる点は中国及び韓国で行われているハプロ移植と同様であるが、ATGの投与量は海外で用いられる量よりも少なく¹⁸⁴⁾、むしろステロイドをGVHD予防に入れていることが骨子となっている。ステロイドを用いることによる効果はマウスモデル¹⁸⁵⁾およびTRUMPデータの後方視的解析¹⁸⁶⁾で示されており、その強いGVL効果によって非寛解期や移植後再発といった進行期造血器腫瘍に対する適応が期待される。また、このレジメンは安定した生着誘導とGVHD抑制効果を併せ持ち、HLA半合致を越えた両HLAアリル不適合血縁者間移植¹⁸⁷⁾や夫婦間移植¹⁸⁸⁾にも応用が期待される。

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CsA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^{80, 189-194)}。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。CsA単独投与の場合は移植後早期合併症が多く¹⁹⁵⁾、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¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾。また多数例での後方視的解析によると、TAC+MTXとCsA+MTXで急性GVHD発症頻度は同等だが、TAC+MTX群で非再発死亡率が低かった¹⁰⁶⁾。

CNI+MTXに比べCNI+MMFの方が、粘膜障害は少なく、生着も早いいため、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^{112, 113)}。本邦の骨髄破壊の前処置を用いた臍帯血移植における後方視的解析では、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¹⁹⁹⁾。一方、本邦の骨髄非破壊の前処置を用いた臍帯血移植における後方視的解析では、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²⁰⁰⁾。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¹⁹⁹⁻²⁰²⁾。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^{203, 204)}。CNIと併用するMTXの用量についてもレジストリデータを用いた検討がされ、AMLに対する臍帯血移植において、MTX15-10-10(15mg/m²: day1, 10mg/m²: day3, 6), 10-7-7, 5-5-5で比較した結果、CNIにTACを併用した群においてMTXの減量は有意差をもってgradeII-IVの急性GVHD発症率を増加した²⁰⁵⁾。

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CsA+MTXとCsA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²⁰⁶⁾。CsA+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58。以上からCsA+MTXが標準的とされてきたが^{67, 207)}、TAC+MTXやMMFも用いられている²⁰⁸⁻²¹⁰⁾。

また、頻回輸血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^{208, 209, 211)}。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²¹²⁾、本試験には不十分な点も指摘され、また、2012年の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²¹³⁾。2019年のEBMTの報告では、ATG・Campath-1Hの使用によって生存率が改善すること、Campath-1HはATGと比較しても急性・慢性GVHDが減少することが示された²¹⁴⁾。

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^{20, 215-217}。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¹²。

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)⁴⁴。
- 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^{20, 71, 215, 218}。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²¹⁹。また、急性GVHDがⅡ度以上になってからmPSL2mg/kgで治療した群と、急性GVHD発症早期よりmPSL10mg/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²²⁰。一方、シアトルでの後方視的比較研究では、GradeⅠ-ⅡではPSL1mg/kgでの治療の有効性が示された⁴⁴。これらの結果から、gradeⅢ-ⅣではmPSLあるいはprednisolone (PSL) 2mg/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^{12, 221, 222}。わが国では軽症例ではmPSLあるいはPSL 0.5-1mg/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PSL1mg/kgの効果については検証されていない²¹⁸。

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、わが国では薬事承認された薬剤ではないが院内製剤として非吸収性(一部は吸収される²²³)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^{44, 224}。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、国際的に推奨されている¹²。消化管GVHDにおけるbeclomethasone経口投与方法の有効性は、ランダム化比較試験^{225, 226}や非比較試験²²⁷⁻²²⁹によって報告されている。

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²³⁰、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²³¹。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^{12,218)}。

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²³²⁾。ステロイドの有効率は、重症度が高いほど低い^{20,215)}。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%に奏効が得られ、幹細胞源別にみると、臍帯血移植で反応が良好であった²³³⁾。

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²³⁴⁾、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^{229,235)}、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^{76,222,236)}。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^{76,219,222,235,236)}。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²²²⁾。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²¹⁸⁾。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^{215,232,236,237)}、日本ではgrade II以上に対し64%と報告されている²³³⁾。

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^{219,235)}。

- ・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。

EBMT—NIH—CIBMTR Task Force position statement²³⁸⁾ およびNCCN Guidelines v3. 2023236²³⁹⁾では、ステロイド治療不応・抵抗性の定義は、PSL 2mg/kg以上の治療開始後3-5日以内の悪化、治療開始後5-7日以内に改善が認められない、もしくはステロイド含む免疫抑制治療開始後28日以上も不完全奏功しか得られないなどの症例である。

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^{215,218,234)}。

2.3 治療法：以下に具体的な二次治療を示すが、前向き比較試験によってその有用性が証明されているものはヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤のruxolitinibのみである。Ruxolitinibはステロイド抵抗性の急性GVHDに対して2019年に米国食品医薬品局(FDA)で承認され、日本でも2023年に薬事承認された。最近のEBMTのrecommendationには、ステロイド不応性急性GVHDに対する第1選択薬はruxolitinibであると記載されている¹³⁹⁾。わが国ではruxolitinibのほかにATG、MSC、MMFが薬事承認されているが、これら3剤はいずれも比較試験で他剤に対する優位性は示されていない。参考までに、ステロイド一次治療抵抗性急性GVHDに対する無作為化非盲検比較試験(REACH2試験)におけるruxolitinibの治療28日目全奏効率は62%、対照群は39%、そして対照群のうちATG選択症例は30%、MSC選択症例は60%、MMF選択症例は32%だった²⁴⁰⁾。

NCCN Guidelines v1.2024²⁴¹⁾では、比較試験が実施されたruxolitinibがcategory1として挙げられているほか、大規模な比較試験はないもののアレムツズマブ、alpha-1 antitrypsin、ATG、抗CD25抗体、カルシニューリン阻害薬、抗TNF抗体、体外循環光療法(ECP)、mTOR inhibitors (sirolimusなど)、MMF、pentostatin、トシリズマブが挙げられている。EBMT

recommendationでは、2次治療として ruxolitinib を推奨している。3次治療以降として NCCN guideline に記載されている治療法に加えて、間葉系幹細胞や制御性T細胞などの細胞療法、糞便移植、MTX、vedolizumab を挙げている¹³⁹⁾。

2.3.1 TAC

CsA 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^{242, 243)}。

2.3.2 ステロイド減量中の増悪：ステロイドの再増量 (1-2mg/kg) を行うが、改善がみられない場合は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 (2-4mg/kg) あるいは大量 (10-20mg/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²³⁴⁾。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²³⁵⁾、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²²²⁾。

2.3.4 ATG

ATG はこれまで国際的に最もよく使用されてきた二次治療薬である^{217, 221, 222)}。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^{217, 222, 244-250)}。製剤間また施設間でその投与方法はまちまちである^{220, 241)}。日本で薬事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。しかし、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²⁵¹⁾。にもかかわらず ATG 二次治療の効果は CR と PR を合わせて 60% と、少量 ATG 治療でも比較的良好な効果が得られる可能性がある。一方、総投与量を増やすと感染症が増え、非再発死亡率が上昇することが示されている。ただし至適用法・用量はいまだ十分明らかにされていない。また、他剤との前向き比較試験は行われていない。

2.3.5 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薬事承認を得た。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 grade III 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²⁵²⁾。本邦におけるテムセル全国調査の結果がまとめられている²⁵³⁾。それによると、ステロイド一次治療無効急性 GVHD に対するテムセル二次治療の治療開始 28 日後全奏効率 (CR+PR) は 61% だった。多変量解析で、肝 GVHD を含む症例とステロイド一次治療開始後 14 日目以降にテムセルを投与開始した症例では、全奏効率が有意に低かった。そして全奏効を達成した症例のうち 9 割はテムセル投与開始 28 日目までに全奏効を達成していたことから、8 回を超えて追加投与を行うことで恩恵を受ける症例は一部に限られることが示された。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²⁵⁴⁾。EBMT の recommendation では三次治療に位置づけられている¹³⁹⁾。

2.3.6 MMF

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^{115, 116, 255-261)}。血中濃度の変動が大きく、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。他剤との比較試験は行われていない。

2.3.7 Ruxolitinib

現在、NCCN および EBMT でも推奨されている 2 次治療薬である。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²⁶²⁻²⁶⁵、急性および慢性GVHDに対する効果が期待される。JAK1およびJAK2の選択的阻害剤であるruxolitinibを用いた後方視的な検討ではステロイド抵抗性急性GVHD 54例に対し、46%のCRを含む81.5%に効果を認めたと報告されている²⁶⁵。ステロイド抵抗性急性GVHD患者71例を対象とした多施設共同第II試験であるREACH1試験では、ruxolitinib投与開始後28日目の全奏効率(ORR; CR、VGPRまたはPR)は55%、CRは27%であった²⁶⁶。この結果をもとに2019年、FDAは12歳以上の成人および小児患者におけるステロイド不応性の急性GVHDの治療に対してruxolitinibを承認した。さらに、一次治療のステロイド抵抗性の急性GVHD患者309例を対象とした多施設共同無作為化非盲検第III相試験であるREACH2試験が実施され、ruxolitinib(10mg、1日2回)と一般的に使用されている9種類の治療法から治験責任者が選択した治療法(対照群)を無作為割付し比較が行われた^{240, 267}。主要評価項目である治療開始後28日目の全奏効率は、対照群に比べruxolitinib群で有意に高かった(62%対39%、OR 2.64; 95% CI 1.65-4.22、 $P < 0.001$)。56日目の持続奏効率についても同様の結果が得られた(40%対22%、OR 2.38、95% CI 1.43- 3.94、 $P < 0.001$)。再発または原病増悪、非再発死亡、急性GVHDに対する新規治療介入を失敗と定義した無失敗生存期間および全生存期間は、ruxolitinib群が対照群に比べて大幅に延長した(無失敗生存期間中央値5カ月対1カ月、ハザード比(HR)0.46、95% CI 0.35-0.60、全生存期間中央値11カ月対6.5カ月、HR 0.83、95% CI 0.60-1.15)。Ruxolitinib群で28日目までに多く認められた有害事象(ruxolitinib群対対象群)は、血小板減少症(33%対18%)、貧血(30%対28%)、サイトメガロウイルス感染症(26%対21%)であった。

2.3.8 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²⁶⁸。

Infliximabの全奏効率(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^{248, 269, 270}。小児例での使用経験も報告されている²⁷¹。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²⁷²。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単剤の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^{273, 274}。

ステロイド抵抗性急性GVHDについては、少数例の報告しかないが、ある程度の反応はするものの長期生存はまだ満足できるものではない²⁷⁵。

2.3.9 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¹²。本邦では2020年12月にステロイド抵抗性又は不耐容の慢性GVHDを対象としてECPが薬事承認となったが、急性GVHDには適応がない。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²⁷⁶。

メタ解析によると、急性GVHDの使用については、全奏効率は69%であり、皮膚で84%、腸管で65%、肝臓で55%と報告されている²⁷⁷。

2.3.10 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²⁷⁸。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²⁷⁹⁾。また、3～8名の便細菌叢を混合したFMTの安全性も報告されている²⁸⁰⁾。

2.3.11 その他の薬剤：上皮細胞の増殖を促進するヒト絨毛性ゴナドトロピン/上皮細胞増殖因子製剤 (pregnyl[®]) の急性GVHDに対する有効性が期待できるとして、FDAのOrphan Drug Designation (希少疾病用医薬品指定制度) に指定された²⁸¹⁾。JAK1を選択的に阻害するitacitinibは、急性GVHD一次治療としてステロイドと併用する二重盲検比較試験 (対照：ステロイド+プラセボ) で優位性を示せなかった²⁸²⁾。しかし、Minnesota基準と血清バイオマーカーから低リスク急性GVHDと診断された症例に対するitacitinib単剤投与試験 (matched control study) では、効果と有害事象 (感染症合併率) の両面でステロイド単剤に対する優位性を示すことができた²⁸³⁾。ステロイド不応性急性GVHDに対するベドリズマブ ($\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体) の臨床試験は、効果不十分で途中で試験中止となった²⁸⁴⁾。資料4に代表的な免疫抑制剤の使用法を示す。

3. 治療効果判定基準^{215, 285)}:

Overall responseは以下のうちCRまたはPRを達成した場合と定義される。

- (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 (PRのうちほぼCRに近いまでに改善しているものをvery good PR (VGPR) とする提唱もある²⁸⁵⁾)
- (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 (P)：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臓器に限局し、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。なお、1臓器であっても傷害臓器が肺である場合は、中等症となるため、全身治療の適応である。
- 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, 286, 287)}。
- 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。また再発リスクの高い患者では、軽症および中等症に対する全身治療は、GVH効果と慢性GVHDのバランスを考慮する。このように、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⁾。考慮すべき因子として、①慢性GVHD診断時予後不良因子の有無、②GVHD症状の進展速度、③感染症合併の有無とその危険性、④基礎疾患が腫瘍性か非腫瘍性か、⑤MRDの有無、などが挙げられる¹³⁹⁾。

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 score²⁸⁸⁾：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 index²⁸⁹⁾：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⁴⁸⁾。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⁴⁸⁾。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²⁹⁰⁾。
 - (d) バイオマーカー：最近のプロテオミクス解析研究から、移植後100日の血漿中のST2、CXCL9、MMP3、DKK3が、その後の慢性GVHDの発症を予測する因子として同定された²⁹¹⁻²⁹³⁾。今後のバイオマーカーに基づく先制治療の開発が期待される。しかしながら、測定後短期間での発症予測には有効であるものの、その後の重症化や治療反応性の予測が可能かは不明であることや、慢性GVHDの障害臓器特異性が認められていないことなどから、現段階ではこれらのバイオマーカーによる臨床決断には慎重を要する。

3. 全身療法(一次治療)

- 3.1 標準的治療法：新たに慢性GVHDと診断された場合の第一選択治療はステロイドである。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。CNI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²⁹⁴⁾。ステロイド投与中の発症であればステロイドの増量、CNI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²⁹⁵⁾。
- 3.2 CNI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²⁹⁶⁾。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²⁹⁷⁾。

- 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。PSL開始量を0.5mg/kgで行うことも多い。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²⁹⁸⁾。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²⁸⁶⁾。最近のCIBMTRのアンケート調査によれば、約80%の医師が隔日投与方法を行っている¹³⁹⁾。
- 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²⁹⁹⁾。表10に部位ごとの効果判定基準を示す。効果判定は皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜で実施する。生殖器や他の症状に関しては検証された判定法がないため含めない。全体での効果判定分類は以下の3つである。
- (a) Complete response (CR)：全ての部位においてCRが得られた場合
 - (b) Partial response (PR)：1つ以上の部位でCRまたはPRが得られるが、1つ以上の部位に症状が残存し、どの部位にもProgressionがない場合
 - (c) Lack of response：全ての部位において変化がない場合 (Unchanged) とCRまたはPRとなった部位とProgressionとなった部位が混在する場合 (Mixed response) がある
- 3.5 CNIの投与方法：CsA 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³⁰⁰⁾。減量、中止は原則としてステロイドの中止後行う²⁹⁴⁾。
- 3.6 閉塞性細気管支炎症候群：初期治療としてFAM療法を全身性ステロイドに併用することで、ステロイドの減量が可能となることが前向き試験およびメタアナリシスから示されている^{301, 302)}。FAM療法は、フルチカゾン(440 μ gを1日2回)、アジスロマイシン(250mgを週3回)、モンテルカスト(10mgを1日1回)からなるが、本邦では保険によりアジスロマイシンの長期使用が困難であるため、実際にはクラリスロマイシン(CAM 400mgあるいは200mg)が用いられる。

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はかることは妥当である³⁰³⁾。
- 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：慢性GVHDの二次治療に関して行われた無作為化第III相試験はREACH3試験のみであるが、REACH3試験によってruxolitinibが従来治療よりも有意に優れることが証明された³⁰⁴⁾。これを踏まえて2023年のNCCNガイドラインではruxolitinibのみがcategory 1という位置づけになっている²⁴¹⁾。FDAは慢性GVHDの二次治療として、2017年にブルトン型チ

ロシンキナーゼ(BTK阻害剤)であるibrutinibを、2021年にはRho-associated protein kinase 2 (ROCK2)阻害剤であるbelumosudilおよびJAK阻害剤であるruxolitinibを承認した。本邦では2020年12月に「ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病」を適応疾患としてECPの薬事承認が認められ、2021年9月には「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患としてibrutinibが薬事承認され、2023年8月には「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患としてruxolitinibが薬事承認され、2024年3月には「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患としてbelumosudilが薬事承認された。以下に具体的な二次治療を示す(各治療薬の詳細情報は資料4を参照)。

5.1.1 Ruxolitinib : JAK阻害剤であるruxolitinib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^{271, 273, 274, 276}、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(Best overall response, BOR)85.4%と良好な成績であった²⁷⁶。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³⁰⁵。ステロイド抵抗性または依存性の慢性GVHD患者329例を対象とした多施設共同無作為化非盲検第III相試験であるREACH3試験が実施され、ruxolitinib(10mg、1日2回)と一般的に使用されている10種類の治療法から治験責任者が選択した治療法(対照群)を無作為割付し比較が行われた³⁰⁴。主要評価項目である24週目目の全奏効率(ORR)は、対照群に比べてruxolitinib群で有意に高かった(49.7%対25.6%、OR 2.99、P<0.001)。副次評価項目として24週目の無失敗生存期間はruxolitinib群が対照群に比べて有意に延長し(中央値>18.6カ月対5.7カ月、HR 0.37、p<0.001)、修正Lee Symptom Scaleを用いた症状スコアについても有意に改善していた(24.2%対11.0%、OR 2.62、P=0.001)。ruxolitinib群で24週目までのグレード3以上の有害事象で10%以上認められたのは(ruxolitinib群対対象群)、血小板減少症(15.2%対10.1%)、貧血(12.7%対7.6%)であった。REACH3試験結果により、ruxolitinibがステロイド抵抗性または依存性慢性GVHDに有効であることが検証試験で確認された。これらの結果からFDAは2021年にruxolitinibを1または2ラインの全身療法が無効であった12歳以上の小児または成人患者における慢性GVHDの治療薬として承認した。本邦では2023年8月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患としてruxolitinibが薬事承認された。

5.1.2 Ibrutinib : BTK阻害剤であるibrutinibはB細胞の活性化に関与するBTKをおよびT細胞の活性化に関与するIL-2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)の活性部位に不可逆に共有結合し、酵素活性を阻害することで、下流へのシグナル伝達を遮断し、B細胞による抗原提示、自己抗体および炎症性サイトカインの産生を妨げ、慢性GVHDを抑制する³⁰⁶。ステロイド抵抗性または依存性の慢性GVHD患者42例を対象とした第I/II相試験では、Ibrutinib(420mg)を連日内服し、中央値14カ月の時点での全奏効率は67%であった³⁰⁶。大半の患者(88%)は少なくとも2つの臓器に慢性GVHDがあり、最も多かったのは口腔(86%)、皮膚(81%)、消化管(33%)であった。この結果をもとに2017年、イブルチニブは1ライン以上の全身療法が奏効しなかった後の慢性GVHDを有する成人患者の治療薬としてFDAから承認された。さらに中央値26カ月の追跡調査では、全奏効率は69%、CRは31%であり、55%の患者で44週間以上の持続的奏効が認められ、ステロイドの投与量は、64%の患者で0.15mg/kg/day未満に減少し、19%の患者では完全に中止された³⁰⁷。これらのデータは、ibrutinibがステロイド抵抗性のcGVHD患者に有効であり、持続的な効果をもたらす可能性を示唆している。日本国内の治験の対象はステロイド依存性またはステロイド抵抗性の慢性GVHD患者であり、より広い患者層が対象であった。19症例中の14例(73%)で最大奏効(2014年NIH基準による)が得られた。臓器別最大奏効割合は消化管、肝臓、関節、食道、皮膚の順で高かった。治療に関連したgrade 3以上の副作用とし

て感染症が7例(36%)認められたが、治療に関連した出血イベントは胃腸出血1例のみで、不整脈の発症は無かった³⁰⁸⁾。本邦では2021年9月に「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患として ibrutinib は薬事承認された。

5.1.3 Belumosudil : ROCK2阻害剤である belumosudil は、ROCK2を選択的に阻害することで STAT3のダウンレギュレーションを介して Th17および濾胞性ヘルパー T細胞を減少させるとともに、STAT5のアップレギュレーションを介して制御性 T細胞(Treg)を増加させることで、Th17/Tregのバランスを Treg側 にシフトさせる³⁰⁹⁾。また ROCKシグナルは複数の線維化経路において中心的な役割を果たしており³¹⁰⁾、ROCK2を阻害することで線維化を抑制し、閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と硬化皮膚性慢性GVHDの動物モデルにおいて、肺と皮膚の線維化を有意に減少させることが示されている³¹¹⁾。ステロイド抵抗性の慢性GVHDを対象とした belumosudilの第IIa相用量設定試験(KD025-208)が実施された³¹²⁾。この試験では belumosudil 200mg1日1回、200mg1日2回、400mg1日1回の3つの用量コホートが用いられ、全奏効率はそれぞれ65%、69%、62%であった。また奏効期間の中央値は35週間で、QOLの向上とステロイド投与量が認められた。これらの良好な結果を受けて、第II相無作為化多施設共同登録試験(ROCKstar, KD025-213)が実施された³¹³⁾。この試験では、2~5種類の前治療を受けた慢性GVHD患者を対象に、belumosudil 200mg 1日1回(n=66)および200mg 1日2回(n=66)を評価した。200mg 1日1回および200mg1日2回の最良全奏効率は、それぞれ74%、77%であった。奏効期間の中央値は54週で、200mg 1日1回および200mg 1日2回による症状の軽減は、それぞれ59%と62%であった。これらの結果からFDAは2021年に belumosudil を慢性GVHDの三次以降の治療として承認した。本邦での治験は21例の患者において二次以降の治療として行われ、最良全奏効割合は85.7%を示し、海外と同等以上の有効性が認められた³¹⁴⁾。2024年3月に「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を適応疾患として belumosudil は薬事承認された。

5.1.4 ECP : 本邦で実施されたステロイド抵抗性または依存性およびステロイド不耐容の慢性GVHD患者を対象とした多施設前向き試験に15例が登録され、12例が予定されたECP治療スケジュールを完遂した³¹⁵⁾。ECP治療を完遂した12例中8例(66.7%)で24週目に奏功を示し、登録15例全例を対象としたステロイド投与量はスクリーニング時から24週時点までに平均(±標準偏差)で0.115(±0.230)mg/kg/日減少した。この結果をもとに、本邦では2020年12月にステロイド抵抗性又は不耐容の慢性GVHDを対象としECPの薬事承認が得られている。本試験で観察された有害事象のほとんどは、原疾患によるもの、ステロイドの長期使用によるもの、またはその両方と考えられ、ほとんどの有害事象は軽度であった。重篤な有害事象は5件報告され、心不全、装置内血栓症、肺炎、浮腫、喘鳴を認めたが、致命的なものはなかった。本試験では1例が重度の深部静脈血栓症のために試験を中止しているが、深部静脈血栓症はFDAからも注意勧告がでている合併症であり注意すべきである³¹⁶⁾。本邦以外の前向き試験として、Sakellariらは88例の慢性GVHD患者を対象とした前向き試験においてECPによる2次治療または3次治療の結果、全奏効率は73%と良好な治療成績を報告した³¹⁷⁾。またFlowersらの前向き無作為化比較研究では、3ヶ月後の総皮膚スコアに有意差はなかったが、ECP群ではステロイド投与量を50%以上減少させ、12週目までに総皮膚スコアを25%以上減少させた患者が有意に多かったことが報告されている³¹⁸⁾。部位別の奏効率では、システマティックレビューにおいて、皮膚病変で74%、肺病変で48%であったと報告されている³¹⁹⁾。また別のシステマティックレビューにおいては全体の奏効率は64%、皮膚71%、消化管62%、肝58%であったが、肺での奏効率は15%であったと報告されている²⁷⁷⁾。これらの結果からは慢性GVHDの肺病変に対する治療効果は他の部位と比較すると限定的である可能性も示唆される。後方視的かつ症例数が少ない研究が中心ではあるものの、その他にも慢性GVHDに対するECPの有効性を示す報告は多く、いずれの報告においても、ECPそのものが免疫力低下を引き起こす可能性を示唆する報告はなく、この点は慢性GVHD治療として試みられている他の多くの免疫抑制療法とは異

なる重要な点である³²⁰⁾。

- 5.1.5 チロシンキナーゼ阻害剤(保険適応外)：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%の奏効率が報告されている³²¹⁻³²⁷⁾。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)の奏効率は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³²⁸⁾。
- 5.1.6 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³²⁹⁾、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^{330, 331)}。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³³¹⁾。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、日本で腎がん及び血管肉腫に承認がなされているteceleukinを使用した医師主導治験が行われた³³²⁾。
- 5.1.7 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³³³⁾。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³³⁴⁾。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した医師主導治験が行われた³³⁵⁾。
- 5.1.8 抗CSF-1受容体モノクローナル抗体(未承認)：抗CSF-1受容体モノクローナル抗体であるaxatilimabはCSF-1受容体に高い親和性を持ち、受容体に結合すると活性化が阻害され、単球およびマクロファージの組織移行、増殖、分化および生存を阻止する。2レジメン以上の治療に抵抗性の慢性GVHD患者40例における第I/II相試験が行われた³³⁶⁾。第II相試験は1mg/kg隔週の用量が選択された。主要評価項目である24週後の最大奏効割合は第I/II相試験合わせると67%で、II相試験に限ると82%であった。関節・筋膜、口腔・食道病変に対して6割、肺病変に対して3割程度奏効し、完全奏効した患者もあった。治療効果が得られるまでの期間中央値は4-5週であった。NIH総合重症度やibrutinib, ruxolitinib, belumosudilの使用歴に関わらず同等の奏効割合が得られていた。有害事象として肝障害、CPK上昇、眼周囲の浮腫が用量依存的に見られたが、許容範囲内であった。その後米国・欧州・オーストラリアを含む世界121施設において241名の患者が参加した国際Pivotal無作為化第II相試験が実施された³³⁷⁾。先行治療ラインの中央値は4ラインで、肺GVHDを有する患者が45%含まれた。患者はIbrutinibの治療歴を31%、ruxolitinibの治療歴を74%、belumosudilの治療歴を23%で有し、無作為に0.3mg/kg隔週、1mg/kg隔週、3mg/kg毎月の3つの用量コホートに割り付けられ、主要評価項目である24週時点での全奏効割合はそれぞれ74%、67%、50%であった。修正Lee症状スコアの改善が見られた患者の割合はそれぞれ55%、54%、36%であった。薬剤副作用による治療中止がそれぞれ6%、22%、18%で見られた。0.3mg/kg隔週群でのgrade 3以上の薬剤関連副作用は5%のみであった。

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, 338, 339)}。局所療法・支持療法に関するエビデンス・レベルは文献^{5, 339)}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^{340, 341)}。
- (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CNI外用剤が有用である³⁴⁰⁾。

- (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、二次治療以外で効果が期待されるものにクロファジン³⁴²⁾ (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³³³⁾ (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、CNI外用剤、PUVAがある²⁸⁷⁾。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

眼GVHD³⁴³⁾ およびGVHD以外の眼合併症³⁴⁴⁾の病態、診断、治療に関するExpert Reviewが、CIBMTRとEBMTから共同で公表されている。

- (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CsA点眼液などが有効である³⁴⁵⁻³⁴⁷⁾。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^{287, 348)}。
- (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未満等、軽症以上の症例に適応がある。
- (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²⁸⁷⁾。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搔痒の軽減が期待できる²⁸⁷⁾。

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^{339, 349}。
- (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³⁵⁰。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³⁰²。本邦におけるアジスロマイシンの長期投与は適応外であるため、代わりにクラリスロマイシンが使用されることが多い。
- (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³⁵⁰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^{287, 351}。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リエン阻害剤などの報告例もある^{352, 353}。重症例でかつ原疾患の治療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³⁵⁴。

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³⁵⁵。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³³⁸。

- (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(日本造血・免疫細胞療法学会)を参照されたい(<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、不耐容の場合はアトバコン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。予防投与の推奨については、造血細胞移植ガイドライン、真菌感染症の予防と治療(日本造血・免疫細胞療法学会)を参照されたい(<http://www.jshct.com/>)。
- (f) 欧米のガイドラインでは、VZV抗体陽性の同種移植患者に対する移植後1年間のACVの予防投与が推奨され、さらに慢性GVHD患者や免疫抑制剤投与中の患者は、予防投与の継続を考慮するとされている³⁵⁶。予防投与中止のタイミングとして、免疫抑制剤中止後6カ月後またはCD4陽性リンパ球数が200/ μ L以上とする報告があるものの^{356, 357}、十分なエビデンスは確立されていない。
- (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、急性・慢性GVHD患者においては、定期的なモニタリングとpreemptiveなガンシクロビル投与が推奨される。また2023年8月よりレテルモビルが、CMV感染症の発症抑制を目的としてday 200まで投与可能

となった。

- (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³⁵⁸⁾。

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 垂型の発疹として、acne様のものや、毛孔一致性のものがある¹⁴⁾。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³⁴⁾。
- 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³⁵⁾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³⁶⁾。この重症度は、必ずしも臨床的重症度を予見できない³⁶⁾。

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もあるが、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)³⁶²⁾：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、ステロイド瘡瘡に類似する。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³⁶³⁾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¹⁶⁻¹⁸⁾。
- ③ 肝単独のGVHDはきわめてまれ²⁰⁾。

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³⁶⁴⁾。
 - (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SOS³⁶⁵⁾ :

(a)臨床像・病態：造血幹細胞移植後3週間以内の比較的早期に生じる重篤な合併症の一つで、有痛性の肝腫大、黄疸、体液貯留を伴う体重増加などを臨床的な特徴とする症候群である。発症病態として、放射線照射や化学療法による肝内細静脈や類洞内皮細胞の障害、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ている。発症率は欧米では10～60%³⁶⁶⁾、本邦では10.8%と報告されている³⁶⁷⁾。発症リスク因子として、移植前の肝炎の既往や肝障害の存在、放射線照射の既往、および前処置(busulfan、CY、TBI)などが報告されている³⁶⁷⁻³⁶⁹⁾。

(b)診断：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。以前よりMcDonaldらの基準³⁷⁰⁾やJonesらの基準³⁷¹⁾が用いられていたが、SOSの診断感度を高め早期治療介入を可能にすることを目的に、2016年³⁶⁸⁾と2023年³⁶⁹⁾に欧州造血細胞移植学会(EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation)より成人を対象に診断基準を公表された。小児においても2018年にEBMTより診断基準が発表された³⁷²⁾。

(c)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び、静脈内腔の狭小化、閉塞を来す。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。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、出血傾向等により施行が困難であることが多く、臨床症状で診断される例が多い。

(d)治療：2019年にdefibrotide³⁷³⁾が保険承認されて以降、治療の中心となっている。

- 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、CsA、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。CsA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肝SOS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²⁰⁾。
- ④ 上部消化管のGVHD²¹⁾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³⁶⁷⁾。病理学的grade(表2)と下痢量はよく相関する³⁷⁴⁾。
- 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

PET-CTを用いた画像検査やREG3 α など特異的バイオマーカーなどの開発が試みられているが、費用やvalidationなど課題が残されており、基本的には内視鏡検査での生検による確認が必要³⁷⁵⁾。

- 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TMA^{376, 377)}：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。重症例では致命的となる。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。腸管TMAと腸管GVHDの組織学的所見はオーバーラップすることがあり、病理診断は必ずしも容易ではないが、腸管TMAは血管内皮障害が中心の病態であり、米国のグループは、血管周囲粘膜出血、血管内皮細胞の腫脹や分離、血管内破碎赤血球、血管内フィブリン、血管内微小血栓、腺欠失、粘膜脱落を組織学的な特徴に挙げている³⁷⁷⁾。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 : | 表皮の海綿状態 (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^{378, 379)}。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³⁸⁰⁾。またG-CSF投与により発症の増加がみられる³⁷⁸⁾。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^{378, 381)}。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³⁸²⁾。EBMT handbook 2019で採用されている診断基準を示す。Spitzerの基準では、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³⁷⁹⁾。一方、Maillinoの基準では、より簡便化され、非感染性発熱に加え大基準一つ、もしくは生着24時間前からの下痢となっている³⁸³⁾。臍帯血移植では生着前から同様の症状をきたすことがあり、感染症を否定しつつ早急な総合的な判断が必要である。

大基準

- 1) 非感染性の38.3°C以上の発熱
- 2) 体表面積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
- 4) CRPの急上昇

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) 脳症
- 5) 下痢

治療は、可能であればG-CSFの投与を中止し³⁸⁴⁾、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³⁷⁸⁾、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³⁸⁵⁾。多くは短期間で減量可能であるが、その後急性GVHDを発症したり、治療の遅れは多臓器不全に移行することがあり注意を要する。

2. 血球貪食症候群

血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome: HPS) は、骨髄・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³⁸⁶⁾。移植後のアロ免疫応答と関連すると考えられる³⁸⁷⁻³⁸⁹⁾。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³⁹⁰⁾。同種移植後早期のHPS発症には様々な因子が影響すると考えられる。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³⁹¹⁾。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³⁹²⁾。GVHD症状とオーバーラップすることもあり診断に難渋することもあるが、ruxolitinibの併用なども今後治療として期待されている³⁹³⁾。

資料3. GVHD 予防プロトコール

1. CsA + MTX

| | | |
|------|-------------------------------|----------------|
| MTX: | 15-10mg/m ² (i.v.) | day 1 |
| | 10-7mg/m ² (i.v.) | day 3, 6, (11) |
| CsA: | 3mg/kg (d.i.v) 2分割または持続投与 | day -1 ~ |
| | 5-6mg/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. MTX 単独

| | | |
|------|----------------------------|---|
| MTX: | 15mg/m ² (i.v.) | day 1 |
| | 10mg/m ² (i.v.) | day 3, 6, 11 and weekly, until day 102 |

3. TAC + MTX

| | | |
|------|-------------------------------|--------------------------|
| MTX: | 15-10mg/m ² (i.v.) | day 1 |
| | 10-7mg/m ² (i.v.) | day 3, 6, (11) |
| TAC: | 0.02-0.03mg/kg (cont. i.v.) | day -1 ~ |
| | 0.15mg/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

4. ATG(サイモグロブリン)

CNI + MTX に追加する形で用いられる。

前方視的研究

- PBSCT に対する第II相試験¹⁴²⁾
ATG: 1mg/kg day -2, -1
- HLA 不適合移植に対する第II相試験¹⁴³⁾
ATG: 1.25mg/kg day -4, -3

全国調査研究

- 血縁者間PBSCT¹⁴²⁾
ATG: Median dose 2.0mg/kg (1 ~ 6mg/kg)
- 非血縁者間PBSCT¹⁴⁸⁾
ATG: Median dose 2.0mg/kg (1 ~ 3mg/kg) ※ day -5 ~ -1 の期間に1 ~ 2回に分割
- HLA1 座不適合骨髄移植¹⁴⁹⁾
ATG: Median dose 2.5mg/kg (1 ~ 11mg/kg)

5. PTCy

| | | |
|------|---------------|----------------------|
| PTCy | 50mg/kg (div) | day3,4 (または day3, 5) |
| PTCy | 40mg/kg (div) | day3,4 (または day3, 5) |

資料4. 免疫抑制剤の使用法

1. MTX

1) 用法・用量

- ① 15mg/m² (day 1)、10mg/m² (day 3, 6, 11) が原法。
- ② 10mg/m² (day 1)、7mg/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³⁹⁴⁾。
- ③ 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(胸水、腹水等にMTXが長時間貯留して毒性が増強されることがある)
- ④ 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^{287, 395, 396)}。

- 2) 副作用：口内炎、肝障害、骨髄抑制など。大量MTX使用時に用いられるFolinic acidが造血幹細胞移植でのMTXの副作用軽減に有効とする報告もあるが³⁹⁷⁾、本邦では保険適用外である。

2. CsA

1) 用法

- ① 伝統的には1日2回投与方法が一般的とされるが、持続静注法も用いられる³⁹⁸⁾。1日2回投与方法と持続静注法を後方的に比較した報告では、急性および慢性GVHDの発症率、全生存率に差はみられなかったが³⁹⁹⁾、前向きに検討した報告はない。
- ② 腎障害時にはCsAの減量が必要であり、参考として原法の減量法を示す^{52, 400)}。
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 やむを得ない場合を除き、CsA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。
- ④ ネオオーラル経口投与に切り替える際は、歴史的には2-3倍量が投与されてきたが、アゾール併用下では、1-1.3倍量を勧める報告もある⁴⁰¹⁾。いずれにしても早い時期に血中濃度を測定し、用量を調節することが求められる。

2) 血中濃度

- ① CsA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⁴⁰²⁾。血中濃度と急性GVHDの頻度は相関し⁴⁰³⁾、血中濃度の測定は必須である。CsAは温度依存性に血球移行するため、全血血中濃度を測定する。CsA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 造血細胞移植領域におけるCsAの血中濃度評価は、伝統的にはトラフ濃度(次回投与直前の最低血中濃度)が用いられるが、AUCとの相関はC2(投与終了2時間後の血中濃度)が良いとされ⁸²⁾、他分野ではC2が基準とされることもある。ただし、造血細胞移植ではAUCを基準とした濃度管理を行っても、トラフ基準の管理よりCsAの毒性を軽減することはできなかった⁴⁰⁴⁾。
- ③ 300ng/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CsA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。持続静注法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500ng/mlとすることの安全性が確認されている⁸⁵⁾。
- ④ CRP値がCsAの薬物動態に影響を与えるという報告があり、CRPが高値の際は、同一濃度を維持するために、より多くのCsA投与量を要するとされる⁴⁰⁵⁾。

3) 他剤との相互作用⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸⁾

CsAはチトクローム p-450 酵素系で代謝され、同酵素系、特にcyp3A4に作用する薬剤と併用するときには、血中濃度に影響が出るため注意を要する。

① 血中濃度を上昇させるもの (cyp3A4 阻害剤)

カルシウム拮抗剤、ステロイドパルス、アゾール系抗真菌剤、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(グレープフルーツジュース、ポメロジュースはCsAの血中濃度を上げるが、オレンジジュースは上げない⁴⁰⁹⁾)

② 血中濃度を低下させるもの (cyp3A4 誘導剤)

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⁴⁰⁰⁾。腎障害発生時はCsA投与量の減量が必要である。ときに血栓性微小血管障害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、CsA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CsAの濃度を低下させる必要があるときは、血液吸着を行う。CsA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(典型的にはPosterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))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ます、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CsA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、痙攣はまれである。腎からのMg喪失に関係があり、Mg製剤で補正すると軽快するという報告がある⁴¹⁰⁾。

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。CsAの中止、減量で軽快する。

⑦ 中枢神経系毒性：CsA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、CsA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)しつつ、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⁴¹¹⁻⁴¹³⁾。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 CsA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。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、アレルギーの予想される状況での投与に際しては、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0.06mg/kg/dayを1日2回投与する。非経口の場合は0.02-0.03mg/kg/dayを生理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であり、参考として米国での臨床試験での減量基準を示す⁴¹⁴⁾。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。
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 CsAとの併用は腎障害の発生確率高いため、CsA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。8-20ng/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

CsAと同様の薬剤相互作用がみられ、CsAの項(2.3)を参照とする。特に近年はアゾールおよびレテルモビルと併用されることが多く、薬剤相互作用に注意する^{415, 416)}。また、COVID-19治療薬であるnirmatrelvir/ritonavir(パキロビッド[®])は強力なCYP3A阻害剤であり、これとの併用でTACの血中濃度が著増するという報告が多く出ている。その中にはTAC濃度が100ng/mlを越えるものもあり^{417, 418)}、このような場合にはCYP3A誘導剤であるフェニトインの使用を考慮する⁴¹⁹⁾。

4) 副作用

CsAと同様の副作用を呈し、CsAの項(2.4)参照とする。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：HLA適合移植におけるステロイドを用いたレジメンの優位性は確立されていない。HLA不適合移植、すなわちステロイドハプロについては第VI章を参照とする。
- ② GVHD治療：第VII、VIII章参照のこと。

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GVHDに対しウサギATG(サイモグロブリン)が認可されている。欧米と日本では必要投与量が異なる可能性がある。

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。サイモグロブリンの

添付文書では、移植前処置として2.5mg/kgを4日間、GVHDに対して2.5～3.75mg/kgを5日間投与と記載されているが、人種やHLA適合度、幹細胞ソース、投与時期などによって臨床効果が異なる可能性がある。

- ② **GVHD 予防**：HLA一致度や幹細胞ソースによるGVHDリスク、および原疾患の再発リスクを考慮して投与を検討する必要がある。これまで欧米を中心に、GVHDリスクの高い移植法(非血縁者間移植、HLA不適合移植、末梢血幹細胞移植)を中心に使用されてきた。サイモグロブリンでは2.5-15mg/kgと幅広い投与量が報告されているが^{123, 124, 130, 133, 420)}、国内では海外と比較し低用量での報告が中心となっている^{142-145, 148, 149, 151-154, 421)}。日本人での至適投与量は明らかではないものの、国内の後方視的解析では、総投与量の中央値として、末梢血幹細胞移植では中央値2.0mg/kg、HLA1座不一致非血縁者間骨髄移植では中央値2.5mg/kgであった^{142, 148, 149)}。
- ③ **GVHD 治療**：二次治療として、さまざまな投与量・方法で投与されている^{221, 235, 251)}。ステロイド抵抗性急性GVHDに対する国内の後方視的解析²⁵¹⁾では、サイモグロブリンの投与量の中央値が2.5mg/kgで60%の症例で治療効果を認めたが、投与量と治療効果に相関はみられなかった。また低用量(2mg/kg未満)群で非再発死亡が低く、高用量群で感染症の割合が高かったことより、投与量の増加につれ感染症を中心とした合併症の管理にはより注意を要する。
- 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 1-2mg/kgおよび抗ヒスタミン剤を投与する。また予め、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。
- 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性疾患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. MSC

MSC(間葉系幹細胞または間葉系間質細胞)はT細胞の活性化を抑制し、CD4陽性T細胞から制御性T細胞への分化を促進し、炎症性サイトカインの分泌を抑制するなど、免疫を負に制御する作用を持つ。本邦では成人骨髄由来MSCのテムセル[®]が再生医療等製品として発売されている。適応は移植後の急性GVHDに限られている。

1) 用法・用量

1回あたりMSCとして 2×10^6 個/kgを点滴静注するが、MSCは静注すると肺に集積しやすく、また細胞塞栓、血栓形成、血管内溶血が発現する可能性があるため投与速度は4mL/分を目安に(6mL/分以下で)、経皮的SpO₂を含むバイタルサインをモニタリングしながら点滴静注するよう、使用上の注意が明記されている。1週間に2回、4週間投与する。症状の程度に応じてさらに1週間に1回、4週間投与することができる。

2) 副作用

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、感染症(肺炎、敗血症など)、原疾患の再発、

胃腸出血、肝機能の悪化、重篤な血液障害が記載されている。

7. Alemtuzumab

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げられるが、ウイルス感染などのリスクはATG同様に高い^{168, 169, 422-428)}。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¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾。詳細については、造血細胞移植ガイドライン HLA不一致血縁者間移植(第3版)の「IV.アテムツズマブを用いたハプロ移植」を参照されたい。

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：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0.16mg/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¹⁷¹⁾。2020年12月に同種造血幹細胞移植の前治療として適応が承認され、添付文書上も本用量が記載されている。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0.25mg/kg/dayの2日間(day -4~-3)の臨床試験が行われている。造血細胞移植ガイドライン HLA不一致血縁者間移植(第3版)の「IV.アテムツズマブを用いたハプロ移植」を参照。
- ③ GVHD治療：GVHD治療としての使用は保険適応外であり、臨床試験の報告も少ないがステロイド不応GVHDに有効であるとの報告が散見される^{426, 429, 430)}。
- 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 1mg/kgとクロルフェニラミン10mg/bodyを投与する。またアセトアミノフェン0.4~0.5g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、骨髄形成不全など)
- 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。

8. MMF

MMFは、MTXと異なり骨髄抑制が少なく、CNI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⁴³¹⁾。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。2021年6月よりGVHDの抑制に適応追加となった。

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¹¹⁹⁻¹²¹⁾。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¹¹⁹⁾。一方、Cleveland clinicで実施されたCsA + MMFとCsA + 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¹¹⁰⁾。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^{240, 432)}。

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CsA + MMF群ではCsA + 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)¹¹⁰⁾。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CsA + MMFの第I/II相試験でも、CsA + MTXと同等のGVHD予防効果がみられている¹¹⁹⁾。

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⁴³²⁾。

③ Secondary treatment：少数例での使用経験の結果が報告されている²⁶³⁻²⁶⁶⁾。

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^{263-266, 433-436)}。

9. ECP

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。

1) 用法・用量

それぞれの試験において異なる治療スケジュールで行われており、投与スケジュールを比較した臨床試験は現時点ではないことから、最適なECP治療スケジュールは明らかではない³²⁰⁾。本邦で行われた多施設前向き試験では、第1週は1回/日を連続した3日間、第2-12週は1回/日を連続した2日間、第16・20・24週は1回/日を連続した2日間で実施された³¹⁵⁾。

2) 副作用

他の免疫抑制療法とは異なる機序から、ECPによる明らかな易感染性の悪化はないとされる³²⁰⁾。体外循環を必要とすることから、循環動態、呼吸状態が不安定な場合には相対的な禁忌であること、アフレーシス中にヘパリンまたはACD液が用いられることにより出血傾向を増悪させる可能性があるため、活動性出血または出血のリスクがある場合には注意が必要である³²⁰⁾。FDAからは深部静脈血栓症の注意喚起がなされている⁴⁴⁵⁾。

10. Ibrutinib

Ibrutinibは1日1回経口投与のBTK阻害剤であり、B細胞の活性化に関与するBTKとT細胞の活性化に関与するITKの両方を阻害することで慢性GVHDにおける異常な免疫応答を抑制する。詳細については、上記の慢性GVHDに対する「5.二次治療」を参照のこと。

1) 用法・用量

造血幹細胞移植後の慢性GVHD(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)を適応とし2021年9月に薬事承認が得られた。通常、成人及び12歳以上の小児にはibrutinibとして420mgを1日1回

経口投与する。

2) 併用注意

主にCYP3Aで代謝されるため、CYP3A4阻害剤との併用により、Ibrutinibの血中濃度が上昇し副作用が増強するおそれがある。抗真菌薬などCYP3A4阻害剤と併用を行う場合には用量調節が必要である。具体例としては、ポリコナゾール併用例では、ibrutinib 280mgを1日1回に減量し、ポサコナゾール併用例ではibrutinib 140mgを1日1回経口投与する必要がある。また、イトラコナゾールやクラリスロマイシン、SARS-Cov19治療薬のエンシトレルビルフマル酸は原則併用してはならない。フルコナゾールには減量規定はないが、副作用の発現に応じ減量の考慮も検討が必要となる。

3) 副作用

主な有害事象である下痢、疲労、悪心、感染症に加えて、出血、不整脈などの有害事象に注意が必要である。感染症としては、Revised EORTC/MSG criteria (2019年改訂版)でも、ibrutinib含むBTK阻害剤はアスペルギルス症など糸状菌のリスクとされており注意が必要である。そのほか、結核の再燃や帯状疱疹再活性化などにも注意が必要となる。また、消化管症状や口内炎などGVHDの症状の悪化か薬剤の副作用か判断に迷うことがある。

11. Ruxolitinib

Ruxolitinibは1日2回経口投与のJAK阻害剤であり、急性GVHDに対する国際共同第III相試験(REACH2試験)²⁴⁰⁾と、慢性GVHDに対する国際共同第III相試験(REACH3試験)³⁰⁴⁾のデータに基づき、2023年8月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」の効能・効果に対する薬事承認を取得した。

1) 用法・用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはRuxolitinibとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

2) 併用注意

Ruxolitinibは主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。強力なCYP3A4阻害剤との併用ではRuxolitinibの血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、Ruxolitinibの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。

3) 副作用

REACH2試験での副作用発現頻度は66.4%で、主な副作用は、血小板減少症23.0%、貧血16.4%、血小板数減少14.5%であった。REACH3試験での副作用発現頻度は67.9%で、主な副作用は貧血23.6%、好中球減少症10.9%、ALT増加10.3%であった。

12. PTCy

PTCyは、2024年2月に「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」の効能・効果に対する薬事承認を取得した。現時点ではHLA半合致移植を実施する場合にのみ保険適用である点には注意が必要である。

1) 用法・用量

通常、シクロホスファミドとして、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日

目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。少なくとも40mg/kg、2日間への減量については、標準投与量と比べてGVHDの発症頻度に有意差がないことが、国内の後方視的検討により示されている⁴³⁷⁾。

2) 併用注意

アゾール系抗真菌薬などCYP3A4阻害剤との併用ではシクロホスファミドの血中濃度が上昇するおそれがあるので⁴³⁸⁾、CYP3A4阻害作用のない薬剤への代替を考慮する。

3) 副作用

造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制にシクロホスファミドを投与する場合には、投与量が通常の化学療法と比べて大量であることに加えて、移植前治療の毒性の影響も加わるため、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意が必要である。特にシクロホスファミドに特徴的な副作用として、出血性膀胱炎、心筋障害が報告されている。出血性膀胱炎など泌尿器系障害の発現抑制のため、造血幹細胞移植の前治療として使用する場合と同様に、投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナをCY1日量の40%相当量を1回量とし、1日3回(CY投与時、4時間後、8時間後)30分かけて点滴静注する併用することが推奨される。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量は調節する。心筋障害については現時点で予防法や予測する方法は明らかではなく、心筋障害が疑われる場合には循環器内科、救急科へのコンサルトを含めて緊急の対応を行うことが必要である。

13. Belumosudil

Belumosudilは1日1回経口投与のROCK2阻害剤であり、Th17細胞やTfh細胞への分化を抑制し、制御性T細胞への分化を亢進し、炎症性サイトカイン産生を抑制し、抗炎症性サイトカイン産生を亢進する。さらにヒト線維芽細胞の線維化形成に関与するコラーゲン産生を抑制する作用を有する。

1) 用法・用量

造血幹細胞移植後の慢性GVHD(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)を適応とし2024年3月に薬事承認が得られた。通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。

2) 併用注意

主にCYP3A4で代謝されるため、プロトンポンプ阻害剤又は強いCYP3A4誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を1回200mg1日2回投与に増量することを考慮する。

3) 副作用

主な有害事象である頭痛、悪心、下痢、肝機能酵素上昇、疲労に加えて感染症などの有害事象にも注意が必要である。

14. 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⁴³⁹⁾。初期に行われたInfliximabのステロイドへの上乘せ効果をみた第3相試験では、有意な結果は得られなかった²⁷²⁾。その後、米国の後方視的検討では、4週後の奏効率(CR+PR)は40%であったものの12週後では17%まで低下し、か

つ83%に感染合併症が診られたと報告されている⁴⁴⁰⁾。

2) Etanercept (保険適応外)

米国ではII-III度急性GVHDに対する初期治療として、mPSL2mg/kgと併用した報告では、0.4mg/kg (最高25mgまで)、週2回の皮下投与が行われた。小児のステロイド抵抗性急性GVHDにおける2次治療としてEtanerceptを用いたイタリアの報告では、全奏効率(CR+PR)は68%であった⁴⁴¹⁾。またステロイド抵抗性の腸管急性GVHDの15例に対するEtanerceptのオランダからの報告では、全奏効率は53%であった。

Idiopathic pneumonia syndrome (IPS)は予後不良の移植後肺合併症であり、標準治療が模索されている。いまだ単一施設の後方視的検討の域は出ないが、IPSに対するステロイド+Etanerceptの有用性(全奏効率43-53%)が報告されている^{442, 443)}。一方、プラセボ対象試験では効果がなかったとする報告もある⁴⁴⁴⁾。

15. 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型ヒト/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⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷⁾。Daclizumabは1mg/kg週1-2回の投与が行われている^{448, 449)}。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、奏効率(CR+PR)は50-80%程度と報告されている^{445-447, 449)}。臓器別有効率は皮膚>消化管>肝臓の順である^{445, 446)}。感染症の発症に注意を要する。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⁴⁴⁸⁾。

16. 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375mg/m²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⁴⁵⁰⁾。他にも同様の成績が報告されている^{323, 450-456)}。皮膚、口腔病変、筋症状に対する有用性が報告されている。また、1stラインでの使用における臨床試験も報告され、69例中49人に反応が見られ、慢性GVHD反応率は2年で69%あったと報告されている⁴⁵⁷⁾。しかし、いずれも比較試験ではないため解釈には注意が必要である。

参考文献

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. 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*. Dec 2005;11 (12) :945–56. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004
2. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. 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*. Jan 2006;12 (1) :31–47. doi:10.1016/j.bbmt.2005.10.023
3. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. Mar 2006;12 (3) :252–66. doi:10.1016/j.bbmt.2006.01.008
4. Schultz KR, Miklos DB, Fowler D, et al. 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*. Feb 2006;12 (2) :126–37. doi:10.1016/j.bbmt.2005.11.010
5. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. 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*. Apr 2006;12 (4) :375–96. doi:10.1016/j.bbmt.2006.02.003
6. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiora D, et al. 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*. May 2006;12 (5) :491–505. doi:10.1016/j.bbmt.2006.03.004
7. Martin PJ, Nash RA. Pitfalls in the design of clinical trials for prevention or treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Jan 2006;12 (1 Suppl 2) :31–6. doi:10.1016/j.bbmt.2005.11.001
8. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. Jul 15 2003;102 (2) :756–62. doi:10.1182/blood-2002-08-2628
9. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Mar 2004;10 (3) :178–85. doi:10.1016/j.bbmt.2003.10.006
10. Kanda J, Mitsuyoshi T, Sakurai M, et al. Real-World Outcomes of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japan: Retrospective Analysis of the Transplant Registry Unified Management Program Registry. *Transplant Cell Ther*. Sep 2024;30 (9) :907.e1–907.e16. doi:10.1016/j.jtct.2024.06.023
11. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant*. Apr 2013;48 (4) :587–92. doi:10.1038/bmt.2012.187
12. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. Jul 2012;158 (1) :30–45. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x
13. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, et al. 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. Apr 2015;21 (4) :589–603. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.031
14. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol.* May 1988;124 (5) :688–91.
 15. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. *Arch Dermatol.* Feb 2006;142 (2) :175–82. doi:10.1001/archderm.142.2.175
 16. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology.* Dec 2000;32 (6) :1265–71. doi:10.1053/jhep.2000.20067
 17. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood.* Dec 1 2002;100 (12) :3903–7. doi:10.1182/blood-2002-03-0857
 18. Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K, et al. Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* May 2001;27 (9) :1007–10. doi:10.1038/sj.bmt.1702997
 19. Ma SY, Au WY, Ng IO, et al. Hepatic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: clinicopathologic features and prognostic implication. *Transplantation.* Apr 27 2004;77 (8) :1252–9. doi:10.1097/01.tp.0000120383.30088.a4
 20. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood.* Feb 15 1990;75 (4) :1024–30.
 21. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood.* Aug 1 1990;76 (3) :624–9.
 22. Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol.* Jun 21 2010;16 (23) :2907–12. doi:10.3748/wjg.v16.i23.2907
 23. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol.* Apr 2008;103 (4) :982–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01639.x
 24. Kakugawa Y, Fukuda T, Saito Y. Cautionary note on using rectosigmoid biopsies to diagnose graft-versus-host disease: necessity of ruling out cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol.* Nov 2008;103 (11) :2959–60. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02094_21.x
 25. Schmit M, Bethge W, Beck R, Faul C, Claussen CD, Horger M. CT of gastrointestinal complications associated with hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* Mar 2008;190 (3) :712–9. doi:10.2214/ajr.07.2628
 26. Shimoni A, Rimon U, Hertz M, et al. CT in the clinical and prognostic evaluation of acute graft-vs-host disease of the gastrointestinal tract. *Br J Radiol.* Aug 2012;85 (1016) :e416–23. doi:10.1259/bjr/60038597
 27. Kakugawa Y, Kim SW, Takizawa K, et al. Small intestinal CMV disease detected by capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2008;42 (4) :283–4. doi:10.1038/bmt.2008.154
 28. Inoki K, Kakugawa Y, Takamaru H, et al. Capsule Endoscopy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Can Predict Transplant-Related Mortality. *Digestion.* 2020;101 (2) :198–207. doi:10.1159/000498846
 29. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* Apr 1986;67 (4) :1172–5.
 30. Saliba RM, de Lima M, Giral S, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical

- implications. *Blood*. Apr 1 2007;109 (7) :2751–8. doi:10.1182/blood-2006-07-034348
31. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Sci Transl Med*. Jan 6 2010;2 (13) :13ra2. doi:10.1126/scitranslmed.3000406
 32. Ferrara JL, Harris AC, Greenson JK, et al. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. Dec 15 2011;118 (25) :6702–8. doi:10.1182/blood-2011-08-375006
 33. Levine JE, Logan BR, Wu J, et al. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study. *Blood*. Apr 19 2012;119 (16) :3854–60. doi:10.1182/blood-2012-01-403063
 34. Harris AC, Ferrara JL, Braun TM, et al. Plasma biomarkers of lower gastrointestinal and liver acute GVHD. *Blood*. Mar 22 2012;119 (12) :2960–3. doi:10.1182/blood-2011-10-387357
 35. Hansen JA, Hanash SM, Tabellini L, et al. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2013;19 (9) :1323–30. doi:10.1016/j.bbmt.2013.06.011
 36. Paczesny S. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers. *Blood*. Jan 24 2013;121 (4) :585–94. doi:10.1182/blood-2012-08-355990
 37. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N Engl J Med*. Aug 8 2013;369 (6) :529–39. doi:10.1056/NEJMoal213299
 38. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol*. Jan 2015;2 (1) :e21–9. doi:10.1016/s2352-3026(14)00035-0
 39. Ponce DM, Hilden P, Mumaw C, et al. High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation. *Blood*. Jan 1 2015;125 (1) :199–205. doi:10.1182/blood-2014-06-584789
 40. McDonald GB, Tabellini L, Storer BE, Lawler RL, Martin PJ, Hansen JA. Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment. *Blood*. Jul 2 2015;126 (1) :113–20. doi:10.1182/blood-2015-03-636753
 41. Abu Zaid M, Wu J, Wu C, et al. Plasma biomarkers of risk for death in a multicenter phase 3 trial with uniform transplant characteristics post-allogeneic HCT. *Blood*. Jan 12 2017;129 (2) :162–170. doi:10.1182/blood-2016-08-735324
 42. Robin M, Porcher R, Michonneau D, et al. Prospective external validation of biomarkers to predict acute graft-versus-host disease severity. *Blood Adv*. Aug 23 2022;6 (16) :4763–4772. doi:10.1182/bloodadvances.2022007477
 43. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. Oct 1974;18 (4) :295–304. doi:10.1097/00007890-197410000-00001
 44. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*. Mar 26 2009;113 (13) :2888–94. doi:10.1182/blood-2008-07-168401
 45. Harris AC, Young R, Devine S, et al. 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*. Jan 2016;22 (1) :4–10. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.001
 46. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2008;41 (2) :215–21. doi:10.1038/sj.bmt.1705885

47. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. 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*. Mar 2015;21 (3) :389-401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
48. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*. Feb 2014;49 (2) :228-35. doi:10.1038/bmt.2013.151
49. Tamaki M, Akahoshi Y, Inamoto Y, et al. Associations between acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood Advances*. 2024;8 (16) :4250-4261. doi:10.1182/bloodadvances.2024013442
50. Inamoto Y, White J, Ito R, et al. Comparison of characteristics and outcomes of late acute and NIH chronic GVHD between Japanese and white patients. *Blood Adv*. Sep 24 2019;3 (18) :2764-2777. doi:10.1182/bloodadvances.2019000386
51. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. Feb 18 1982;306 (7) :392-7. doi:10.1056/nejm198202183060703
52. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. Mar 20 1986;314 (12) :729-35. doi:10.1056/nejm198603203141201
53. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. 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*. May 1 1989;73 (6) :1729-34.
54. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. 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*. Jul 1986;68 (1) :119-25.
55. Forman SJ, Blume KG, Krance RA, et al. A prospective randomized study of acute graft-v-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transplant Proc*. Feb 1987;19 (1 Pt 3) :2605-7.
56. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med*. Mar 30 1989;320 (13) :828-34. doi:10.1056/nejm198903303201303
57. Storb R, Pepe M, Anasetti C, et al. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants? *Blood*. Sep 1 1990;76 (5) :1037-45.
58. Storb R, Leisenring W, Deeg HJ, et al. 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*. May 1 1994;83 (9) :2749-50.
59. Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood*. May 15 1997;89 (10) :3880-7.
60. Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, et al. 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*. Mar 1 2000;95 (5) :1572-9.
61. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, et al. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood*. Jun 1985;65 (6) :1325-34.
62. Storb R, Deeg HJ, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. Sep 1985;66 (3) :698-702.

63. Irle C, Deeg HJ, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for leukemia following fractionated total body irradiation. A comparative trial of methotrexate and cyclosporine. *Leuk Res.* 1985;9(10):1255-61. doi:10.1016/0145-2126(85)90153-5
64. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, et al. 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.* Feb 1988;71(2):293-8.
65. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* Oct 21 1993;329(17):1225-30. doi:10.1056/nejm199310213291703
66. Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM. 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.* Mar 1997;19(6):577-600. doi:10.1038/sj.bmt.1700710
67. Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:23-8. doi:10.1182/asheducation-2007.1.23
68. Peters C, Minkov M, Gadner H, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2000;26(4):405-11. doi:10.1038/sj.bmt.1702524
69. Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Niethammer D. 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.* Apr 1998;21 Suppl 2:S57-60.
70. Neudorf S, Sanders J, Kobrinsky N, et al. 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.* May 15 2004;103(10):3655-61. doi:10.1182/blood-2003-08-2705
71. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* Apr 1997;19(8):759-64. doi:10.1038/sj.bmt.1700745
72. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. 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 Transplant.* Nov 2012;47(11):1459-64. doi:10.1038/bmt.2012.45
73. Teuffel O, Schrauder A, Sykora KW, et al. 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.* Jul 2005;36(2):145-50. doi:10.1038/sj.bmt.1705010
74. Martin P, Bleyzac N, Souillet G, et al. 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.* Nov 2003;32(9):881-7. doi:10.1038/sj.bmt.1704239
75. Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, et al. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol.* Nov 2006;81(11):838-44. doi:10.1002/ajh.20710
76. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jan 2010;16(1):28-34. doi:10.1016/j.bbmt.2009.08.010

77. Ram R, Storer B, Mielcarek M, et al. Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* Mar 2012;18 (3) :414–22. doi:10.1016/j.bbmt.2011.08.016
78. Bacigalupo A, Van Lint MT, Occhini D, et al. Increased risk of leukemia relapse with high-dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood.* Apr 1 1991;77 (7) :1423–8.
79. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* Apr 2007;137 (2) :87–98. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06533.x
80. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood.* Jun 15 2003;101 (12) :4711–3. doi:10.1182/blood-2002-12-3917
81. Nawa Y, Hara M, Tanimoto K, Nakase K, Kozuka T, Maeda Y. 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.* Feb 2006;83 (2) :159–63. doi:10.1532/ijh97.05006
82. Furukawa T, Kurasaki-Ida T, Masuko M, et al. 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.* Jul 2010;92 (1) :144–51. doi:10.1007/s12185-010-0610-0
83. Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M, et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplant.* Mar 2004;33 (5) :549–52. doi:10.1038/sj.bmt.1704374
84. Oshima K, Kanda Y, Nakasone H, et al. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. *Am J Hematol.* Mar 2008;83 (3) :226–32. doi:10.1002/ajh.21087
85. Machishima T, Kako S, Wada H, et al. 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.* Sep–Oct 2013;27 (5) :749–56. doi:10.1111/ctr.12213
86. Storb R, Leisenring W, Anasetti C, et al. Methotrexate and cyclosporine for graft-vs.-host disease prevention: what length of therapy with cyclosporine? *Biol Blood Marrow Transplant.* Oct 1997;3 (4) :194–201.
87. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. 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. *Br J Haematol.* Aug 1989;72 (4) :567–72. doi:10.1111/j.1365-2141.1989.tb04325.x
88. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood.* Dec 15 2001;98 (13) :3868–70. doi:10.1182/blood.v98.13.3868
89. Mengarelli A, Iori AP, Romano A, et al. One-year cyclosporine prophylaxis reduces the risk of developing extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica.* Mar 2003;88 (3) :315–23.
90. Kumar S, Chen MG, Gastineau DA, et al. Prophylaxis of graft-versus-host disease with cyclosporine-prednisone is associated with increased risk of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* Jun 2001;27 (11) :1133–40. doi:10.1038/sj.bmt.1703053
91. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood.* Sep 15 2001;98 (6) :1695–700. doi:10.1182/blood.v98.6.1695

92. Przepiorka D, Khouri I, Ippoliti C, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after HLA-mismatched marrow or blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Oct 1999;24 (7) :763-8. doi:10.1038/sj.bmt.1701983
93. Kumar S, Wolf RC, Chen MG, et al. 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.* Aug 2002;30 (3) :161-5. doi:10.1038/sj.bmt.1703616
94. Atkinson K, Downs K. 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.* Dec 1995;16 (6) :755-8.
95. Bensinger W. 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.* Oct 2006;38 (8) :539-46. doi:10.1038/sj.bmt.1705488
96. Fay JW, Wingard JR, Antin JH, et al. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* Apr 15 1996;87 (8) :3514-9.
97. Nash RA, Etzioni R, Storb R, et al. 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.* Jun 15 1995;85 (12) :3746-53.
98. Uberti JP, Silver SM, Adams PT, Jacobson P, Scalzo A, Ratanatharathorn V. 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.* Jun 1997;19 (12) :1233-8. doi:10.1038/sj.bmt.1700813
99. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus. *Transplantation.* Dec 27 1996;62 (12) :1806-10. doi:10.1097/00007890-199612270-00022
100. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. 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.* Oct 1 1998;92 (7) :2303-14.
101. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2001;28 (2) :181-5. doi:10.1038/sj.bmt.1703097
102. Nash RA, Piñeiro LA, Storb R, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood.* Nov 1 1996;88 (9) :3634-41.
103. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. 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.* Sep 15 2000;96 (6) :2062-8.
104. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* Dec 1 1996;88 (11) :4383-9.
105. Devine SM, Geller RB, Lin LB, et al. 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.* Apr 1997;3 (1) :25-33.
106. Sakai R, Taguri M, Oshima K, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine combined with methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis, stratified by stem cell source: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol.* Mar 2016;103 (3) :322-33. doi:10.1007/s12185-016-1939-9
107. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2016;51 (1) :103-9. doi:10.1038/bmt.2015.222
108. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1998;4 (3) :157-63. doi:10.1053/bbmt.1998.v4.pm9923414
109. Watanabe N, Matsumoto K, Muramatsu H, et al. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2010;45 (7) :1161-6. doi:10.1038/bmt.2009.327
110. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. 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.* Oct 2004;34 (7) :621-5. doi:10.1038/sj.bmt.1704647
111. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jul 2010;16 (7) :937-47. doi:10.1016/j.bbmt.2010.01.010
112. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 25 2014;2014 (7) :Cd010280. doi:10.1002/14651858.CD010280.pub2
113. Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* Mar 2014;38 (3) :352-60. doi:10.1016/j.leukres.2013.12.012
114. Iida M, Fukuda T, Uchida N, et al. 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.* Sep 2014;28 (9) :980-9. doi:10.1111/ctr.12405
115. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* Apr 2011;93 (4) :523-531. doi:10.1007/s12185-011-0817-8
116. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, et al. 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.* Apr 2017;105 (4) :485-496. doi:10.1007/s12185-016-2154-4
117. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. 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.* Jan 2016;22 (1) :134-40. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.008
118. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* Feb 2014;49 (2) :168-73. doi:10.1038/bmt.2013.107
119. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. 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.* Jul 2005;11 (7) :495–505. doi:10.1016/j.bbmt.2005.03.006
120. Haentzschel I, Freiberg-Richter J, Platzbecker U, et al. Targeting mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2008;42 (2) :113–20. doi:10.1038/bmt.2008.85
121. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* Dec 15 2005;106 (13) :4381–8. doi:10.1182/blood-2005-06-2217
122. Pérez-Simón JA, Martino R, Caballero D, et al. 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.* Jun 2008;14 (6) :664–71. doi:10.1016/j.bbmt.2008.03.007
123. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* Nov 15 2001;98 (10) :2942–7. doi:10.1182/blood.v98.10.2942
124. Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, et al. 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.* May 2006;12 (5) :560–5. doi:10.1016/j.bbmt.2005.12.034
125. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. 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. *Lancet Oncol.* Sep 2009;10 (9) :855–64. doi:10.1016/s1470-2045 (09) 70225-6
126. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. 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.* Jun 9 2011;117 (23) :6375–82. doi:10.1182/blood-2011-01-329821
127. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* Jun 2017;4 (6) :e293–e301. doi:10.1016/s2352-3026 (17) 30081-9
128. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* Jan 7 2016;374 (1) :43–53. doi:10.1056/NEJMoa1506002
129. Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol.* Feb 2019;6 (2) :e89–e99. doi:10.1016/s2352-3026 (18) 30214-x
130. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. 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. *Lancet Oncol.* Feb 2016;17 (2) :164–173. doi:10.1016/s1470-2045 (15) 00462-3
131. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* Feb 2020;7 (2) :e100–e111. doi:10.1016/

- s2352-3026 (19) 30220-0
132. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* Dec 20 2017;35 (36) :4003-4011. doi:10.1200/jco.2017.75.8177
 133. Chang YJ, Wu DP, Lai YR, et al. Antithymocyte Globulin for Matched Sibling Donor Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Study. *J Clin Oncol.* Oct 10 2020;38 (29) :3367-3376. doi:10.1200/jco.20.00150
 134. Wu BY, Guo KY, Song CY, et al. [Decrease of chronic graft-versus-host disease by adding anti-human thymocyte globulin to the conditioning regimen]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* Feb 2004;25 (2) :91-4.
 135. Bacigalupo A, Lamparelli T, Milone G, et al. 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.* Feb 2010;45 (2) :385-91. doi:10.1038/bmt.2009.151
 136. Bacigalupo A, Oneto R, Lamparelli T, et al. Pre-emptive therapy of acute graft-versus-host disease: a pilot study with antithymocyte globulin (ATG). *Bone Marrow Transplant.* Dec 2001;28 (12) :1093-6. doi:10.1038/sj.bmt.1703306
 137. Kumar A, Reljic T, Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2019;54 (7) :1094-1106. doi:10.1038/s41409-018-0393-0
 138. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* Feb 2020;7 (2) :e157-e167. doi:10.1016/s2352-3026 (19) 30256-x
 139. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* Feb 2024;11 (2) :e147-e159. doi:10.1016/s2352-3026 (23) 00342-3
 140. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood.* Jun 23 2011;117 (25) :6963-70. doi:10.1182/blood-2011-01-332007
 141. Baron F, Labopin M, Blaise D, et al. 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.* Mar 2014;49 (3) :389-96. doi:10.1038/bmt.2013.204
 142. Miyao K, Kuwatsuka Y, Murata M, et al. Antithymocyte Globulin Potentially Could Overcome an Adverse Effect of Acute Graft-versus-Host Disease in Matched-Related Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* Mar 2022;28 (3) :153.e1-153.e11. doi:10.1016/j.jtct.2021.12.009
 143. Kanda J, Ando T, Kimura SI, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation From a Related Donor with Human Leukocyte Antigen 1-Antigen Mismatch in the Graft-Versus-Host Direction Using Low-dose Anti-thymocyte Globulin. *Cell Transplant.* Jan-Dec 2020;29:963689720976567. doi:10.1177/0963689720976567

144. Shiratori S, Sugita J, Ota S, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2021;56(1):129-136. doi:10.1038/s41409-020-0985-3
145. Shiratori S, Kurata M, Sugita J, et al. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Using Low-Dose Antithymocyte Globulin in Peripheral Blood Stem Cell Transplantation—A Matched-Pair Analysis. *Transplant Cell Ther.* Dec 2021;27(12):995.e1-995.e6. doi:10.1016/j.jtct.2021.08.029
146. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, et al. 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.* Dec 2016;101(12):1592-1602. doi:10.3324/haematol.2016.149427
147. Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, et al. Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors. *Blood Adv.* Jan 22 2019;3(2):105-115. doi:10.1182/bloodadvances.2018025643
148. Shiratori S, Sugita J, Fuji S, et al. Low-dose antithymocyte globulin inhibits chronic graft-versus-host disease in peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2021;56(9):2231-2240. doi:10.1038/s41409-021-01314-w
149. Kawamura K, Kanda J, Fuji S, et al. 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.* Oct 2017;52(10):1390-1398. doi:10.1038/bmt.2017.153
150. Zuckermann J, Castro BM, Cunha TA, Paz A, Moreira LB. Systematic review and meta-analysis of anti-thymocyte globulin dosage as a component of graft-versus-host disease prophylaxis. *PLoS One.* 2023;18(4):e0284476. doi:10.1371/journal.pone.0284476
151. Kuriyama K, Fuji S, Inamoto Y, et al. Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* Apr 2016;103(4):453-60. doi:10.1007/s12185-016-1947-9
152. Imataki O, Matsumoto K, Uemura M. Low-dose anti-thymocyte globulin reduce severe acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* Apr 2017;143(4):709-715. doi:10.1007/s00432-016-2329-7
153. Shichijo T, Fuji S, Tajima K, et al. Beneficial impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: focusing on difference between stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* May 2018;53(5):634-639. doi:10.1038/s41409-017-0045-9
154. Takeuchi Y, Miyao K, Negishi S, et al. Clinical Benefit of Low-Dose Antithymocyte Globulin-Thymoglobulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients Receiving Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from HLA-Identical Donors. *Transplant Cell Ther.* May 2023;29(5):325.e1-325.e10. doi:10.1016/j.jtct.2023.01.026
155. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jun 2008;14(6):641-50. doi:10.1016/j.bbmt.2008.03.005
156. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* Jan 2016;13(1):10-24. doi:10.1038/nrclinonc.2015.128
157. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med.* Jun 22 2023;388(25):2338-2348. doi:10.1056/NEJMoa2215943
158. Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. *Blood Adv.* Jun

- 14 2022;6 (11) :3378–3385. doi:10.1182/bloodadvances.2021005847
159. Sugita J, Kuroha T, Ishikawa J, et al. Posttransplant cyclophosphamide in unrelated and related peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched and 1 allele mismatched donor. *Bone Marrow Transplant*. Mar 2024;59 (3) :344–349. doi:10.1038/s41409-023-02162-6
160. Nakamae H, Nakane T, Okamura H, et al. A phase II study of post-transplant cyclophosphamide combined with tacrolimus for GVHD prophylaxis after HLA-matched related/unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. Jan 2022;115 (1) :77–86. doi:10.1007/s12185-021-03228-1
161. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol*. Oct 1990;29 (2) :79–91. doi:10.1016/0198-8859(90)90071-v
162. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. May 1997;15 (5) :1767–77. doi:10.1200/jco.1997.15.5.1767
163. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991–2000). *Blood*. Aug 15 2003;102 (4) :1541–7. doi:10.1182/blood-2003-02-0430
164. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. Mar 8 2012;119 (10) :2409–16. doi:10.1182/blood-2011-08-372573
165. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. Feb 2013;27 (2) :286–94. doi:10.1038/leu.2012.203
166. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. Mar 24 1988;332 (6162) :323–7. doi:10.1038/332323a0
167. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood*. Jul 1 2003;102 (1) :404–6. doi:10.1182/blood-2002-09-2687
168. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. Oct 1 2000;96 (7) :2419–25.
169. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood*. Jun 15 2002;99 (12) :4357–63. doi:10.1182/blood.v99.12.4357
170. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. May 27 2005;79 (10) :1351–7. doi:10.1097/01.tp.0000158718.49286.14
171. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. 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*. Apr 2013;88 (4) :294–300. doi:10.1002/ajh.23392
172. Kako S, Gomyo A, Akahoshi Y, et al. Haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab: Comparison with haploidentical transplantation using low-dose thymoglobulin. *Eur J Haematol*. Mar 2019;102 (3) :256–264. doi:10.1111/ejh.13204
173. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-

- Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2015;21 (9):1646–52. doi:10.1016/j.bbmt.2015.06.008
174. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. Mar 2019;54 (3):432–441. doi:10.1038/s41409-018-0279-1
175. Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Mar 2021;56 (3):596–604. doi:10.1038/s41409-020-01065-0
176. Tanaka T, Nakamae H, Ito A, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. Nov 2021;27 (11):928.e1–928.e7. doi:10.1016/j.jtct.2021.07.010
177. Atsuta Y, Sugita J, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Dec 2022;57 (12):1781–1787. doi:10.1038/s41409-022-01822-3
178. Sugita J, Atsuta Y, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Nov 2022;57 (11):1681–1688. doi:10.1038/s41409-022-01770-y
179. Konuma T, Shimomura Y, Ishiyama K, et al. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus single cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome: A retrospective study from the Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy (JSTCT). *Am J Hematol*. Dec 2022;97 (12):E447–e450. doi:10.1002/ajh.26722
180. Ogawa H, Soma T, Hosen N, et al. Combination of tacrolimus, methotrexate, and methylprednisolone prevents acute but not chronic graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation*. Jul 27 2002;74 (2):236–43. doi:10.1097/00007890-200207270-00015
181. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched(haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Exp Hematol*. Jan 2008;36 (1):1–8. doi:10.1016/j.exphem.2007.08.013
182. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. Oct 2006;12 (10):1073–84. doi:10.1016/j.bbmt.2006.06.007
183. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, et al. Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. Aug 2015;21 (8):1495–505. doi:10.1016/j.bbmt.2015.04.012
184. Teramoto M, Takahashi T, Matsumoto K, et al. Individualized rabbit anti-thymocyte globulin dosing in adult haploidentical hematopoietic cell transplantation with high-risk hematologic malignancy: Exposure-response analysis and population pharmacokinetics simulations. *Am J Hematol*. Mar 2024;99 (3):387–395. doi:10.1002/ajh.27195
185. Inoue T, Koyama M, Kaida K, et al. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT. *JCI Insight*. Nov 22 2021;6 (22) doi:10.1172/jci.insight.153551
186. Kaida K, Ikegame K, Inoue T, et al. Peritransplantation Glucocorticoid Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Promising Strategy for AML Patients With High Leukemic Burden: Comparison

- With Transplantations Using Other Donor Types. *Transplant Cell Ther.* Apr 2023;29 (4) :273.e1–273.e9. doi:10.1016/j.jtct.2023.01.005
187. Ikegame K, Kaida K, Fukunaga K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a 2-HLA-haplotype-mismatched family donor for posttransplant relapse: a prospective phase I/II study. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2021;56 (1) :70–83. doi:10.1038/s41409-020-0980-8
188. Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, et al. Spousal hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* May 2017;105 (5) :646–657. doi:10.1007/s12185-016-2168-y
189. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. 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.* Sep 1 2002;100 (5) :1611–8. doi:10.1182/blood-2002-01-0294
190. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med.* Nov 25 2004;351 (22) :2265–75. doi:10.1056/NEJMoa041276
191. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet.* Jun 9 2007;369 (9577) :1947–54. doi:10.1016/s0140-6736 (07) 60915-5
192. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood.* Jan 15 2004;103 (2) :489–91. doi:10.1182/blood-2003-07-2420
193. Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, et al. 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.* Feb 1 2007;109 (3) :1322–30. doi:10.1182/blood-2006-04-020172
194. Kato K, Yoshimi A, Ito E, et al. 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.* Dec 2011;17 (12) :1814–21. doi:10.1016/j.bbmt.2011.05.013
195. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation.* Jul 15 2005;80 (1) :34–40. doi:10.1097/01.tp.0000163289.20406.86
196. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2007;39 (1) :31–9. doi:10.1038/sj.bmt.1705539
197. Uchida N, Wake A, Nakano N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* Aug 15 2011;92 (3) :366–71. doi:10.1097/TP.0b013e318223d7ac
198. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, et al. 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. *Br J Haematol.* Feb 2003;120 (3) :516–22. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04115.x
199. Terakura S, Wake A, Inamoto Y, et al. 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.* Mar 2017;52 (3) :423–430. doi:10.1038/bmt.2016.255
200. Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2017;52 (9) :1261–1267. doi:10.1038/bmt.2017.116

201. Bejanyan N, Rogosheske J, DeFor T, et al. Higher Dose of Mycophenolate Mofetil Reduces Acute Graft-versus-Host Disease in Reduced-Intensity Conditioning Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. May 2015;21 (5) :926-33. doi:10.1016/j.bbmt.2015.01.023
202. Ponce J, Beltrán B, Ponce M, et al. 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*. Jun 2009;21 (6) :620-9. doi:10.1097/MEG.0b013e328310abe9
203. Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood*. Jan 2 2014;123 (1) :126-32. doi:10.1182/blood-2013-05-502385
204. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol*. May 2015;2 (5) :e194-203. doi:10.1016/s2352-3026 (15) 00045-9
205. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. Jun 2021;113 (6) :840-850. doi:10.1007/s12185-021-03097-8
206. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. 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*. Sep 1 2000;96 (5) :1690-7.
207. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. Oct 15 2006;108 (8) :2509-19. doi:10.1182/blood-2006-03-010777
208. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood*. Aug 1 2002;100 (3) :799-803. doi:10.1182/blood.v100.3.799
209. Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, et al. Aplastic anemia. *Int J Hematol*. Dec 2005;82 (5) :408-11. doi:10.1532/ijh97.05138
210. Srinivasan R, Takahashi Y, McCoy JP, et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. May 2006;133 (3) :305-14. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06019.x
211. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood*. Aug 1 1994;84 (3) :941-9.
212. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. May 15 2007;109 (10) :4582-5. doi:10.1182/blood-2006-10-052308
213. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, et al. 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*. Aug 2012;97 (8) :1142-8. doi:10.3324/haematol.2011.054841
214. Samarasinghe S, Clesham K, Iacobelli S, et al. Impact of T-cell depletion strategies on outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for idiopathic aplastic anemia: A study on behalf of the European blood and marrow transplant severe aplastic anemia working party. *American Journal of Hematology*. 2019;94 (1) :80-86. doi:https://doi.org/10.1002/ajh.25314
215. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host

- disease: initial treatment. *Blood*. Oct 15 1990;76(8):1464–72.
216. Aschan J. Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. Oct 1994;14(4):601–7.
217. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol*. 1981;11(1):1–8. doi:10.1002/ajh.2830110102
218. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Aug 2012;18(8):1150–63. doi:10.1016/j.bbmt.2012.04.005
219. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. 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*. Oct 1 1998;92(7):2288–93.
220. Ruutu T, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. 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*. Sep 1998;22(6):614–5. doi:10.1038/sj.bmt.1701377
221. Hsu B, May R, Carrum G, Krance R, Przepiorka D. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant*. Nov 2001;28(10):945–50. doi:10.1038/sj.bmt.1703269
222. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. May 15 2007;109(10):4119–26. doi:10.1182/blood-2006-12-041889
223. Ito T, Watanabe K, Nasu I, et al. [Analysis of blood concentrations following oral administration of beclomethasone dipropionate for gut GVHD]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Feb 2010;37(2):267–70.
224. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. Nov 25 2010;363(22):2091–101. doi:10.1056/NEJMoa1004383
225. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. Jul 1998;115(1):28–35. doi:10.1016/s0016-5085(98)70361-0
226. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. May 15 2007;109(10):4557–63. doi:10.1182/blood-2006-05-021139
227. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant*. Dec 1999;24(11):1185–9. doi:10.1038/sj.bmt.1702055
228. Miura Y, Narimatsu H, Kami M, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an initial treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease after reduced-intensity cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Oct 2006;38(8):577–9. doi:10.1038/sj.bmt.1705489
229. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Apr 2009;15(4):395–405. doi:10.1016/j.bbmt.2008.12.487
230. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. 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*. Jul 16 2009;114(3):511–7. doi:10.1182/blood-2009-03-212290
231. Alousi AM, Bolaños-Meade J, Lee SJ. Graft-versus-host disease: state of the science. *Biol Blood*

- Marrow Transplant. Jan 2013;19 (1 Suppl) :S102-8. doi:10.1016/j.bbmt.2012.10.028
232. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation*. Sep 1993;56 (3) :577-80. doi:10.1097/00007890-199309000-00016
233. Murata M, Nakasone H, Kanda J, et al. 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*. Aug 2013;19 (8) :1183-9. doi:10.1016/j.bbmt.2013.05.003
234. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*. Apr 15 1991;77 (8) :1821-8.
235. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, et al. 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*. May 15 2006;107 (10) :4177-81. doi:10.1182/blood-2005-12-4851
236. Cragg L, Blazar BR, Defor T, et al. 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*. 2000;6 (4a) :441-7. doi:10.1016/s1083-8791 (00) 70036-x
237. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8 (7) :387-94. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm12171485
238. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. Nov 2018;53 (11) :1401-1415. doi:10.1038/s41409-018-0204-7
239. NCCN Guidelines v3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf
240. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. May 7 2020;382 (19) :1800-1810. doi:10.1056/NEJMoa1917635
241. Graft-Versus-Host Disease, Hematopoietic Cell Transplantation (HCT), NCCN Guidelines Version 1. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3>
242. Koehler MT, Howrie D, Mirro J, et al. FK506 (tacrolimus) in the treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Jun 1995;15 (6) :895-9.
243. Furlong T, Storb R, Anasetti C, et al. 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*. Nov 2000;26 (9) :985-91. doi:10.1038/sj.bmt.1702639
244. Deeg HJ, Loughran TP, Jr., Storb R, et al. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation*. Aug 1985;40 (2) :162-6. doi:10.1097/00007890-198508000-00011
245. Dugan MJ, DeFor TE, Steinbuch M, Filipovich AH, Weisdorf DJ. ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol*. Jul-Aug 1997;75 (1-2) :41-6. doi:10.1007/s002770050310
246. Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. May 2001;27 (10) :1059-64. doi:10.1038/sj.bmt.1703032
247. Arai S, Margolis J, Zahurak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8

- (3):155–60. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939605
248. Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* Oct 2004;10(10):655–68. doi:10.1016/j.bbmt.2004.07.007
249. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(1):40–6. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm11858189
250. Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringdén O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant.* Jun 2001;15(3):147–53. doi:10.1034/j.1399-0012.2001.150301.x
251. Murata M, Ikegame K, Morishita Y, et al. Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GvHD: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* Feb 2017;52(2):252–257. doi:10.1038/bmt.2016.247
252. Muroi K, Miyamura K, Okada M, et al. 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.* Feb 2016;103(2):243–50. doi:10.1007/s12185-015-1915-9
253. Murata M, Terakura S, Wake A, et al. Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. *Bone Marrow Transplant.* Oct 2021;56(10):2355–2366. doi:10.1038/s41409-021-01304-y
254. Munneke JM, Spruit MJ, Cornelissen AS, van Hoeven V, Voermans C, Hazenberg MD. The Potential of Mesenchymal Stromal Cells as Treatment for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Critical Review of the Literature. *Transplantation.* Nov 2016;100(11):2309–2314. doi:10.1097/tp.0000000000001029
255. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* Apr 2019;109(4):491–498. doi:10.1007/s12185-019-02601-5
256. Krejci M, Doubek M, Buchler T, Brychtova Y, Vorlicek J, Mayer J. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* Oct 2005;84(10):681–5. doi:10.1007/s00277-005-1070-0
257. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol.* Jul 2004;73(1):56–61. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00247.x
258. Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. 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.* Sep 2002;30(5):287–95. doi:10.1038/sj.bmt.1703633
259. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* Jan 2006;83(1):80–5. doi:10.1532/ijh97.05111
260. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant.* May 2010;45(5):919–24. doi:10.1038/bmt.2009.252
261. Onishi C, Ohashi K, Sawada T, et al. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* Apr 2010;91(3):464–70. doi:10.1007/s12185-010-0516-x

262. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*. Jun 12 2014;123 (24) :3832–42. doi:10.1182/blood-2013-12-543736
263. Carniti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic Inhibition of JAK1/JAK2 Signaling Reduces Experimental Murine Acute GVHD While Preserving GVT Effects. *Clin Cancer Res*. Aug 15 2015;21 (16) :3740–9. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-14-2758
264. Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS One*. 2014;9 (10) :e109799. doi:10.1371/journal.pone.0109799
265. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. Oct 2015;29 (10) :2062–8. doi:10.1038/leu.2015.212
266. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1) : a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. May 14 2020;135 (20) :1739–1749. doi:10.1182/blood.2020004823
267. Teshima T, Onishi Y, Kato K, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory acute graft-vs-host disease: Japanese subgroup analysis of the randomized REACH2 trial. *Int J Hematol*. Jul 2024;120 (1) :106–116. doi:10.1007/s12185-024-03772-6
268. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. 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*. Oct 15 2003;102 (8) :2768–76. doi:10.1182/blood-2003-01-0267
269. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. Aug 1 2004;104 (3) :649–54. doi:10.1182/blood-2003-12-4241
270. Pidala J, Kim J, Field T, et al. Infliximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2009;15 (9) :1116–21. doi:10.1016/j.bbmt.2009.05.019
271. Sleight BS, Chan KW, Braun TM, Serrano A, Gilman AL. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant*. Sep 2007;40 (5) :473–80. doi:10.1038/sj.bmt.1705761
272. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Dec 2009;15 (12) :1555–62. doi:10.1016/j.bbmt.2009.08.003
273. Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, et al. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2005;11 (9) :680–7. doi:10.1016/j.bbmt.2005.05.009
274. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. Feb 15 2008;111 (4) :2470–5. doi:10.1182/blood-2007-09-112987
275. van Groningen LF, Liefferink AM, de Haan AF, et al. Combination Therapy with Inolimomab and Etanercept for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Jan 2016;22 (1) :179–82. doi:10.1016/j.bbmt.2015.08.039
276. Kitko CL, Levine JE. Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD. *Transfus Apher Sci*. Apr 2015;52 (2) :151–6. doi:10.1016/j.transci.2015.02.001
277. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. Nov 2014;20 (11) :1677–86. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.017
278. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biol Blood Marrow Transplant*. Jan 2016;22 (1) :11–6. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.001

279. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. Oct 20 2016;128 (16) :2083–2088. doi:10.1182/blood-2016-05-717652
280. Malard F, Loschi M, Huynh A, et al. Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. Aug 2023;62:102111. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102111
281. Holtan SG, Hoeschen A, Cao Q, et al. Phase II, Open-Label Clinical Trial of Urinary-Derived Human Chorionic Gonadotropin/Epidermal Growth Factor for Life-Threatening Acute Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. Aug 2023;29 (8) :509.e1–509.e8. doi:10.1016/j.jtct.2023.05.021
282. Zeiser R, Socié G, Schroeder MA, et al. Efficacy and safety of itacitinib versus placebo in combination with corticosteroids for initial treatment of acute graft-versus-host disease (GRAVITAS-301) : a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. Jan 2022;9 (1) :e14–e25. doi:10.1016/s2352-3026 (21) 00367-7
283. Etra A, Capellini A, Alousi A, et al. Effective treatment of low-risk acute GVHD with itacitinib monotherapy. *Blood*. Feb 2 2023;141 (5) :481–489. doi:10.1182/blood.2022017442
284. Fløisand Y, Schroeder MA, Chevallier P, et al. A phase 2a randomized clinical trial of intravenous vedolizumab for the treatment of steroid-refractory intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. Oct 2021;56 (10) :2477–2488. doi:10.1038/s41409-021-01356-0
285. Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood*. Jan 1 2000;95 (1) :83–9.
286. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD) : first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. Dec 2010;16 (12) :1611–28. doi:10.1016/j.bbmt.2010.06.015
287. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. Jul 2012;158 (1) :62–78. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09131.x
288. Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood*. Aug 1 2003;102 (3) :802–9. doi:10.1182/blood-2002-10-3141
289. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. Jul 15 2002;100 (2) :406–14. doi:10.1182/blood.v100.2.406
290. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, et al. 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. *Br J Haematol*. Apr 2007;137 (2) :142–51. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06543.x
291. Kitko CL, Levine JE, Storer BE, et al. Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis. *Blood*. Jan 30 2014;123 (5) :786–93. doi:10.1182/blood-2013-08-520072
292. Yu J, Storer BE, Kushekhar K, et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. Aug 1 2016;34 (22) :2583–90. doi:10.1200/jco.2015.65.9615
293. Logan BR, Fu D, Howard A, et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death. *J Clin Invest*. Aug 1 2023;133 (15) doi:10.1172/jci168575
294. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, Flowers ME. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. Apr 2004;79 (3) :221–8. doi:10.1532/ijh97.03176

295. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* Apr 2003;9 (4) :215–33. doi:10.1053/bbmt.2003.50026
296. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* Jul 1 2002;100 (1) :48–51. doi:10.1182/blood.v100.1.48
297. Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jan 2003;9 (1) :38–45. doi:10.1053/bbmt.2003.50003
298. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:134–41. doi:10.1182/asheducation-2008.1.134
299. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jun 2015;21 (6) :984–99. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025
300. Flowers ME, Lee S, Vogelsang G. An update on how to treat chronic GVHD. *Blood.* Sep 15 2003;102 (6) :2312. doi:10.1182/blood-2003-06-2064
301. Yadav H, Peters SG, Keogh KA, et al. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* Dec 2016;22 (12) :2264–2269. doi:10.1016/j.bbmt.2016.08.027
302. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* Apr 2016;22 (4) :710–716. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.009
303. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol.* Sep 2011;46 (3) :153–63. doi:10.5045/kjh.2011.46.3.153
304. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* Jul 15 2021;385 (3) :228–238. doi:10.1056/NEJMoa2033122
305. Mori Y, Ikeda K, Inomata T, et al. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* Dec 2016;51 (12) :1584–1587. doi:10.1038/bmt.2016.256
306. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* Nov 23 2017;130 (21) :2243–2250. doi:10.1182/blood-2017-07-793786
307. Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for Chronic Graft-versus-Host Disease After Failure of Prior Therapy: 1-Year Update of a Phase 1b/2 Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* Oct 2019;25 (10) :2002–2007. doi:10.1016/j.bbmt.2019.06.023
308. Doki N, Toyosaki M, Shiratori S, et al. An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Ibrutinib in Japanese Patients With Steroid-dependent/Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther.* Oct 2021;27 (10) :867.e1–867.e9. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.019
309. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 25 2014;111 (47) :16814–9. doi:10.1073/pnas.1414189111
310. Riches DW, Backos DS, Redente EF. ROCK and Rho: Promising therapeutic targets to ameliorate pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* Apr 2015;185 (4) :909–12. doi:10.1016/j.ajpath.2015.01.005
311. Flynn R, Paz K, Du J, et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood.* Apr 28 2016;127 (17) :2144–54. doi:10.1182/blood-2015-10-678706
312. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol.* Jun 10 2021;39 (17) :1888–1898. doi:10.1200/jco.20.02754

313. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood*. Dec 2 2021;138 (22) :2278–2289. doi:10.1182/blood.2021012021
314. Inamoto Y, Kato K, Kawakita T, et al. An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD. *Am J Hematol*. Jun 27 2024;doi:10.1002/ajh.27424
315. Okamoto S, Teshima T, Kosugi-Kanaya M, et al. Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. Sep 2018;108 (3) :298–305. doi:10.1007/s12185-018-2483-6
316. FDA Extracorporeal Photopheresis (ECP) Treatment: Letter to Health Care Providers – Death and Pulmonary Embolism. Accessed 10 February, 2018. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm595476.htm>.
317. Sakellari I, Gavrilaki E, Batsis I, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher*. Dec 2018;33 (6) :654–660. doi:10.1002/jca.21660
318. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. Oct 1 2008;112 (7) :2667–74. doi:10.1182/blood-2008-03-141481
319. Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res*. Jun 2014;49 (2) :100–6. doi:10.5045/br.2014.49.2.100
320. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol*. May 2020;104 (5) :361–375. doi:10.1111/ejh.13381
321. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood*. Jul 16 2009;114 (3) :709–18. doi:10.1182/blood-2009-02-204156
322. Magro L, Mohty M, Catteau B, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*. Jul 16 2009;114 (3) :719–22. doi:10.1182/blood-2009-02-204750
323. Kim SJ, Lee JW, Jung CW, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica*. Nov 2010;95 (11) :1935–42. doi:10.3324/haematol.2010.026104
324. Chen GL, Arai S, Flowers ME, et al. A phase 1 study of imatinib for corticosteroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease: response does not correlate with anti-PDGFRα antibodies. *Blood*. Oct 13 2011;118 (15) :4070–8. doi:10.1182/blood-2011-03-341693
325. de Masson A, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, et al. Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood*. Dec 13 2012;120 (25) :5089–90. doi:10.1182/blood-2012-09-453928
326. Baird K, Comis LE, Joe GO, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Jun 2015;21 (6) :1083–90. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.006
327. Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood*. Dec 12 2013;122 (25) :4111–8. doi:10.1182/blood-2013-05-494278
328. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res*. Jan 15 2016;22

- (2):319–27. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-15-1443
329. Matsuoka K, Kim HT, McDonough S, et al. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Invest*. May 2010;120(5):1479–93. doi:10.1172/jci41072
330. Matsuoka K, Koreth J, Kim HT, et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med*. Apr 3 2013;5(179):179ra43. doi:10.1126/scitranslmed.3005265
331. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. Dec 1 2011;365(22):2055–66. doi:10.1056/NEJMoa1108188
332. Asano T, Matsuoka KI, Iyama S, et al. Phase I/IIa Study of Low Dose Subcutaneous Interleukin-2 (IL-2) for Treatment of Refractory Chronic Graft Versus Host Disease. *Acta Med Okayama*. Oct 2016;70(5):429–433.
333. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etrexinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood*. Jan 1 1999;93(1):66–70.
334. Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, et al. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. *Blood*. Jan 5 2012;119(1):285–95. doi:10.1182/blood-2011-01-332478
335. Maeda Y, Nishimori H, Inamoto Y, et al. An Open-labeled, Multicenter Phase II Study of Tamibarotene in Patients with Steroid-refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Acta Med Okayama*. Oct 2016;70(5):409–412. doi:10.18926/amo/54603
336. Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, et al. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. Apr 1 2023;41(10):1864–1875. doi:10.1200/jco.22.00958
337. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, et al. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. Sep 19 2024;391(11):1002–14. doi: 10.1056/NEJMoa2401537
338. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. 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*. Feb 2006;12(2):138–51. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.012
339. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. 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*. Jul 2015;21(7):1167–87. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.024
340. Peñas PF, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):403–16. doi:10.2165/00128071-200405060-00005
341. Häusermann P, Walter RB, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology*. 2008;216(4):287–304. doi:10.1159/000113941
342. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, Bierer BE, Antin JH. Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood*. Apr 1 1997;89(7):2298–302.
343. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. May 2019;54(5):662–673. doi:10.1038/s41409-018-0340-0
344. Inamoto Y, Petriček I, Burns L, et al. Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the

- CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. May 2019;54 (5) :648–661. doi:10.1038/s41409-018-0339-6
345. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. Bone Marrow Transplant. May 2000;25 (10) :1101–3. doi:10.1038/sj.bmt.1702334
346. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. Apr 2003;31 (7) :579–83. doi:10.1038/sj.bmt.1703862
347. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. Feb 2008;41 (3) :293–302. doi:10.1038/sj.bmt.1705900
348. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. Cornea. Sep 2008;27 Suppl 1:S25–30. doi:10.1097/ICO.0b013e31817f3a0e
349. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. Oct 2011;46 (10) :1283–95. doi:10.1038/bmt.2011.35
350. Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Jan 2008;41 (1) :63–7. doi:10.1038/sj.bmt.1705877
351. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Jama. Jul 15 2009;302 (3) :306–14. doi:10.1001/jama.2009.1018
352. Or R, Gesundheit B, Resnick I, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. Transplantation. Mar 15 2007;83 (5) :577–81. doi:10.1097/01.tp.0000255575.03795.df
353. Lam DC, Lam B, Wong MK, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. Bone Marrow Transplant. Dec 2011;46 (12) :1551–6. doi:10.1038/bmt.2011.1
354. Okumura H, Ohtake S, Ontachi Y, et al. 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. Nov 2007;86 (4) :369–73. doi:10.1532/ijh97.07045
355. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6 (6a) :7–83. doi:10.1016/s1083-8791 (00) 70002-4
356. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Oct 2009;44 (8) :471–82. doi:10.1038/bmt.2009.258
357. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Jun 2005;35 (11) :1065–9. doi:10.1038/sj.bmt.1704959
358. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. Biol Blood Marrow Transplant. Nov 2008;14 (11) :1226–30. doi:10.1016/j.bbmt.2008.08.007
359. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplant Proc. Dec 1974;6 (4) :367–71.

360. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol.* Dec 1977;89 (3) :621-36.
361. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol.* Sep 1997;21 (9) :988-96. doi:10.1097/00000478-199709000-00002
362. Reynaert H, De Coninck A, Neven AM, Van Camp B, Schots R. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Aug 1992;10 (2) :185-7.
363. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood.* Sep 1 1991;78 (5) :1381-4.
364. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology.* May-Jun 1988;8 (3) :463-70. doi:10.1002/hep.1840080305
365. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* Feb 15 1993;118 (4) :255-67. doi:10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003
366. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. 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.* Nov 15 1998;92 (10) :3599-604.
367. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* Mar 2016;51 (3) :403-9. doi:10.1038/bmt.2015.283
368. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2016;51 (7) :906-12. doi:10.1038/bmt.2016.130
369. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) . *Bone Marrow Transplant.* Jul 2023;58 (7) :749-754. doi:10.1038/s41409-023-01992-8
370. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology.* Jan-Feb 1984;4 (1) :116-22. doi:10.1002/hep.1840040121
371. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* Dec 1987;44 (6) :778-83. doi:10.1097/00007890-198712000-00011
372. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Feb 2018;53 (2) :138-145. doi:10.1038/bmt.2017.161
373. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* Mar 31 2016;127 (13) :1656-65. doi:10.1182/blood-2015-10-676924
374. Sale GE, Shulman HM, McDonald GB, Thomas ED. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol.* Aug 1979;3 (4) :291-9.

- doi:10.1097/00000478-197908000-00001
375. Scott AP, Henden A, Kennedy GA, Tey SK. PET assessment of acute gastrointestinal graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2023;58 (9) :973-979. doi:10.1038/s41409-023-02038-9
376. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* Jun 2004;33 (11) :1143-50. doi:10.1038/sj.bmt.1704512
377. Warren M, Jodele S, Dandoy C, et al. A Complete Histologic Approach to Gastrointestinal Biopsy From Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients With Evidence of Transplant-Associated Gastrointestinal Thrombotic Microangiopathy. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 2017;141(11):1558-1566. doi:10.5858/arpa.2016-0599-RA
378. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jul 1995;16 (1) :175-82.
379. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* May 2001;27 (9) :893-8. doi:10.1038/sj.bmt.1703015
380. Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, Lee N. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant.* Feb 2000;25 (4) :405-9. doi:10.1038/sj.bmt.1702155
381. Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, Myers L, Youngblood M, Hutcheson C. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant.* Jan 1997;19 (2) :101-6. doi:10.1038/sj.bmt.1700615
382. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant.* Jul 1996;18 (1) :177-84.
383. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant.* Mar 2003;31 (5) :393-7. doi:10.1038/sj.bmt.1703855
384. Karlin L, Darmon M, Thiéry G, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2005;36 (3) :245-50. doi:10.1038/sj.bmt.1705037
385. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jun 2001;27 (12) :1299-303. doi:10.1038/sj.bmt.1703075
386. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol.* Nov 2009;147 (4) :543-53. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x
387. Matsuno N, Wake A, Uchida N, et al. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood.* Aug 20 2009;114 (8) :1689-95. doi:10.1182/blood-2008-12-194696
388. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, et al. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *Am J Hematol.* Nov 2009;84 (11) :764-6. doi:10.1002/ajh.21518
389. Kanda J, Kaynar L, Kanda Y, et al. Pre-engraftment syndrome after myeloablative dual umbilical cord blood transplantation: risk factors and response to treatment. *Bone Marrow Transplant.* Jul 2013;48 (7) :926-31. doi:10.1038/bmt.2012.279
390. Abe Y, Choi I, Hara K, et al. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* May 2002;29 (9) :799-801. doi:10.1038/sj.bmt.1703554

391. Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, et al. Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant.* Apr 2006;37 (7) :629–34. doi:10.1038/sj.bmt.1705305
392. Koyama M, Sawada A, Yasui M, Inoue M, Kawa K. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* Dec 2007;86 (5) :466–7. doi:10.1007/bf02984009
393. Lee JC, Logan AC. Diagnosis and Management of Adult Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancers (Basel)* . Mar 18 2023;15 (6) doi:10.3390/cancers15061839
394. Lekakis L, Giralt S, Couriel D, et al. Phase II study of unrelated cord blood transplantation for adults with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2006;38 (6) :421–6. doi:10.1038/sj.bmt.1705467
395. Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2005;36 (4) :343–8. doi:10.1038/sj.bmt.1705034
396. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* Mar 2008;41 (6) :571–7. doi:10.1038/sj.bmt.1705922
397. Nevill TJ, Tirgan MH, Deeg HJ, et al. Influence of post-methotrexate folinic acid rescue on regimen-related toxicity and graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* May 1992;9 (5) :349–54.
398. Umeda K, Adachi S, Tanaka S, et al. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* Feb 2015;62 (2) :291–298. doi:10.1002/pbc.25243
399. Engle JA, Wasko JA, Rogosheske J, Defor TE, Rashidi A. Comparison of continuous versus intermittent infusion cyclosporine and impact on transplant related outcomes in allogeneic transplant recipients. *J Oncol Pharm Pract.* Dec 2021;27 (8) :1835–1841. doi:10.1177/1078155220970608
400. Kennedy MS, Yee GC, McGuire TR, Leonard TM, Crowley JJ, Deeg HJ. Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. *Transplantation.* Sep 1985;40 (3) :249–53. doi:10.1097/00007890-198509000-00005
401. Atiq F, Hameli E, Broers AEC, et al. Converting cyclosporine A from intravenous to oral administration in hematopoietic stem cell transplant recipients and the role of azole antifungals. *Eur J Clin Pharmacol.* Jun 2018;74 (6) :767–773. doi:10.1007/s00228-018-2434-4
402. Yee GC, McGuire TR, Gmur DJ, Lennon TP, Deeg HJ. Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation. Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation.* Sep 1988;46 (3) :399–402. doi:10.1097/00007890-198809000-00013
403. Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* Jul 14 1988;319 (2) :65–70. doi:10.1056/nejm198807143190201
404. Kuijvenhoven MA, Wilhelm AJ, Meijer E, Janssen J, Swart EL. Trough versus AUC Monitoring of cyclosporine: A randomized comparison of adverse drug reactions in adult allogeneic stem cell recipients (TRAM study) . *Eur J Haematol.* Sep 2021;107 (3) :364–369. doi:10.1111/ejh.13674
405. Ling J, Yang XP, Dong LL, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: C-reactive protein as a novel covariate for clearance. *J Clin Pharm Ther.* Apr 2022;47 (4) :483–492. doi:10.1111/jcpt.13569
406. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet.* Feb 1996;30 (2) :141–79. doi:10.2165/00003088-

- 199630020-00004
407. Wadhwa NK, Schroeder TJ, Pesce AJ, Myre SA, Clardy CW, First MR. Cyclosporine drug interactions: a review. *Ther Drug Monit.* Dec 1987;9 (4) :399-406. doi:10.1097/00007691-198712000-00007
408. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplant needs to know. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2004;33 (2) :137-52. doi:10.1038/sj.bmt.1704316
409. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interaction of Citrus Juices with Cyclosporine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* Dec 2016;41 (6) :665-673. doi:10.1007/s13318-016-0351-4
410. June CH, Thompson CB, Kennedy MS, Loughran TP, Jr., Deeg HJ. Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation.* Jan 1986;41 (1) :47-51. doi:10.1097/00007890-198601000-00009
411. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int.* 2001;14 (1) :16-23. doi:10.1007/s001470000285
412. Kida A, Ohashi K, Tanaka C, Kamata N, Akiyama H, Sakamaki H. Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* Aug 2004;126(3):288. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05066.x
413. Fujii N, Ikeda K, Koyama M, et al. Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* Jun 2006;83 (5) :459-61. doi:10.1532/ijh97.05154
414. Przepiorcka D, Devine S, Fay J, Uberti J, Wingard J. Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Nov 1999;24 (10) :1053-6. doi:10.1038/sj.bmt.1702032
415. Hikasa S, Shimabukuro S, Osugi Y, et al. Tacrolimus Concentration after Letemovir Initiation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Receiving Voriconazole: A Retrospective, Observational Study. *Int J Med Sci.* 2020;17 (7) :859-864. doi:10.7150/ijms.42011
416. Shinogi Y, Hirai T, Ishibashi M, Ino K, Tawara I, Iwamoto T. Drug interactions of tacrolimus with letemovir and azole antifungals following hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective observational analysis. *Pharmacol Res Perspect.* Aug 2023;11 (4) :e01120. doi:10.1002/prp2.1120
417. Snee I, Drobinia J, Mazer-Amirshahi M. Tacrolimus toxicity due to enzyme inhibition from ritonavir. *Am J Emerg Med.* Jul 2023;69:218.e5-218.e7. doi:10.1016/j.ajem.2023.04.045
418. Sindelar M, McCabe D, Carroll E. Tacrolimus Drug-Drug Interaction with Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) Managed with Phenytoin. *J Med Toxicol.* Jan 2023;19 (1) :45-48. doi:10.1007/s13181-022-00922-2
419. Marsh J, Logan AT, Bilgili EP, Bowman LJ, Webb AR. Phenytoin enzyme induction for management of supratherapeutic tacrolimus levels due to drug-drug interaction with nirmatrelvir/ritonavir: Case series and discussion. *Am J Health Syst Pharm.* Jun 24 2024;81 (13) :e345-e352. doi:10.1093/ajhp/zxae032
420. Rubio MT, D'Aveni-Piney M, Labopin M, et al. Impact of in vivo T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol.* Jan 24 2017;10 (1) :31. doi:10.1186/s13045-016-0389-4
421. Hamada M, Muramatsu H, Torii Y, et al. Human leukocyte antigen 7/8-matched unrelated bone marrow transplantation using anti-thymocyte globulin in children. *Int J Hematol.* Jul 2023;118

- (1):125-130. doi:10.1007/s12185-023-03571-5
422. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood*. Dec 15 1998;92 (12):4581-90.
423. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol*. Feb 20 2007;25 (6):690-7. doi:10.1200/jco.2006.07.0953
424. Myers GD, Krance RA, Weiss H, et al. Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath). *Bone Marrow Transplant*. Dec 2005;36 (11):1001-8. doi:10.1038/sj.bmt.1705164
425. Mihiu CN, King E, Yossefovitch O, et al. Risk factors and attributable mortality of late aspergillosis after T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. Jun 2008;10 (3):162-7. doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00272.x
426. Ali R, Ramdial J, Algaze S, Beitinjaneh A. The Role of Anti-Thymocyte Globulin or Alemtuzumab-Based Serotherapy in the Prophylaxis and Management of Graft-Versus-Host Disease. *Biomedicines*. Nov 29 2017;5 (4) doi:10.3390/biomedicines5040067
427. Kanda J, Long GD, Gasparetto C, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation using alemtuzumab from HLA-matched related, unrelated, or haploidentical related donors for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. Feb 2014;20 (2):257-63. doi:10.1016/j.bbmt.2013.11.010
428. Finazzi MC, Boschini C, Craddock C, Rambaldi A, Ward J, Malladi RK. Characteristics of graft-versus-host disease occurring after alemtuzumab-containing allogeneic stem cell transplants: incidence, organ involvement, risk factors and survival. *Br J Haematol*. Feb 2020;188 (4):550-559. doi:10.1111/bjh.16200
429. Meunier M, Bulabois CE, Thiebaut-Bertrand A, et al. Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2014;20 (9):1451-4. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.031
430. Khandelwal P, Emoto C, Fukuda T, et al. A Prospective Study of Alemtuzumab as a Second-Line Agent for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric and Young Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Dec 2016;22 (12):2220-2225. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.016
431. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood*. Jul 1 2006;108 (1):390-9. doi:10.1182/blood-2006-01-0329
432. Basara N, Kiehl MG, Blau W, et al. Mycophenolate Mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients: four years of experience. *Transplant Proc*. May 2001;33 (3):2121-3. doi:10.1016/s0041-1345(01)01968-6
433. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. Apr 2005;11 (4):307-13. doi:10.1016/j.bbmt.2005.01.011
434. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Audisio E, Falda M. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. Jul 2003;88 (7):837-9.
435. Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. May 2000;25 (10):1067-71. doi:10.1038/sj.bmt.1702410

436. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant.* Sep 1999;24(5):517-20. doi:10.1038/sj.bmt.1701936
437. Fuji S, Sugita J, Najima Y, et al. Low- versus standard-dose post-transplant cyclophosphamide as GVHD prophylaxis for haploidentical transplantation. *Br J Haematol.* Mar 2024;204(3):959-966. doi:10.1111/bjh.19228
438. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood.* Feb 15 2004;103(4):1557-9. doi:10.1182/blood-2003-07-2512
439. Yamane T, Yamamura R, Aoyama Y, et al. Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. *Leuk Lymphoma.* Dec 2003;44(12):2095-7. doi:10.1080/1042819031000123483
440. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, et al. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* Sep 2017;23(9):1478-1484. doi:10.1016/j.bbmt.2017.05.001
441. Faraci M, Calevo MG, Giardino S, et al. Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* Apr 2019;25(4):743-748. doi:10.1016/j.bbmt.2018.11.017
442. Tizon R, Frey N, Heitjan DF, et al. High-dose corticosteroids with or without etanercept for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* Oct 2012;47(10):1332-7. doi:10.1038/bmt.2011.260
443. Thompson J, Yin Z, D'Souza A, et al. Etanercept and Corticosteroid Therapy for the Treatment of Late-Onset Idiopathic Pneumonia Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* Nov 2017;23(11):1955-1960. doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.019
444. Yanik GA, Horowitz MM, Weisdorf DJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jun 2014;20(6):858-64. doi:10.1016/j.bbmt.2014.02.026
445. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* Aug 2005;130(4):568-74. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05631.x
446. Funke VA, de Medeiros CR, Setúbal DC, et al. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant.* May 2006;37(10):961-5. doi:10.1038/sj.bmt.1705306
447. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, Rosen O, Dörken B, Arnold R. 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.* Dec 2002;30(12):899-903. doi:10.1038/sj.bmt.1703737
448. Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood.* Sep 1 2004;104(5):1559-64. doi:10.1182/blood-2004-03-0854
449. Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2007;40(5):481-6. doi:10.1038/sj.bmt.1705762
450. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* Jul 15 2006;108(2):756-62. doi:10.1182/blood-2006-01-0233

451. Ratanatharathorn V, Carson E, Reynolds C, et al. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody treatment of refractory immune-mediated thrombocytopenia in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med.* Aug 15 2000;133 (4) :275-9. doi:10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00011
452. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant.* Aug 2003;9 (8) :505-11. doi:10.1016/s1083-8791 (03) 00216-7
453. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* Oct 15 2004;104 (8) :2603-6. doi:10.1182/blood-2004-05-1855
454. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2007;40 (3) :273-7. doi:10.1038/sj.bmt.1705725
455. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia.* Jan 2006;20 (1) :172-3. doi:10.1038/sj.leu.2403996
456. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, Faucher C, Fürst S, Blaise D. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* May 2008;41 (10) :909-11. doi:10.1038/bmt.2008.12
457. Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway M, et al. Safety and efficacy of rituximab-based first line treatment of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2019;54 (8) :1218-1226. doi:10.1038/s41409-018-0399-7

利益相反の開示

「GVHD (第6版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目／基準〉

| 開示項目※ | 開示基準 |
|--|--|
| 1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額 | 1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上 |
| 2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益 | 1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有 |
| 3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無 | 1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上 |
| 4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料 | 1つの特許使用料が年間100万円以上 |
| 5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬 | 1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上 |
| 6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 | 1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上 |
| 7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など) | 1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上 |
| 8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金 | 1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上 |
| 9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座 | 企業などからの寄附講座に所属している場合 |
| 10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬 | 1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上 |

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)については、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1,000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2022年1月1日～2024年12月31日

GVHD (第6版) 部会

| 氏名 | 利益相反開示項目 | | | | |
|-------|----------|---|-------------------------------------|--------------------|---|
| | 項目 1) | 項目 2) | 項目 3) | 項目 4) | 項目 5) |
| | 項目 6) | 項目 7) | 項目 8) | 項目 9) | 項目 10) |
| 前田 嘉信 | | | | | ノバルティスファーマ (株) 協和キリン (株) |
| | | 日本新薬 (株) 中外製薬 (株) | 大塚製薬 (株) 中外製薬 (株) | | |
| 池亀 和博 | | | | | |
| | | | | | |
| 稲本 賢弘 | | | | | ノバルティスファーマ (株) ヤンセンファーマ (株) |
| | | Meiji Seikaファルマ (株) | | | |
| 白鳥 聡一 | | | | | |
| | | 日本新薬 (株) ルカ・サイエンス (株) Priothera SAS ファーマエッセンシア ジャパン (株) | 協和キリン (株) 住友ファーマ (株) 中外製薬 (株) | | |
| 杉田 純一 | | | | | 中外製薬 (株) ジェンマブ (株) Meiji Seikaファルマ (株) 協和キリン (株) |
| | | | | | |
| 豊嶋 崇徳 | | | | | アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) ノバルティスファーマ (株) ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株) アストラゼネカ (株) アッヴィ (同) ギリアド・サイエンシズ (株) 日本新薬 (株) |
| | | ルカ・サイエンス (株) Priothera SAS ファーマエッセンシア ジャパン (株) アッヴィ (同) IQVIA サービスーズ ジャパン (同) 協和キリン (株) シミック (株) 中外製薬 (株) ノバルティスファーマ (株) ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株) ヤンセンファーマ (株) CSL ベーリング (株) ギリアド・サイエンシズ (株) | | 一般社団法人 国際先進医療機構 | |

| | | | | | |
|--------|--|--|---------------------|--|---|
| 仲宗根 秀樹 | | | | | ヤンセンファーマ (株) Meiji Seikaファルマ (株) |
| | | | JCR ファーマ (株) JT* | | |
| 松岡 賢市 | | | | | ノバルティスファーマ (株) アムジェン (株) 日本新薬 (株) 第一三共 (株) アステラス製薬 (株) Meiji Seikaファルマ (株) ヤンセンファーマ (株) アッヴィ (同) |
| | | | | | |
| 村田 誠 | | | | | |
| | | | JCR ファーマ (株) | | |

*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

| 氏名 | 利益相反開示項目 | | | | |
|--------|----------|-------|-----------------------|-------|--|
| | 項目 1) | 項目 2) | 項目 3) | 項目 4) | 項目 5) |
| | 項目 6) | 項目 7) | 項目 8) | 項目 9) | 項目 10) |
| 宮本 敏浩 | | | | | アストラゼネカ (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ (同) ヤンセンファーマ (株) アムジェン (株) 旭化成ファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) |
| | | | 協和キリン (株) 中外製薬 (株) | | |
| 長谷川大一郎 | | | | | |
| | | | | | |
| 上村 智彦 | | | | | ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) アッヴィ (同) |
| | | | | | |

| | | | | | |
|-------|--|---|-------------------------------------|--|---|
| 澤 正史 | | | | | サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株) アッヴィ (同) |
| | | | | | |
| 梅田 雄嗣 | | | | | |
| | | | | | |
| 村松 秀城 | | | | | |
| | | | | | |
| 内田 直之 | | | | | アッヴィ (同) 大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株) |
| | | アステラス製薬 (株) | 中外製薬 (株) 住友ファーマ (株) 協和キリン (株) | | |
| 杉田 純一 | | | | | ファイザー (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) |
| | | | | | |
| 賀古 真一 | | | | | 中外製薬 (株) サノフィ (株) ファイザー (株) |
| | | | | | |
| 錦織 桃子 | | | | | |
| | | シンバイオ製薬 (株) | 中外製薬 (株) * | | |
| 南谷 泰仁 | | | | | ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) アッヴィ (同) |
| | | | | | |
| 福原 規子 | | | | | シンバイオ製薬 (株) 中外製薬 (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) |
| | | ジェンマブ (株) インサイト・バイオサン エンシズ・ジャパン (同) 中外製薬 (株) アッヴィ (同) Chordia Therapeutics (株) 協和キリン (株) Loxo Oncology 武田薬品工業 (株) Incyte Corporation | | | |

* 印は当該委員の所属する組織・部門における COI 開示項目

日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

| |
|---|
| 1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業 |
| 中外製薬(株) 協和キリン(株) アステラス製薬(株) アヅィ合同会社 ブリistol・マイヤーズスクイブ(株) ノバルティスファーマ(株) 大塚製薬(株) 住友ファーマ(株) 富士製薬工業(株) 日本新薬(株) |
| 2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名 |
| なし |

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 GVHD (第6版) 部会

- * 前田 嘉信 (岡山大学・血液・腫瘍内科)
- 池亀 和博 (愛知医科大学・造血細胞移植センター)
- 稲本 賢弘 (藤田医科大学・造血細胞移植・細胞療法学)
- 白鳥 聡一 (北海道大学病院・血液内科)
- 杉田 純一 (社会医療法人北楡会 札幌北楡病院・血液内科)
- 豊嶋 崇徳 (北海道大学大学院医学研究科・血液内科)
- 仲宗根秀樹 (自治医科大学さいたま医療センター・血液科)
- 松岡 賢市 (徳島大学 血液・内分泌代謝内科)
- 村田 誠 (滋賀医科大学・内科学講座 血液内科)

* 部会長・執筆者

編集

令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和6年4月～)

- * 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)
- 長谷川 大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)
- 上村 智彦 (原三信病院・血液内科)
- 澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)
- 梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
- 村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)
- 内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)
- 杉田 純一 (社会医療法人北楡会札幌北楡病院・血液内科)
- 賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
- 錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)
- 南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)
- 福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

* 委員長

日本造血・免疫細胞療法学会 GVHD (第6版)

発行日 令和7年5月27日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会