

## [2] GVHD 第3版

### 2 GVHD 第3版 (豊嶋 崇徳) 60

- I . 目的 60
- II . 急性 GVHD と慢性 GVHD の分類 60
- III . 急性 GVHD の診断 61
  - 1. 急性 GVHD の定義 61
  - 2. 診断基準 61
  - 3. 診断の参考事項 63
  - 4. 重症度分類 64
- IV . 慢性 GVHD の診断 64
  - 1. 診断基準 66
  - 2. 主要な臓器病変 66
- V . 慢性 GVHD の重症度分類 69
- VI . GVHD 予防 71
  - 1. 予防法のプロトコル 71
  - 2. HLA 不適合移植における GVHD 予防 75
  - 3. 臍帯血移植における GVHD 予防 75
  - 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防 75
- VII . 急性 GVHD の治療 76
  - 1. 一次治療 76
  - 2. 二次治療 78
  - 3. 治療効果判定基準 79
- VIII . 慢性 GVHD の治療 79
  - 1. 治療の適応 79
  - 2. 予後推定因子 80
  - 3. 全身療法 (一次治療) 80
  - 4. 全身療法 (二次治療) の適応 82
  - 5. 二次治療 82
  - 6. 局所療法・支持療法 82

## 資料

- I . 急性 GVHD の鑑別疾患 86
  - 1. 皮膚 86
  - 2. 肝障害 88
  - 3. 消化管障害 90
- II . 生着症候群と血球貧食症候群 91
  - 1. 生着症候群 91
  - 2. 血球貧食症候群 92
- III . Transplantation associated microangiopathy( TAM ) 93
  - 1. 概念 93
  - 2. 臨床像 93
  - 3. TAM の病理 95
  - 4. TAM の治療 95
- IV . GVHD の予防プロトコル 95
  - 1. CSP + MTX 95
  - 2. CSP + mPSL 96
  - 3. MTX 単独 96
  - 4. TAC + MTX 96
- V . 免疫抑制剤の使用法 96
  - 1. MTX 96
  - 2. CSP 97
  - 3. TAC 99
  - 4. 副腎皮質ステロイド 99
  - 5. ATG 100
  - 6. CAMPATH-1H (alemtuzumab) (保険適応外) 101
  - 7. MMF (保険適応外) 101
  - 8. TNF 阻害 (保険適応外) 102
  - 9. 抗 IL-2 レセプター抗体 (保険適応外) 103
  - 10. ベントスタチン (保険適応外) 103
  - 11. エンドキサン・パルス療法 (保険適応外) 103
  - 12. リツキシマブ (保険適応外) 103
  - 13. ECP (保険適応外) 104
- ◇ GVHD (第 3 版) 部会 125

# GVHD 第3版

(2014年3月改訂)

## I . 目的

本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併する移植片対宿主病(graft versus host disease : 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。

本ガイドラインは日本造血幹細胞移植学会による造血細胞移植ガイドライン、急性GVHD(JSHCT monograph Vol.1 1999.7)を全面改訂したものである。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・治療に関する新たな基準案が提唱された<sup>1~6)</sup>。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、これに基づいて改訂した。治療に関して、この分野では大規模な前向き比較研究の実施が困難であり<sup>7)</sup>、欧米の教科書、総説にもエビデンス・レベルが記載されていない状況を鑑み、本ガイドラインでもエビデンス・レベルは記載していない。エビデンス・レベルとしては不十分であってもなるべく多くの臨床研究の結果を紹介するよう心がけた。とくにわが国で保険適応となっている薬剤は少なく、保険適応薬のみでは難治例に対して十分対応できない場合もあり、国際的に認められ、使用されている薬剤については参考として記載した。また、わが国における臨床研究の結果はできるだけ取り上げた。今後も本ガイドラインは、GVHD に関する知見の集積に応じて定期的に内容を吟味し、改訂していく。

## II . 急性 GVHD と慢性 GVHD の分類

急性GVHDは、移植後100日以内に発症する古典的(classical)急性GVHDと、100日

表1 GVHDの分類

分類	亜分類	発症時期*	急性GVHD症状	慢性GVHD症状
急性GVHD	古典的	100日以内	あり	なし
	持続型, 再燃型, 遅発型	100日以降	あり	なし
慢性GVHD	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり

\*移植あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

急性GVHDと慢性GVHDはその発症時期や症状によって亜分類される。

(文献1より)

以降に発症する非典型的急性GVHDに分類される(表1)<sup>1)</sup>。古典的急性GVHDは、斑丘疹状の皮疹、嘔気、嘔吐、るいそう、水様下痢、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎などの典型的な臨床症状を呈する群で、非典型的急性GVHDは、古典的急性GVHDの臨床病態が100日以降も持続する持続型(persistent)、いったん軽快した急性GVHDが100日以降に再燃する再燃型(recurrent)、100日以降に*de novo*に発症する遅発性(late-onset)急性GVHDが含まれる。ただし、非典型的急性GVHDで、慢性GVHDの症候も伴っている場合は、慢性GVHDと診断し、とくに重複型GVHD(overlap syndrome)とする。慢性GVHDの診断には発症時期は問われない<sup>8, 9)</sup>。従来型の古典的(classical)慢性GVHDと、急性GVHDと混在する重複型GVHD(overlap syndrome)に分類される。急性および慢性GVHDは、病理組織学的あるいは臨床徴候により分類され、発症時期により古典的な群と、非典型的な群に分類される。

### 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(典型的急性GVHD)。100日以降に発症する非典型的例は遅発性急性GVHDと定義する<sup>1, 10)</sup>。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)<sup>11)</sup>。

表2 GVHDの臓器別病理学的所見

臓器	急性GVHDの病理所見	慢性GVHDの病理所見
皮膚(病期を問わず)	アポトーシス (表皮基底細胞層, マルピーギ層下部, 外毛根鞘, 汗腺末端) +/- 苔癬化炎症 +/- 空胞状変性 +/- リンパ球浸潤(サテライトーシス)	
皮膚 扁平苔癬様病変		正常角化, 顆粒層肥厚, 有棘層肥厚を伴う苔癬化 +/- エクリン腺の導管炎 +/- 脂肪織炎
皮膚 強皮症性病変		真皮乳頭層の肥厚を伴う膠原線維沈着か, 真皮全層性膠原線維化
皮膚 限局性強皮症型		限局性病変で, 真皮網状層下部あるいは真皮皮下組織境界部沿った硬化所見 +/- 表皮および付属器病変を伴う
皮膚 筋膜炎		炎症を伴う筋膜隔壁の線維性肥厚 +/- 脂肪織炎
肝臓	小胆管の異形成あるいは変性 +/- 胆汁うっ滞 +/- 小葉性 and/or 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, 粘膜下織線維化(慢性病変を反映し, 慢性GVHDの特異所見ではない)
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	
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

急性GVHDおよび慢性GVHDでみられる病理学的所見を示す。

(文献2より)

### 3 . 診断の参考事項(資料 I ~ III 参照)

- (a) 移植前治療あるいは移植後の免疫抑制剤など、薬剤や各種感染症によりひきおこされる種々の臓器障害との鑑別診断は重要である。これらの疾患は急性 GVHD と同時に存在することも多く、臨床的に鑑別が困難な場合もしばしばみられる。
- (b) 皮膚 GVHD は斑状丘疹の形態をとり、手掌、足底、四肢末梢、前胸部などに発症する。掻痒感を伴うことや、毛孔一致性のものもある<sup>12)</sup>。皮膚 GVHD に類似した皮疹は、生着症候群や薬剤の副作用でもみられ、その確定診断には生検による病理学的診断が必要である。しかし、臨床的に GVHD の皮疹として典型例では皮膚生検は必須ではなく、診断のために治療を遅らせることは避けるべきである<sup>11, 13)</sup>。
- (c) 肝 GVHD は通常、直接ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -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<sup>14~17)</sup>。
- (d) 移植後早期(1 カ月以内)の他臓器の GVHD のサインを伴わない肝機能障害は、急性 GVHD より、前処置毒性、肝類洞閉塞症候群(simusoidal obstruction syndrome : SOS, veno-occlusive disease : VOD) など他疾患を考える<sup>7, 18)</sup>。移植後中期(1 カ月~3 カ月)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<sup>19)</sup>。
- (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、局所的な深掘れ型潰瘍を呈することが特徴とされる<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22, 23)</sup>。下痢、腹痛、下血は腸管型 transplantation-associated microangiopathy (TMA) の症状でもあり、内視鏡所見でびらん、潰瘍を認め、GVHD、CMV 感染との鑑別が難しい。CMV、TMA、GVHD はお互い合併して起こることも稀ではない。
- (h) 発症時期は問わない。生着以前の発症もまれでなく、移植後 2 週間以内に発症する急性 GVHD は、hyperacute GVHD とも呼ばれる<sup>24, 25)</sup>。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、皮膚GVHDに特異的なelafin、腸管GVHDに特異的なReg3 $\alpha$ などが同定された<sup>26~29)</sup> これらは非侵襲的検査によって簡単、迅速、低コストに測定でき、診断、経過のモニタリング、治療効果の判定に役立ち、さらには、治療反応性、予後を予測し、それに基づいた層別化治療、先制攻撃的治療などの個別化医療への展開を可能とする。しかしながら、複数のグループによる多角的な検証が行われるまで、現時点では臨床決断への応用は慎重であるべきである。

#### 4 . 重症度分類

標準的な急性GVHDの重症度分類は、従来のGlucksbergによる分類法<sup>30)</sup>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II aとし、下痢が主体の重症度II bと分けて対応する場合もある<sup>31)</sup>。重症度II aは、食思不振、嘔気、嘔吐、1 L以下の下痢を呈するGVHDで、急速に悪化しない2度以下の皮膚GVHDは合併してよいが、肝GVHDを伴わない。

#### IV . 慢性GVHDの診断

慢性GVHDは、NIH consensus development project が提唱した以下の診断基準<sup>1)</sup>を用いて診断する(表5)。急性GVHDでは認められない臨床症状を、他の検査所見や臓器病変がなくとも慢性GVHDと診断できる特徴的な徴候をdiagnostic clinical signs (診断的徴候)と、比較的特徴的ではあるが、他の疾患と鑑別するためには検査所見や他の臓器病変の存在を必要とする徴候をdistinctive manifestation (特徴的徴候)とに分類する。慢性GVHDの診断には少なくとも一つの診断的徴候が存在すること、あるいは病理検査などで裏付けられた少なくとも一つの特徴的徴候が存在することが必要である(表2)。この基準は臨床研究を目的としたものである。また、その発症パターンから、急性GVHDの先行なしに発症する*de novo*型、急性GVHDから移行するprogressive型、急性GVHDがいったん終息した後に発症するquiescent型(interrupted型)に分類される。わが国では移植

表3 臓器障害の stage

Stage <sup>a)</sup>	皮膚	肝	消化管
	皮疹(%) <sup>b)</sup>	総ビリルビン(mg/dL)	下痢 <sup>c)</sup>
1	< 25	2.0 ~ 3.0	成人 500 ~ 1,000 mL 小児 280 ~ 555 mL/m <sup>2</sup> ( 10 ~ 19.9 mL/kg) <sup>32)</sup> または持続する嘔気 <sup>d)</sup>
2	25 ~ 50	3.1 ~ 6.0	成人 1,001 ~ 1,500 mL 小児 556 ~ 833 mL/m <sup>2</sup> ( 20 ~ 30 mL/kg )
3	> 50	6.1 ~ 15.0	成人 > 1,500 mL 小児 > 833 mL/m <sup>2</sup> ( > 30 mL/kg )
4	全身性紅皮症, 水泡形成	> 15.0	高度の腹痛( + / - 腸閉塞) <sup>e)</sup>

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

b) 火傷における“ rule of nines ”(成人), “ rule of fives ”(乳幼児)を適応(図)。

c) 3日間の平均下痢量。小児の場合は mL/m<sup>2</sup> 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 > 1,500 mL, 小児 > 833 mL/m<sup>2</sup> 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。

( Przepiorka D et al : BMT 15, 825, 1995 より改変 )

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。

( Przepiorka D et al : BMT 15, 825, 1995 より )

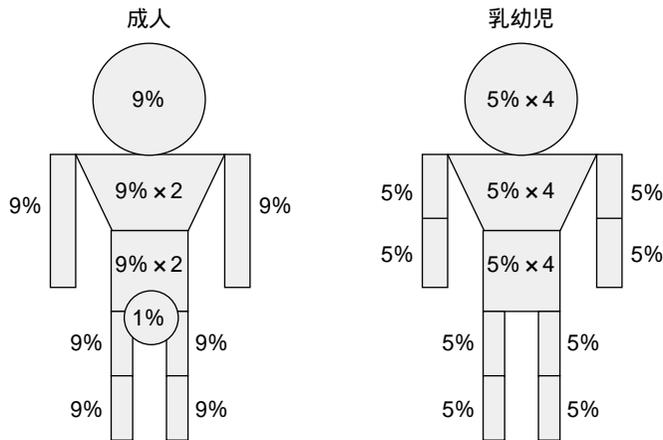


図 9の法則と5の法則

皮膚GVHDの面積は火傷の重症度の判定に準じて行う。

(筆者作成)

後2年での慢性GVHD発症率は37%，発症リスクは女性ドナーから男性患者での移植，末梢血幹細胞移植，急性GVHDの発症などである<sup>33)</sup>。

## 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5)。

## 2 . 主要な臓器病変

### 1)皮膚病変

poikilodermaは，色素沈着を伴う萎縮性皮膚変化であり，lichen-planus様病変は苔癬類似の病変である。morphea様病変は限局した比較的表層の硬化性病変であり，deep sclerotic featuresやlichen-sclerosis様病変とは，より深層の硬化性病変を指す。硬化性病変は光沢がある肥厚した皮膚面であり，しばしば色素異常を伴う。またリンパ液の環流異常があり創傷治癒が遅延し外的刺激により容易に潰瘍形成が見られる。色素脱失は急性GVHDにはみられないが，GVHD特有ではないため生検による診断が必要な特徴的徴候とみなされる。

紅斑や掻痒を伴う丘疹は急性GVHDでもみられるが，共通徴候，発汗異常など，他の所見により慢性GVHDと確定診断された患者に認められれば慢性GVHDによる一症状とみなされる。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

表5 慢性 GVHD の臨床徴候

臓器	診断的徴候	特徴的徴候	他の徴候	共通徴候
皮膚	多形皮膚萎縮（毛細血管拡張を伴う） 扁平苔癬様皮疹 限局性巣状の皮膚表層硬化 強皮症様硬化性病変	色素脱失	発汗異常  魚鱗癬 色素異常（沈着，脱失） 毛嚢角化症	紅斑  斑状丘疹 掻痒疹
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（癬痕性，非癬痕性） 鱗屑，丘疹様角化病変	頭髪減少，白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化，板状角化症 硬化性病変による開口制限	口腔乾燥症，粘膜萎縮 粘液嚢胞，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，腔癬痕形成・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 下痢，体重減少
肝				総ビリルビン，ALP，ALT/AST 正常値上限の2倍以上
肺	生検で確定したBO	肺機能検査や画像によるBO		BOOP
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	

（次頁へつづく）

表5 慢性 GVHD の臨床徴候(つづき)

臓器	診断的徴候	特徴的徴候	他の徴候	共通徴候
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)	
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

(文献2より)

別が時に必要となる。

## 2) 脱毛

頭髮や体毛の脱毛は，急性 GVHD にはみられないが，慢性 GVHD に特有な所見ではないため特徴的徴候とみなされる。

## 3) 口腔病変

粘膜 lichen planus (苔癬) 様病変と leukoplakia (白斑症，過剰角化)，口および周囲皮膚の硬化性変化は diagnostic であるが，特に leukoplakia は二次がん (扁平上皮癌) との鑑別を要するため定期的な生検が勧められる。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。

## 4) 眼病変

乾燥した有痛性の結膜，角膜病変はしばしば粘稠な粘液のため覚醒時開眼不良を伴い，眼瞼浮腫・紅斑 (blepharitis) を合併する。しかしこれらの所見は diagnostic ではなく，① Schirmer test 陽性 (5 分で  $\leq 5$  mm)，あるいは ② Schirmer test 弱陽性 (5 分で 6 ~ 10 mm) 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。

## 5) 肝病変

胆汁鬱滞を示す総ビリルビンや ALP の上昇が、慢性 GVHD でしばしばみられるが、他の肝疾患との鑑別には肝生検が必要である。しかし肝生検所見から急性と慢性 GVHD を区別することは困難であるため、他の臓器の特徴的徴候が存在するときのみ肝慢性 GVHD と診断できる。

## 6) 肺病変

肺生検により確定された閉塞性細気管支炎(BO)のみが慢性 GVHD の診断的徴候とみなされる。以下のクライテリアにより臨床的に診断された BO は特徴的徴候とされる(以下の全てを満たす)。<sup>34)</sup> ① 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>) / 努力性肺活量 (FVC) 比が 0.7 未満であるか、または 1 秒量の % 予測値が 75% 未満であること、② 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、③ 気道感染症が否定されること。GVHD に伴う肺病変は慎重な鑑別が必要である<sup>34)</sup>。

## 7) 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、筋炎は筋の圧痛と筋酵素の上昇を伴う特徴的徴候である。

## 8) 消化器病変

診断的所見としては食道狭窄のみであるが、膵外分泌酵素の低下が慢性 GVHD の症状であることがある。下痢など消化管の一般症状は急性 GVHD による消化管症状と類似する。

## 9) 生殖器病変

扁平苔癬様所見、腔内癒痕狭窄は確診断的定的所見である。

## 10) 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。

# 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、全身的治疗の必要性、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。NIH consensus development project では、PS 各臓器の症状をスコア化し (表 6)、これを基に、重症度が軽症、

表6 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	無症状 ( ECOG 0 , KPS * <sup>3</sup> 100% )	軽度の症状があり，肉 体労働は制限を受ける が，歩行，軽労働や坐 業はできる。( ECOG 1 , KPS * <sup>3</sup> 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り る。日中の 50%以上は 起居している。( ECOG 2 , KPS * <sup>3</sup> 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 * <sup>3</sup> < 60% )
皮膚	無症状	< 18% BSA，硬化病 変なし	19 ~ 50% BSAあるい は浅在性硬化病変(つま みあげられる)	> 50% BSAあるいは 深在性硬化病変(つま みあげられない)
口腔	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	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，眼症 状のため労働不可，視 力障害
消化管	無症状	嚥下困難，食欲低下， 嘔気，嘔吐，腹痛，下 痢，5%以上の体重減 少を伴わない。	5 ~ 15%の体重減少 を伴う消化器症状	15%以上の体重減少 を伴う消化器症状ある いは食道拡張
肝	無症状	Bil, ALP, AST, ALT の正常上限の 2 倍以内 の上昇	Bil > 3 mg/dLあるいは Bil, 他の酵素の正常上 限の 2 ~ 5 倍の上昇	Bil, 他の酵素の正常上 限の 5 倍以上の上昇
肺	無症状 FEV <sub>1</sub> * <sup>1</sup> > 80% or LFS * <sup>2</sup> = 2	階段昇降時息切れ FEV <sub>1</sub> : 60 ~ 79% or LFS: 3 ~ 5	歩行時息切れ FEV <sub>1</sub> : 40 ~ 59% or LFS: 6 ~ 9	安静時息切れ FEV <sub>1</sub> < 39% or LFS: 10 ~ 12
関節・ 筋膜	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	無症状	内診で軽度異常あるが 軽度不快程度で性交痛 なし	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，性交痛あり

\*<sup>1</sup> FEV<sub>1</sub>; % predicted, \*<sup>2</sup> LFS: Lung Function Score; FEV score + DL<sub>CO</sub> score.

FEV score, DL<sub>CO</sub> score はともに > 80% = 1, 70 ~ 79% = 2, 60 ~ 69% = 3, 50 ~ 59% = 4, 40 ~ 49% = 5, 30 ~ 39% = 6

慢性 GVHD の重症度は，各臓器別にスコアリングを行い，決定する。

(文献 1 より)

参考 Karnofsky Performance Scale (KPS)<sup>\*3</sup>

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

中等症，重症に分類されることが提案された<sup>1)</sup>。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。

## Ⅵ . GVHD 予防

### 1 . 予防法のプロトコル

現時点での標準的予防法は，カルシニューリン・インヒビター（CI）であるシクロスポリン（CSP）あるいはタクロリムス（TAC）とメトトレキサート（MTX）の 2 剤併用療法である。近年，移植細胞源の多様化，HLA 一致同胞者間以外の移植や骨髄非破壊的移植の増加に伴い，さまざまな GVHD 予防法が試みられている。

#### 1 ) CSP + MTX

これまでに行われたランダム化比較試験の結果<sup>35～49)</sup> から，CSP + MTX 併用療法は MTX 単独や CSP 単独療法に比較し，急性 GVHD の予防効果に優れ，腫瘍性，非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされている<sup>36, 50, 51)</sup>。小児非腫瘍性疾患においても CSP + MTX が推奨される<sup>52)</sup>。一方，小児腫瘍性疾患では，CSP や MTX の単独投与もコンセンサスをえられている<sup>52～54)</sup>。投与方法・投与量は EBMT の調査結果<sup>52, 55, 56)</sup> が示すように多種多様である。

## 2) 標準的投与スケジュール(資料Ⅳ参照)

### ① CSP

移植後早期の投与量あるいは血中濃度と急性 GVHD の発症頻度が関連するため<sup>57~59)</sup>、初期投与量の設定が重要である。標準的投与量は 3 mg/kg で、多くの場合 day -1 より開始される<sup>56)</sup>。成人における 1 mg/kg と 5 mg/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、後者で臓器毒性が増加し、移植関連死亡率は同等であった<sup>60,61)</sup>。小児白血病における 1 mg/kg と 3 mg/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<sup>44)</sup>。

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<sup>62, 63)</sup>)があるが、その優劣は明らかでない。2 分割投与方法で推奨される目標血中濃度はトラフ値で 150 ~ 300 ng/mL 程度とされる。また投与後 2 時間値 ( $C_2$ ) および 3 時間値 ( $C_3$ ) が  $AUC_{0-12}$  値と相関するとされ、 $C_3$  で 800 ng/mL 以上を推奨する報告もある<sup>64)</sup>。一方、24 時間持続点滴法では 450 ~ 550 ng/mL を推奨する報告もある<sup>65~67)</sup>。経口可能となれば静注量の 2 ~ 3 倍量を 2 分割経口投与に変更し、血中濃度を注意深くモニターする。

投与期間に関しては、HLA 適合者間移植において、シアトルで CSP の投与期間 2 カ月と 6 カ月が比較され、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<sup>68)</sup>。この結果から急性 GVHD がなければ day 50 前後から週に 5 ~ 10% 程度の減量を開始し、移植後 6 カ月程度で中止する方法が標準的となっている<sup>36, 56)</sup>。末梢血幹細胞移植 (PBSCT) においても CSP の 1 年投与と 6 カ月投与が比較された。前者で、生存率や再発率は同等であったものの、全身型慢性 GVHD の発症率が低く、PBSCT においてはより慎重な減量が必要である可能性が示唆される<sup>69)</sup>。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。

### ② MTX

原法<sup>35)</sup>は 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では、day 11 の MTX を省略して 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も原法との比較はなされていないものの広く実施されている。最近では 5 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 3, 6) の minidose MTX 法も用いられる<sup>70)</sup>。欧米では、day 11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する<sup>71)</sup>、あるいは増加しないという報告がある<sup>72)</sup>。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<sup>73)</sup>。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 回投与方法を考慮することは妥

当である。

### 3 )TAC + MTX

CSP と TAC の比較試験 (HLA 適合同胞間<sup>74~79)</sup>、非血縁者間<sup>80~83)</sup>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<sup>78, 81)</sup> TAC 群で急性 GVHD 発症頻度の低下が示されている<sup>65, 66)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>79)</sup>。一方、TAC 群で急性 GVHD の軽減に伴う生存率の向上が示唆される多数例での後方視的解析の結果も報告されている<sup>84)</sup>。

TAC の非経口初期投与量は 0.02 ~ 0.03 mg/kg/day と原法より少量の持続点滴が推奨される。目標血中濃度は当初 10 ~ 30 ng/mL とされたが<sup>78~80)</sup>、高濃度では副作用が増加することから 10 ~ 20 ng/mL が妥当とされた<sup>85)</sup>。その後 MD Anderson で、低容量群 (6.6 ng/mL : 6 ~ 10 ng/mL) と高容量群 (8.8 ng/mL : 6 ~ 12 ng/mL) が比較され、前者で GVHD の発症が増加することが報告された。このような結果から最近では、8 ~ 20 ng/mL 程度が目標とされることが多いが、15 ng/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 ~ 12 ng/mL が妥当とする報告もある<sup>86)</sup>。経口可能となれば、血中濃度を注意深くモニターしながら静注量の 3 ~ 4 倍量を 2 分割経口投与に変更し、CSP と同様に減量中止する。米国では TAC 併用時には短期 MTX の少量投与 (5 mg/m<sup>2</sup> day 1, 3, 6, 11) も安全に実施されている<sup>70, 82)</sup>。

### 4 )CSP/TAC + mycophenolate mofetil( MMF )

CSP + MTX (5 mg/m<sup>2</sup> 3 回投与) と CSP + MMF 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<sup>87)</sup>。PBSCT 例に限った TAC + MTX と TAC + MMF 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<sup>88)</sup>。この試験では MMF は 240 日間投与され、その後 360 日で終了する長期投与法がとられたにもかかわらず、サブセット解析の結果、非血縁者間移植における Ⅲ ~ Ⅳ 度急性 GVHD の頻度は MMF 群で有意に高く、非血縁者間 PBSCT では MMF の使用は推奨されない。一方、MMF は保険適応ではないものの、拒絶や血球生着遅延のリスクが MTX より低いため、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<sup>89)</sup>。一方、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<sup>56)</sup>。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いため、血中濃度の targeting も検討されている<sup>90~92)</sup>。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<sup>93)</sup>。

### 5 )CSP + ステロイド

CSP + ステロイド併用療法は CSP + MTX と比較して、急性 GVHD は同等であるが慢性 GVHD は増加すると報告されている<sup>94,95)</sup>。ステロイドを予防法に加えることにより急性 GVHD あるいは生存率が有意に改善したとの報告はなく、感染症が増加する可能性が指摘されている。

### 6 )CSP + MTX + ステロイド

標準的な CSP + MTX にステロイドを追加する方法も試みられたが、その有用性はみられていない<sup>41, 96~98)</sup>。

### 7 )MTX 単独法

CSP 導入以前の予防法として標準的なものであったが、現在では、一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施され<sup>54,99)</sup>、わが国でも MTX 単剤と CSP 単剤とを比較した結果、GVHD の発症率や生存率などに関してほぼ同等との報告がなされている<sup>100)</sup>。

### 8 )抗胸腺細胞グロブリン(ATG)

欧州では標準的 2 剤併用療法に ATG を加えた 3 剤併用療法が非血縁者間移植、とくに PBSCT に対して試みられ、急性および慢性 GVHD や慢性肺障害が減少することが報告され、長期 QOL 改善の観点から注目される<sup>101)</sup>。ATG の効果は製剤によって異なり、また感染症に対する十分なモニタリングを要する<sup>102)</sup>。わが国で使用できるサイモグロブリンの投与量についても総投与量 2.5 mg/kg から 15 mg/kg と報告によってかなりのばらつきがあり、一定の結論は得られていない。イタリアでは非血縁者間移植において、サイモグロブリン 7.5 mg/kg と 15 mg/kg の効果が連続する試験に検討された<sup>103)</sup>。7.5 mg/kg では GVHD 発症抑制効果はみられなかったが、15 mg/kg 投与で急性および慢性 GVHD 発症の低下がみられた。しかし感染症が増加し、生存率の改善はみられなかった。長期フォローした結果、投与量にかかわらず ATG 投与群では晩期肺合併症の低下がみられた<sup>104)</sup>。MD Anderson がんセンターで、非血縁者間移植において 4.5 mg/kg と 7.5 mg/kg のランダム化比較試験が行われたが差はなく、4.5 mg が推奨とされた<sup>105)</sup>。このように最近では 2.5 ~ 7.5 mg/kg といった以前よりも低用量が用いられるケースが増加している<sup>103, 106~113)</sup>。全体としてみると、海外の例では 3 mg/kg 未満の少量投与では GVHD 抑制効果が不十分で、7 mg/kg 以上の大量投与では感染症などの毒性が強く出る懸念がある<sup>114)</sup>。

## 2 . HLA 不適合移植における GVHD 予防

### 1 )HLA 一抗原不適合血縁者間移植

HLA 適合血縁者間移植と HLA 一抗原不適合血縁者間移植の移植成績の大規模な比較研究の結果では、後者では GVHD の頻度が高いため、寛解期移植では生存率がやや低下する一方、進行期移植では同等である<sup>115～117)</sup>。HLA 一抗原不適合非血縁者間移植においてはより GVHD リスクが高い可能性があるが、比較試験に基づいた GVHD 予防法は確立されていない。以上のことから HLA 適合移植に準じた GVHD 予防を選択するのは妥当である。現在少量 ATG を用いた HLA 一抗原不適合血縁者間移植の臨床研究が進行中である。

### 2 )HLA 二抗原以上不適合移植における GVHD 予防

これらは HLA 半合致移植であり、T細胞除去法と薬剤による GVHD 予防法が開発されてきた。T細胞除去移植は欧米では CD34 細胞純化法と、CD3 あるいは TCR  $\alpha\beta$  に対する抗体を用いた *ex vivo* T細胞除去法が主体である<sup>118～122)</sup>。しかしわが国では保険適応はなく、日和見感染症などのリスクも高いため、臨床試験として実施されるべきである。薬剤による方法では CSP/TAC に MTX/MMF/mPSL を加え、さらに ATG を追加する 3～4 剤併用療法が用いられることが多い<sup>111, 123～126)</sup>。最近では、シクロホスファミド (CY) を移植後に大量投与する方法も試みられているが、保険適応でなく、臨床試験として実施すべきである<sup>127, 128)</sup>。

## 3 . 臍帯血移植における GVHD 予防

臍帯血移植においても、一般的には CSP あるいは TAC と短期 MTX あるいは MMF との併用が行われている<sup>62, 129～134)</sup>。HLA 不適合数による GVHD 予防法の変更は一般には行われていない。CSP 単独投与の場合は移植後早期合併症が多く<sup>135)</sup>、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<sup>136, 137)</sup>。

## 4 . 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髓移植における CSP + MTX と CSP 単剤とのランダム化比較試験の結果、GVHD の発症率は変わらなかったものの、前者において生存率の向上が認められた<sup>138)</sup>。CSP + MTX 群と MTX 単独群との比較試験でも、前者において急性 GVHD の低下と生存率の向上がみられた<sup>42)</sup>。以上から CSP + MTX が標準的とされてきたが<sup>51, 139)</sup>、TAC + MTX や MMF も用いられている<sup>140～142)</sup>。また、頻回輸血歴を有する患者に対する移植や、非血縁者間移植では前処置に ATG の使用が推奨されてきた<sup>140, 141, 143)</sup>。HLA 適合

同胞間移植におけるCY単独とCY + ATG (equine ATG もしくはLymphoglobulin<sup>®</sup>) 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<sup>144)</sup>、本試験には不十分な点も指摘され、また、最近のEBMTにおける多数例の解析でもATGの使用例で生存率が高く、ATGの使用は依然として推奨される<sup>145)</sup>。

## Ⅶ . 急性GVHDの治療

### 1 . 一次治療

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<sup>18, 146~148)</sup>。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<sup>11)</sup>。

#### 1)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。

#### 2)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(重症度Ⅱa)<sup>31)</sup>。
- 他の疾患の合併が考えられる場合。

#### 3)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、メチルプレドニゾロン(mPSL)あるいはプレドニゾロン(PSL)が用いられる。単剤でこれらより優れた薬剤は報告されていない<sup>18, 55, 146, 149)</sup>。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<sup>150)</sup>。また、急性GVHDがⅡ度以上になってからmPSL 2mg/kgで治療した群と、急性GVHD発症早期よりmPSL 10mg/kgを投与

した群との EBMT における後方視的比較検討では、後者で白血病再発率や感染死亡率が高かった<sup>151)</sup>。一方、シアトルでの後方視的比較研究では、重症度Ⅰ～Ⅱでは PSL 1 mg/kg での治療の有効性が示された<sup>31)</sup>。これらの結果から、重症度Ⅲ～Ⅳでは mPSL あるいは PSL 2 mg/kg の 1 日 2 分割投与(朝、夕)が、重症度Ⅱでは 1 mg/kg が標準的とされている<sup>11, 152, 153)</sup>。わが国では軽症例では mPSL あるいは PSL 0.5～1 mg/kg の少量投与も経験的にしばしば行われ、その有効性が知られている。ただし 2 mg/kg との前向き比較研究はなされていない。また重症度Ⅲ以上での PSL 1 mg/kg の効果については検証されていない<sup>149)</sup>。

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、重症度Ⅱa を“mild GVHD”，重症度Ⅱb～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 1 mg/kg に減量する代わりに、わが国では保険適応外であるが、非吸収性(一部は吸収される<sup>154)</sup>)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<sup>31)</sup>。このように局所療法によって、全身性ステロイドの投与量を必要最小限とすることは、移植成績に好影響を及ぼすものと考えられ、日本では保険適応外であるが、国際的に推奨されている<sup>11, 155)</sup>。消化管 GVHD における beclomethasone 経口投与法の有効性は、ランダム化比較試験<sup>156, 157)</sup>や非比較試験<sup>158, 159)</sup>によって報告されている<sup>160)</sup>。

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<sup>161)</sup>、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<sup>162)</sup>。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<sup>11)</sup>。

ステロイド投与期間に関しては、3 カ月と 5 カ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 カ月程度の投与期間が妥当と考えられる<sup>163)</sup>。ステロイドの有効率は、重症度が高いほど低い<sup>18, 146)</sup>。わが国における 3,436 例を対象としたステロイド反応性の報告では、63.7%に奏功が得られ、幹細胞源別にみると、臍帯血移植で反応が良好であった<sup>164)</sup>。

## 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<sup>165)</sup>、最近、イタリアのグループから、治療開始 5 日目のステロイド反応性が予後に関連するとの報告がなされ<sup>150, 166)</sup>、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<sup>61, 153, 167)</sup>。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<sup>61, 150, 153, 166, 167</sup>。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 週程度効果判定を待つのも妥当である<sup>153</sup>。ステロイドの投与期間に関するランダム化比較試験において, 86 日間と 147 日間の投与で差がなかったことから, 3 カ月程度の投与期間が妥当と考えられる<sup>163</sup>。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 日ごとに 10% 程度を目安に減量してよい。また, 3 ~ 5 日で 0.2 mg/kg ずつ減量し, 20 ~ 30 mg 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<sup>149</sup>。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<sup>146, 163, 167, 168</sup>, わが国では重症度 II 以上に対し 64% と報告されている<sup>164</sup>。

## 2 . 二次治療

### 1 ) 国際的に標準的な二次治療の適応を示す<sup>150, 166</sup>。

- 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。
- 治療によって症状が安定している場合, 重症度 III では 1 週間程度, 重症度 II では 2 週間程度効果を待つのも妥当である<sup>146, 149, 165</sup>。

### 2 ) 治療法

以下に具体的な二次治療を示すが, 海外においても比較試験によってその有用性が示されているものはなく, 多くはわが国では保険適応外である。CIBMTR のアンケート調査によれば, ATG, MMF, 抗 TNF 製剤, ステロイド・パルス, 抗 CD25 抗体などがよく使用されている<sup>169</sup>。英国のガイドラインでは, ATG, MMF, 抗 TNF 製剤, 体外循環光療法 (extracorporeal photopheresis : ECP) が二次治療の選択肢として, MTX, 間葉系幹細胞 (MSC) が三次治療として挙げられている<sup>11</sup>。シアトルの Deeg は, 皮膚 GVHD の二次治療として ATG, Campath, 抗 CD25 抗体, ECP, MMF などを, 肝 GVHD に ATG, 抗 CD25 抗体, ECP などを, 腸管 GVHD に BDP, ATG, 抗 TNF 製剤, MSC などを挙げている<sup>153</sup>。

#### ① ステロイド減量中の増悪

まずステロイドの再増量 (1 ~ 2 mg/kg) を行う。改善がみられない場合, すみやかに以下の治療法に移行する。

#### ② 中等量 ~ 大量ステロイドパルス療法

中等量 (2 ~ 4 mg/kg) あるいは大量 (10 ~ 20 mg/kg) の mPSL を 3 ~ 5 日間投与する。

中等量と大量の比較試験は行われていない。シアトルでの中等量 mPSL の有効率は 48% と報告されている<sup>165)</sup>。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<sup>166)</sup>、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<sup>153)</sup>。

### ③ ATG

ATG は国際的に最もよく使用されている二次治療薬である<sup>148, 152, 153)</sup>。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<sup>148, 153, 170 ~ 176)</sup>。製剤間また施設間でその投与方法はまちまちである<sup>152, 171)</sup>。

### ④ TAC

CSP から TAC への変更も試みられているが、現時点ではその有用性は明らかでない<sup>177, 178)</sup>。

### ⑤ MMF(保険適応外)

ステロイド抵抗性の急性 GVHD に有効であったとの少数例での報告がある<sup>179 ~ 183)</sup>。血中濃度の変動が大きく<sup>90, 184)</sup>、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。

### ⑥ 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<sup>11)</sup>。

### ⑦ その他の薬剤：参考として資料 5 に示す。

## 3 . 治療効果判定基準<sup>146, 185, 186)</sup>

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

## Ⅷ . 慢性 GVHD の治療

### 1 . 治療の適応

#### 1 ) 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。

## 2 )局所療法の適応

慢性 GVHD が重症度分類<sup>1)</sup> で軽症に分類される場合，すなわち 1～2 臓器に局限し，かつ機能障害をきたしていない場合は原則として局所療法を選択する。

## 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 0.5 mg/kg 以上投与中の発症，総ビリルビン 2 mg/dL 以上など）が適応となる<sup>1, 6, 187, 188)</sup>。

## 4 )全身療法開始時期

早期の治療開始は慢性 GVHD の重症化を防止する可能性があるが感染症の増加も懸念される。開始時期や治療強度は厳密なものではなく，種々の要件をふまえて患者ごとに決定される<sup>6)</sup>。① 慢性 GVHD 診断時予後不良因子の有無，② 基礎疾患が腫瘍性か非腫瘍性か，③ 感染症合併の有無とその危険性，④ 病変の伸展速度など。

## 2 . 予後推定因子

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 不良があげられる。

### 1 )Johns Hopkins score<sup>189)</sup>

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。

### 2 )IBMTR index<sup>190)</sup>

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。

### 3 )日本からの報告

JHSCT GVHD Working group の 4,818 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<sup>33)</sup>。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<sup>33)</sup>。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<sup>191)</sup>。

## 3 . 全身療法(一次治療)

### 1 )標準的治療法

CI 維持療法中に発症した場合や急速進行性の場合はステロイドが標準的である。PSL

1 mg/kg が標準とされるが、症状や合併症の有無によって、経験的にそれより少量での治療も行われている。CI 減量中に発症した場合はそれらの増量がまず試みられる治療法である<sup>192)</sup>。ステロイド投与中の発症であればステロイドの増量、CI を追加・増量するが標準的治療法はなく研究的治療となる<sup>193)</sup>。

## 2) CI の併用

ステロイドの量を減量できる利点をもつが、ステロイド単剤と比して成績の向上が期待できるのは血小板 10 万以下の症例に限られる<sup>194)</sup>。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<sup>195)</sup>。

## 3) ステロイド投与法

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 1 mg/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 1 mg/kg の隔日投与まで緩徐に減量するのを目標とする。有害事象出現を勘案しつつ症状の改善がある間は投与量を維持するか、月に 10～20% の緩徐な減量を行う方法をとる<sup>196)</sup>。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<sup>187)</sup>。最近の CIBMTR のアンケート調査によれば、約 80% の医師が隔日投与法を行っている<sup>169)</sup>。

## 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<sup>3, 6)</sup>。

- (a) Complete response (CR)：慢性 GVHD によるすべての臓器障害が消失（不可逆病変は進行がみられない）
- (b) Partial response (PR)：2 通りの評価方法が用いられている。
  - ・慢性 GVHD による障害の改善がみられ、悪化がない
  - ・スコアを用いて判定する方法：<http://www.asbmt.org/GVHDForms>
- (c) Progression (PG)：2 通りの評価方法が用いられている。
  - ・障害の悪化がみられる場合
  - ・スコアを用いて判定する方法：<http://www.asbmt.org/GVHDForms>
- (d) 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
- (e) Progression (PG)：悪化

## 5) CI の投与法

CSP 4～6 mg/kg (経口), TAC 0.09～0.12 mg/kg (経口) を血中濃度、有害事象を考

慮しつつ連日投与する<sup>197)</sup>。減量，中止は原則としてステロイドの中止後行う<sup>192)</sup>。

## 4 . 全身療法( 二次治療 )の適応

### 1 )二次治療の適応

一次治療である PSL 1 mg/kg を 2 週間投与しても増悪する場合，あるいは 4 ～ 8 週間 0.5 mg/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 0.5 mg/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<sup>6)</sup>。一方で，長期的に PSL を 0.25 mg/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<sup>198)</sup>。

### 2 )二次治療開始時期

重症で難治性の場合，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<sup>6)</sup>。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

### 1 )二次治療

標準的な治療法は確立されていない。日本で保険適応のある薬剤は限られる。

### 2 )治療法の選択

欧米では，MMF，シロリムス，ヒドロキシクロロキン，ECP，リツキシマブ，ペントスタチン，ステロイドパルス療法などが使用され，各種薬剤の第 2 相試験の結果によると約 40%以上に有効であるが，明らかに優れている治療法は確立されていない。7.5 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回の低用量 MTX 療法<sup>199)</sup> や 10 ～ 40 mg のプラバスタチン<sup>200)</sup> の報告もあるが，プラセボとの比較試験ではないため有用性は不明である。2008 年の CIBMTR のアンケート調査によれば，二次治療の約 50%で MMF が使用されていたが，最近の 20 年間で最も多くの第 II 相臨床試験が行われたのは ECP であった<sup>169)</sup>。代表的な二次治療薬を資料 5 に示す。効果判定は症状の改善度とステロイド減量効果によってなされる。

## 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<sup>5, 201)</sup>。局所療法・支持療法に関するエビデンス・レベルは文献 5 を参照されたい。

## 1) 皮膚および皮膚付属器

- (a) 予防として日光曝露を避ける。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<sup>202, 203)</sup>。
- (b) 局所療法としてステロイド外用剤(中強度剤から開始, 不応例または重症例には高強度剤または貼付剤, 顔面や陰部には低強度剤から開始), またはCI外用剤が有用であり<sup>202)</sup>, わが国では実施できないが, ECP療法が有効とされる<sup>188)</sup>。
- (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に効果が期待されるものにクロファジミン<sup>204)</sup>(ランプレレン<sup>®</sup>, 抗炎症作用をもつ抗ハンセン病剤), エトレチナート<sup>205)</sup>(チガソン<sup>®</sup>, ビタミンA誘導体で乾癬治療薬)がある。

## 2) 口唇と口腔粘膜

- (a) 予防策として口腔内と歯牙・歯肉を清潔に保つこと, 二次癌の出現に留意することが重要である。
- (b) 局所病変に対して中～高強度のステロイド外用剤塗布(口唇粘膜には非可逆性萎縮をもたらす可能性あるため避ける), 鎮痛外用剤, CI外用剤, PUVAがある<sup>188)</sup>。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) Mucocele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。

## 3) 眼病変

- (a) 乾性角結膜炎の軽症型には人工涙液の頻回点眼による角膜保護, 夜間の眼軟膏塗布, 中等症以上にはCSP点眼液などが有効である<sup>206~208)</sup>。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<sup>188, 209)</sup>。
- (b) ステロイド含有点眼は眼圧の上昇, 白内障, 不顕性角膜炎などの有害事象があるため, 炎症を抑制する目的で, あるいは全身療法の補助療法として短期間に限り使用するべきである。そのためにシクロスポリン点眼への切り替えも考慮する。
- (c) 涙点閉鎖術はシルマー試験5mm未満の重症例に適応がある。
- (d) 眼球乾燥を防止するため, 物理的な眼球保護法も有用である。

#### 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 defficile, 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<sup>188)</sup>。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。

#### 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<sup>188)</sup>。

#### 6 )肺病変

- (a) 閉塞性細気管支炎 (BO) は移植後 100 日から 1 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 年間は 3 カ月ごとの肺機能検査を行うことが推奨される。BO の重症度は肺機能検査 (FEV と DLco) をスコア化して評価する<sup>1)</sup>。
- (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<sup>210)</sup>。免疫グロブリン製剤の予防的補充は無効である。
- (c) 重症度スコアが 1 に達し、感染症が否定されれば、吸入ステロイド<sup>210)</sup>と気管支拡張剤を開始し、CT などにより BO と臨床診断されればステロイド 1 mg/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<sup>188, 211)</sup>。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<sup>212, 213)</sup>。重症例でかつ原疾患の治癒が高率に期待される場合には肺移植の適応も考慮される<sup>214)</sup>。

#### 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<sup>215)</sup>。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<sup>201)</sup>。

- (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無い。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, 造血細胞移植後の予防接種ガイドライン(日本造血細胞移植学会)を参照する。(http://www.jshct.com/)
- (c) 繰り返し副鼻腔炎や気道感染を発症し, 血清 IgG レベルが 400 mg/dL 未満の場合は免疫グロブリン製剤を投与してもよい。
- (d) ニューモシスティス肺炎は慢性 GVHD 患者にしばしば合併するため, 免疫抑制剤投与を受けているすべての患者において ST 合剤内服, あるいはペンタミジン吸入が行われるべきである。免疫抑制剤中止後の予防投与期間についてはコンセンサスが得られていない。
- (e) 慢性 GVHD 患者における糸状菌(アスペルギルス, ムコール, フサリウムなど)感染症は重大であるためその対策は重要であるが, 予防に関するコンセンサスは得られていない。
- (f) VZV 感染症に対する長期アシクロビルの予防投薬を慢性 GVHD 患者すべてに行う有用性は不明である。VZV seronegative の患者が水痘患者に接した場合には 96 時間以内に VZV 免疫グロブリンを投与すべきである。
- (g) day 100 以降の CMV 感染症に対する標準的な対策法は確立されていないが, 慢性 GVHD 患者においては抗原血症または PCR によるモニタリングと preemptive なガンシクロビル投与が推奨される。
- (h) インフルエンザ流行期における抗ウイルス剤(neuraminidase inhibitors)の empirical な投与の有用性は不明である。家族へのインフルエンザワクチンが推奨される。
- (i) HBV 既往感染者に対する B 型肝炎ワクチンの有効性も報告されている<sup>216)</sup>。

## 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 カ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。

(豊嶋 崇徳)

## 資料

### I . 急性 GVHD の鑑別疾患

#### 1 . 皮膚

##### 1 ) 皮疹の特徴

- ① GVHD の初発症状であることが多く、手掌、足底、顔面に好発する。
- ② 斑状丘疹の形態をとることが多く、掻痒感を伴う。
- ③ 出現部位は、他に前胸部、背部や局所照射部位に多い。
- ④ 重症化すれば、全身紅皮症、水疱形成、表皮剥離へと進展する。
- ⑤ 亜型の発疹として、acne 様のものや、毛孔一致性のものがある<sup>12)</sup>。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 (サテライトーシス)、色素失調を認める<sup>217)</sup>。
- 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<sup>218)</sup>を表7に示す。重症度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<sup>219)</sup>。この重症度は、必ずしも臨床的重症度を予見できない<sup>220)</sup>。

表7 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

皮膚急性 GVHD の病理学的重症度判断基準を示す。

(文献 218 より)

### 3) 鑑別診断

- ① 前処置関連毒性 (regimen related toxicity : RRT) : 大量化学療法や全身放射線照射による皮膚障害の頻度が高く、急性 GVHD で見られる皮疹との鑑別は、病理学的に特徴的所見が見られない限り困難である。移植後早期の生検組織では、病理学的に鑑別が困難な場合がある。
  - (a) RRT (狭義) : 皮膚における RRT は、表皮細胞障害と、血管障害がある。GVHD 病変の重複などにより、リンパ球浸潤を伴う場合があるが、リンパ球浸潤がほとんどみ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、メラニン沈着がみられ、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)<sup>221)</sup> : 移植後早期にみられる手掌、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みるが、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、扁平上皮化生をみる。
  - (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みられ、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、拡張がみられ、血管障害に伴う破碎赤血球を伴う小出血がみられる。二次的に血栓形成がみられるが、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、毛嚢一致性の急性 GVHD は、時に細菌、真菌感染症あるいは放射線障害、ステロイド座瘡に類似する。特殊型としてブドウ球菌性皮疹 (staphylococcal scaled-skin syndrome : SSSS) がある。HHV-6 の活性化がこの時期に起こることが知られている<sup>222)</sup> 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、海綿状皮膚炎 (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,  $\gamma$ -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<sup>14~16)</sup>。
- ③ 肝臓単独のGVHDはまれである<sup>18)</sup>。

### 2 )病理

- ① 急性GVHDは,発症早期に肝生検が行わ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みられる<sup>223)</sup>。
  - (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VOD<sup>224)</sup>:放射線照射,化学療法後に,他に原因となる疾患がなく,疼痛を伴う肝腫大,腹水貯留,体重増加,およびビリルビン上昇を呈し,肝中心静脈閉塞を伴う循環障害性肝障害をきたす疾患で,病変の首座が類洞内皮細胞にあることからsinusoidal obstruction syndrome(SOS)とも呼ばれ<sup>225)</sup>,こちらが病態を反映した名称である。病因は,放射線照射,化学療法により,肝内細静脈,類洞内皮細胞障害,凝固系の活性化により,肝中心静脈の内腔狭小化,閉塞を呈し,循環障害性肝障害をきたすと考えられる。移植前の肝炎の既往,肝障害の存在,放射線照射の既往などが危険因子と考えられる<sup>224)</sup>。前処置薬剤との関連が報告されており,特にブスルファン,CYが重要である<sup>226,227)</sup>。その他BCNUやエトポシドも関連があると考えられている<sup>224)</sup>。
  - (a) 臨床像:① 有痛性肝腫大,② 総ビリルビンの増加,③ 腹水貯留を伴う体重増加が主要3兆候である。その他,輸血抵抗性血小板減少,腎不全を呈する。移植後20日以内の発症が多いが<sup>228)</sup>,20日以降に発症する例が多いとする報告もある<sup>229)</sup>。以下の2つの基準のうちいずれかを満たす場合VODと診断する。
  - (b) McDonaldらの基準<sup>228)</sup>:移植後30日以内に下記のうち2つ以上の所見を認める
    - ・黄疸(総ビリルビン2mg/dL以上)
    - ・肝腫大と右上腹部痛

- 腹水あるいは原因不明の体重増加（2%以上）
- (c) Jones らの基準<sup>230)</sup>：移植後3週間以内に2 mg/dL 以上の高ビリルビン血症を認め、以下のうち2つ以上の所見を認める
- 肝腫大
  - 腹水
  - 5%以上の体重増加
- (d) 発症頻度：欧米では10～60%であるが<sup>231)</sup>、わが国では、23 移植施設の1991～1995年、1,199例で5.8%と報告されている<sup>232)</sup>。Kami ら<sup>233)</sup>の単一施設の報告では14.6%、Hasegawa ら<sup>229)</sup>の小児例では27.1%、Ohashi ら<sup>234)</sup>の多施設共同研究では、18.5%と報告されている。
- (e) 重症度分類：重症度は通常 retrospective に定義され、その予後はVOD全体で28%、重症例では98%と報告されている<sup>224)</sup>。予後との関連では、黄疸の出現時期、程度、および体内水分貯留の程度、輸注不応性血小板減少の有無、腎不全、呼吸不全などの多臓器不全の有無が重要と考えられる<sup>235)</sup>。
- 軽症：治療を要することなく、臨床所見が完全に軽快する
  - 中等症：治療を必要とするが、臨床所見が完全に軽快する
  - 重症：Day 100 までに臨床所見が軽快しないか、死亡症例。
- (f) 予防：VODの予防にはこれまでUDCA, prostaglandin E1 (PGE<sub>1</sub>), heparin などの薬剤の投与が有効と報告されているがランダム化比較試験で有効性が確認されているのはUDCA (1回300 mg, 1日2回)のみである<sup>236, 237)</sup>。
- (g) 治療：これまでの報告ではVODに対する治療としてはPGE<sub>1</sub>, tissue plasminogen activator (tPA), defibrotide が有効とされている。PGE<sub>1</sub>は、その血管拡張作用と抗血栓作用が期待されるが副作用に注意が必要である<sup>238)</sup>。tPAはfibrinに結合したplasminogenに対する親和性が高いため線溶が強いとされているが臨床的に用いられた場合は重篤な出血をきたす場合が多くその使用には慎重にならざるを得ない<sup>239)</sup>。それに対してdefibrotideは線溶も強くかつ重篤な出血を来たす頻度は少ないため治療のみならず予防的にも使用されその有効性が欧米から報告されているが国内には導入されていない<sup>240, 241)</sup>。わが国では新鮮凍結血漿投与の試みもなされている<sup>242)</sup>。
- (h) 病理像：肝内細静脈である中心静脈、亜小葉静脈の狭窄、閉塞を認める。中心静脈中心領域の類洞内皮細胞から病変が生じ、内皮細胞下の浮腫、線維化が連続性に中心静脈に及ぶ。この線維化により、静脈内腔の狭小化、閉塞する。リンパ球などの炎症細胞浸潤は乏しく、血栓形成は基本的に見られない。静脈閉塞に伴い

中心静脈中心性うっ血，肝細胞の虚血性壊死が見られる。生検された時期により，病変は新旧さまざまな像を呈し，慢性化すると中心静脈周囲の壊死した肝細胞の吸収による癍痕形成が見られるのみの場合がある。確定診断には，肝生検が必要であるが，危険を伴い，臨床病態から VOD の疑いとして，注意深い経過観察が必要である。

- ② 感染症：肝炎をきたすウイルスである CMV，アデノウイルス（ADV），単純ヘルペス（HSV），水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV），Epstein-Barr ウイルス（EBV），B 型肝炎ウイルス（HBV），C 型肝炎ウイルス（HCV）は，多くの場合 AST/ALT の上昇が顕著で，鑑別は比較的容易である。肝内に微小膿瘍を形成する真菌感染症や，遷延性胆道感染症である cholangitis lenta による黄疸とは，臨床像や画像診断による鑑別が重要である。
- ③ 薬剤性：MTX，CSP，ST 合剤，抗真菌剤などの移植後必須の薬剤の多くは肝障害をきたす。胆汁うっ滞型の薬剤性肝障害との鑑別は困難である。CSP の肝毒性は，移植後 1 週間程度の投与早期にみられ，総ビリルビンのみが軽度上昇することが多い。MTX 併用は悪化させる。
- ④ RRT：移植初期の肝障害で，day 7 頃までに軽快傾向を呈するものは，前処置による肝障害を疑うべきであるが，day 7 以降に出現する肝障害では VOD との鑑別が必要である。
- ⑤ Thrombotic microangiopathy（TMA）：溶血に伴う間接ビリルビン優位の黄疸に加え，虚血性胆管障害（ischemic cholangiopathy）による胆汁うっ滞性肝障害による黄疸も考慮が必要である。
- ⑥ 溶血性黄疸：血液型不一致の場合には，遅延型溶血に注意が必要である。
- ⑦ 多臓器不全や心不全：通常急性 GVHD との鑑別は容易である。

### 3 . 消化管障害

#### 1 ) 特徴

- ① 水様性または血性の下痢
- ② 腹痛や悪心・嘔吐，麻痺性イレウスを伴うことがある。
- ③ 消化管単独の GVHD は稀である<sup>18)</sup>。
- ④ 上部消化管の GVHD<sup>19)</sup> 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

表8 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。

消化管急性 GVHD の病理学的重症度判定基準を示す。

(文献 244 より)

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<sup>243)</sup>。病理学的重症度(表8)と下痢量はよく相関する<sup>244)</sup>。

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

### 3) 鑑別診断

- ① 感染症：CMV, enterovirus, ADV, rotavirus, EBV などのウイルス性腸炎は、臨床像のみでの鑑別は困難で、生検診断、ウイルス学的検討を加えることで多くは診断が可能である。細菌、真菌感染は、病原体の同定に便培養が必須である。
- ② 腸管 TMA<sup>245)</sup>：移植関連微小血管障害による虚血性腸炎を呈する病態で、水様下痢に始まり、腹痛を伴い、血性下痢に移行する。重症例では致死的となる。大腸内視鏡による生検診断が必須であるが、病変部が回盲部や上部大腸に比較的好発するため、回盲部までの全大腸の検索が望ましい。病理診断は、必ずしも容易ではないが、微小血管障害、上皮細胞成分の虚血性脱落 (crypt ghost)、間質の硝子様変性、炎症性変化の乏しい病変を特徴とし、全例に血小板血栓が同定されるわけではない。血小板血栓の同定には、血小板の免疫染色が有用である。
- ③ RRT：移植後7日頃までは、移植前処置による粘膜炎の影響で下痢が高頻度で見られる。前処置の影響がなくなる頃から増悪する下痢は、GVHD の発症や、TMA による虚血性腸炎を疑い、大腸内視鏡検査を実施することが望ましい。

## II . 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<sup>246, 247)</sup>。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<sup>248)</sup>。また G-CSF 投与により発症の増加がみられる<sup>246)</sup>。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<sup>246, 249)</sup>。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<sup>250)</sup>。Spitzer の提唱した診断基準を示す。生着から 96 時間以内に発症し、急性 GVHD を除外した上で、大基準 3 つ、あるいは大基準 2 つと 1 つ以上の小基準をみたすものとされている<sup>247)</sup>。

#### 大基準

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

#### 小基準

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

治療は、可能であれば G-CSF の投与を中止し<sup>251)</sup>、必要ならステロイドの投与を行う。1 ~ 2 mg/kg の mPSL を投与される場合が多いが<sup>246)</sup>、呼吸不全を呈す重症例では mPSL 1 ~ 2 g のパルス療法も行われている<sup>252)</sup>。多くは短期間で減量可能であるが、その後急性 GVHD を発症することもあり、注意を要する。

## 2 . 血球貪食症候群

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) は、骨髄・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、sIL-2R 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<sup>253)</sup>。移植後のアロ免疫応答と関連すると考えられる<sup>254 ~ 256)</sup>。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<sup>257)</sup>。同種移植後早期の HPS 発症にはさまざま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<sup>258)</sup>。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 に対するエトポシド療法の試みが報告されている<sup>259)</sup>。

### Ⅲ . Transplantation associated microangiopathy( TAM )

#### 1 . 概念

Thrombotic microangiopathy(TMA)は造血幹細胞移植後に、微小血管に血管内皮細胞障害、血管壁の硝子様変性を伴う肥厚からなる微小血管障害 (microangiopathy) をきたし、虚血性臓器障害を呈する疾患である。微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome:HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura :TTP) を包括する概念である<sup>260, 261)</sup>。EBMT では、移植関連微小血管障害 (transplantation associated microangiopathy :TAM)の用語を用いているが、本疾患は微小血管障害が基本病態であり、血小板血栓形成はすべての症例に観察されるのではないため、より妥当な表現といえる。

#### 2 . 臨床像

MAHA, 中枢神経障害, 腎障害, 虚血性腸炎などの臓器障害による臨床症状を呈する。発熱, 黄疸, 中枢神経症状, 下痢, 下血などが主要症状であり, 急性GVHDとの鑑別が問題となる場合がある。破碎赤血球の増加, LDH 高値の持続, 血小板輸血に反応しない進行性血小板減少が見られるが, 血管内皮細胞障害を示す特異的検査所見の異常は明らかではないことが多い。TAM でみられる中枢神経症状は免疫抑制剤による脳症と同様で, 後頭葉に強いMRI, T2強調画像で高信号となる病変を呈し, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome<sup>262)</sup>としてまとめられたが, 白質以外にも病変が見られることから, posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)と呼ばれることが多い。TAMの診断基準(表9~表11)には, 主要な臨床症状と, 破碎赤血球, LDHなどが取り入れられているが, 必ずしも病勢を反映しない。病理診断が重要であるが, 腸管以外での生検は困難であり, また診断の難しさがある。腸管型TAM<sup>245, 263)</sup>は日本で提唱された概念であり, 腸管GVHDに類似した症状を呈するが, いまだ世界的にはコンセンサスが得られていない。

移植前処置の化学療法, 放射線照射による毒性, 移植後の免疫抑制剤の副作用, 血管親和性の高いCMVなどの感染症やGVHDの関与など, さまざまな複合要因より発生すると考えられるが, GVHDによる変化や, 明らかなウイルス感染が見られる場合までTMAに含めるかは見解の一致を見ない。また, CIによる高血圧や一過性の脳浮腫, 可逆性の白質脳症を呈するCSP脳症やTAC脳症を, TAMの1病型にするかなど, さまざまな意見があり, いまだに混乱した概念である<sup>264)</sup>。

最近, 移植後TMA小児患者において complement factor H (CFH) に対する自己抗体が高頻度に見られると報告された。CFHに関連する遺伝子の部分欠失をもつ host の形質

**表 9** BMT CTN 毒性評価委員会による TMA の診断基準

1 . 破碎赤血球の存在( 強拡大による検鏡で 1 視野に 2 個以上の赤血球断片を認める )
2 . 同時期に LDH の上昇( 施設基準値以上 )がみられること
3 . 同時期にその他の原因によって説明できない腎障害, または中枢神経障害の存在
4 . 直接, 間接 Coombs テストが陰性

腎障害はクレアチニン値の前値より 2 倍以上の上昇あるいはクレアチニンクリアランスの 50% の低下とする。

( 文献 265 より )

**表 10** BMT CTN 毒性評価委員会による TMA の重症度基準

Grade 1	破碎赤血球が見られるが, その他の臨床所見を認めない
Grade 2	破碎赤血球が見られ, 血清クレアチニン値が正常上限の 3 倍以内の上昇を伴う
Grade 3	破碎赤血球が見られ, 血清クレアチニン値が正常上限の 3 倍を超える上昇を伴う
Grade 4	破碎赤血球が見られ, 透析を要する腎機能障害, または脳症の所見を伴う

注) Grade 1 の例では, TMA の診断基準を満たさない。したがって, Grade 1 はあくまでも TMA の可能性に留まり, 臨床試験や登録データとしては TMA と報告しないこと。

( 文献 265 より )

**表 11** EBMT と European Leukemia Net による TAM の診断基準

1 . 末梢血中に 4 % を超える破碎赤血球を認める
2 . 新たに発生し, 遷延かつ進行性の血小板減少( 血小板数 5 万 / $\mu$ L 未満, あるいは発症前から 50% 以上の減少 )
3 . 急速に出現し, 遷延する LDH の上昇
4 . ヘモグロビン値の低下, もしくは赤血球輸血頻度の増加
5 . 血清ハプトグロブリン値の低下

上記, 1 . ~ 5 . の項目をすべて満たすこと。

( 文献 266 より )

細胞がドナー由来の抗原を認識して抗体を産生して CFH を減少することにより atypical HUS と同様の機序で血管内皮障害が起こると考えられる。少なくとも一部の TAM に補体 alternative pathway の異常が関与しているが今後の検証が必要である。

### 1 ) TMA の診断基準

Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network(BMT CTN)<sup>265)</sup>, および EBMT と European Leukemia Net の合同研究グループから<sup>266)</sup>, それぞれ独自の診断基準が提唱されている(表 9 ~ 表 11)。

### 3 . TAM の病理

Microangiopathy に基づく臓器障害の概念であり、病理学的に整理されるべき疾患概念である。病理所見は、微小血管障害とその二次性の循環障害による病変とに分けられる。

#### 1 )微小血管障害の病理像<sup>267)</sup>

毛細血管、細動脈、小動脈などの微小血管に、内皮細胞障害と、血管壁の変性を見る。内皮細胞障害に伴う血小板血栓が見られることがあるが、頻度は必ずしも高くない。内皮細胞障害は、内皮細胞の腫大、核の濃染化、異型核の出現、内皮細胞の消失などがさまざまな程度でみられる。血管壁の硝子様変性を伴う肥厚が特徴的で、小動脈では血管平滑筋細胞の変性による減少がみられる。毛細血管や微小血管の不整形の拡張、虚脱、血管数の減少がみられる。

腸管の虚血性変化は、腺管単位でみられることが多く、虚血壊死に陥る腺管は、腺管の鑄型構造を残し、上皮細胞が消失する crypt ghost を呈する<sup>268)</sup>。腸管 GVHD の重症度Ⅳ病変との鑑別が難しいが、細胞浸潤が乏しく、特にTリンパ球浸潤はわずかにみられるのみである。

腎病変はTTP/HUSでみられる変化やCSP腎症やTAC腎症と呼ばれる病変<sup>269)</sup>と基本的に同様である。糸球体病変は、係蹄の内皮細胞消失、係蹄腔の虚脱、不規則な拡張、血小板血栓形成などがみられ、尿細管領域では、基底膜の硝子様肥厚、尿細管上皮細胞の脱落、不規則な再生性変化がみられる。

中枢神経病変の病理像の検討は少数のみで、血管壁のフィブリン沈着、内皮細胞の腫大、アストロサイトの軽度の増加、浮腫、脱髄などが知られている。軽微な変化が多く、血管障害以外に明確な所見が得られないことが多い。

### 4 . TAM の治療

TAM の特異的治療法として、有効性が確立した方法はない。血漿交換は、ADAMTS13 活性低下による古典的 TTP と異なり<sup>270, 271)</sup>、移植後 TMA では明らかな有効性は示されていない<sup>265, 272)</sup>。新鮮凍結血漿輸注、抗血小板剤、蛋白分解酵素阻害剤、ステロイドなどさまざまな治療法は、明らかな有効性が示されていない。CSP や TAC が TAM の増悪因子であり、その減量ないしは中止に効果が期待されるが<sup>245)</sup>、病変の進展、増悪を抑制するに留まり、重症例では必ずしも効果が得られない。少数例ではあるが defibrotide、リツキサン、トロンボモジュリン、エクリツマブの有効性が報告されている<sup>273 ~ 276)</sup>。

## IV . GVHD 予防プロトコル

### 1 . CSP + MTX

MTX : 15-10 mg/m<sup>2</sup> (i.v.)    day 1

## 2 . GVHD 第3版

10-7 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) day 3, 6, (11)

CSP : 3 mg/kg (d.i.v) 2分割または持続投与 day -1 ~

5 ~ 6 mg/kg (p.o.) 2分割投与 day -1 ~

day 50 以降, 週に 5 % ずつ減量, GVHD が発症していなければ 6 カ月で中止。

## 2 . CSP + mPSL

mPSL : 0.5 mg/kg (2分割) day 7 ~ day 14

1.0 mg/kg (2分割) day 14 ~ day 28

0.5 mg/kg (内服) day 29 ~ day 42

0.3 mg/kg (内服) day 43 ~ day 56

0.2 mg/kg (内服) day 57 ~ day 72

CSP : 3 mg/kg 2分割または持続投与 day -1 ~

## 3 . MTX 単独

MTX : 15 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) day 1

10 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) day 3, 6, 11

and weekly, until day 102

## 4 . TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) day 1

10-7 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) day 3, 6, (11)

TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.) day -1 ~

0.15 mg/kg (p.o.) 経口投与可能になった時点より day 50 まで

以降, 週に 5 % ずつ減量し, 慢性 GVHD が発症していなければ 6 カ月で中止

## V . 免疫抑制剤の使用法

### 1 . MTX

#### 1 ) 用法・用量

- ① 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) が原法。
- ② 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 7 mg/m<sup>2</sup> (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。5 mg/m<sup>2</sup> の少量投与も行われている<sup>277)</sup>。
- ③ MTX 単独予防法の場合, 以後週 1 回投与する (資料Ⅳ参照)。
- ④ Day 1 は造血幹細胞輸注から 24 時間以上あけて投与すること
- ⑤ 以下の場合には MTX の投与の減量・中止を考慮する  
腎障害, 肝障害, 重症口内炎, 胸水, 腹水, 体重増加
- ⑥ 急性 GVHD や慢性 GVHD の 2 次治療として, MTX 3 ~ 10 mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与も報

告されている<sup>199, 278, 279)</sup>。

## 2)副作用

口内炎，肝障害，骨髓抑制(末梢血回復遅延)，大球性貧血。folinic acid(ロイコボリン)の投与は副作用防止に有効とされるが<sup>280)</sup>，保険適応外。

## 2. CSP

### 1)用法

- ①本文中に示した。やむを得ない場合を除き，CSPの投与量を急激に減量することは，重症型の急性GVHD発症がしばしば経験されるため危険である。
- ②腎障害時にはCSPの減量が必要である<sup>36, 281)</sup>。参考としてオリジナルの減量法を示す<sup>36, 281)</sup>。  
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メルファランを含む前処置では，CSPによる腎障害をきたしやすくなるので注意する。
- ④ネオーラル経口投与に切り替える際は2～3倍量を投与し，早い時期に血中濃度を測定し，用量を調節する。

### 2)血中濃度

- ①CSP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<sup>282)</sup>。血中濃度と急性GVHDの頻度は相関し<sup>283)</sup>，血中濃度の測定は必須である。CSPは血球移行性に温度依存性があるため，全血血中濃度を測定する。現在は，蛍光偏向免疫測定法(FPIA法)が主流である。測定システムによって測定値に差がありうるので，注意が必要である。CSP血中濃度は投与開始から約1週間で安定化するが，初期には週に2回の測定が望ましく，腎障害出現時，投与量変更時，投与経路変更時(静注→経口)には必要に応じて測定する。
- ②300ng/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。

### 3)他剤との相互作用<sup>284~286)</sup>

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

- ①血中濃度を上昇させるもの  
カルシウム拮抗剤，ステロイドパルス，フルコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，エリスロマイシンおよびその誘導体，ダナゾール，グレープフルーツなどの一部の柑橘類
- ②血中濃度を低下させるもの  
リファンピシン，イソニアジド，フェニトイン，フェノバルビタール，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

アミノグリコシド系抗生剤, アムホテリシン- B, ST 合剤, メルファラン, 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<sup>281)</sup>。腎障害発生時は CSP 投与量の減量が必要である。ときに TMA をきたし, 重症例では予後不良である。このような場合は, CSP の速やかで注意深い減量と他剤への変更が必要である。急速に CSP の濃度を低下させる必要があるときは, 血液吸着を行う。CSP は分子量が大きいので血液透析は無効である。

② 浮腫, 高血圧:ナトリウム貯留にともなう水分貯留で高血圧をきたす。ステロイドと併用する場合特に注意が必要で, 時に高血圧性脳症をみる。殆どは利尿剤に反応するが, 降圧剤 (Ca 拮抗剤が第一選択) を要する場合もある。ただし, 利尿剤・降圧剤の投与により腎障害が増悪する場合があります, 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 CSP 血中濃度の上昇を来たすので注意が必要である。移植後早期にみられることが多い。

④ 低 Mg 血症, 振戦:振戦は高頻度に見られるが, 痙攣は極くまれである。腎からの Mg 喪失に関係があり, Mg 製剤にて補正すると軽快する<sup>287)</sup>。

⑤ 多毛, 歯肉腫脹:カルシウム拮抗剤との併用で歯肉腫脹のリスクが上昇する。

⑥ 溶血性貧血:Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) で, 網状赤血球の増加, ハプトグロビンの低下を伴う。CSP の中止, 減量で軽快する。

⑦ 中枢神経系毒性:CSP およびその代謝産物による中枢神経系への直接障害, 肝障害時の代謝異常, 尿細管障害を介する電解質異常 (低 Na 血症, 低 Mg 血症など), TMA, あるいは高血圧性脳症が発症に関連する。小児例に多い傾向があり, 急性 GVHD 極期で, ストロイドが併用される時期に多い。対策として, CSP を数日間中止し, 血中濃度に注意 (必ずしも血中濃度が高い時に発症するとは限らない) し, 高血圧に対する降圧剤の投与と電解質バランスの補正を行う。亜型として, calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) があり, 耐え難い表在性の痛みが下肢などにおこり, その痛みは難治性である<sup>288 ~ 290)</sup>。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 その他：高脂血症，高血糖，嘔吐，嘔気，乳腺線維腺腫，二次性のリンパ腫など。

### 3 . TAC

#### 1 )用法

- ① 通常投与量：経口投与の場合は 0.06 mg/kg/day を 1 日 2 回投与する。非経口の場合は 0.02 ~ 0.03 mg/kg/day を生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。参考として米国での臨床試験での減量基準を示す<sup>291)</sup>。  
クレアチニン値 1 ~ 1.5 倍の上昇：0 ~ 25%減量  
クレアチニン値 1.6 ~ 1.9 倍の上昇：50 ~ 75%減量  
クレアチニン値 1.9 倍以上の上昇：いったん中止し，腎機能改善すれば，50%量で再開
- ③ CSP との併用は腎障害の発生確率高いため，CSP を 1 日中止した後開始する。
- ④ 経口投与に変更時は 3 ~ 4 倍量投与する。

#### 2 )血中濃度

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

#### 3 )他剤との相互作用

CSP と同様の薬剤相互作用がみられ，CSP の項，3) 他剤との相互作用を参照

#### 4 )副作用

CSP と同様の副作用を呈し，CSP の項，4) 副作用と対策を参照。ただし，多毛，歯肉腫脹は少ない。

### 4 . 副腎皮質ステロイド

#### 1 )用法・用量

- ① GVHD 予防：ステロイドを含む regimen の標準的予防法に対する優位性は確立されていない。代表的な投与法は資料 4 に示す。
- ② GVHD 治療：第 VII，VIII 章参照。

#### 2 )副作用

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

## 5 . ATG

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

### 1 )用法・用量

- ① 各製剤ごとに投与量は異なり、いずれも至適な用法・用量は定まっていない。人種や HLA 適合度・幹細胞ソース、ATG 時期などによって効果が左右される。
- ② GVHD 予防：欧米を中心に非血縁者間移植や HLA 不適合移植<sup>103, 104, 106, 113, 292, 293</sup>、骨髄非破壊的移植<sup>294 ~ 297</sup> で使用されてきた。サイモグロブリンは総量 2.5 ~ 15 mg/kg<sup>102 ~ 104, 106, 113, 292 ~ 297</sup>、ゼットブリンは欧米では総量 45 ~ 60 mg/kg<sup>106, 298</sup> が投与されている。日本人での至適投与量は明らかでなく、慎重な投与が必要である。たとえば、ゼットブリンは総量 5 ~ 10 mg/kg でも日本人では GVHD 抑制効果が認められている (福田ら；未発表データ)。
- ③ GVHD 治療：さまざまな投与方法が行われている<sup>152, 166, 171</sup>。
- ④ 投与方法：生食液に溶解後、1 回 4 ~ 12 時間以上かけて中心静脈ラインより点滴静注する。輸注関連毒性を予防するために、投与前および投与中に mPSL 1 ~ 2 mg/kg および抗ヒスタミン剤を投与する。また前もって、十分な問診と試験投与・皮内テストを行うことが望ましい。
- ⑤ 他の薬剤との相互作用は未知数である。輸血や血漿タンパク製剤などの血液製剤との同時投与は避ける。血小板減少に対する血小板輸血が必要な場合は、ATG 投与を行う前には終了するように行う。
- ⑥ 重篤な感染症を合併している場合や、弱毒生ワクチンを投与中の患者、以前に同種類の血清製剤投与歴のある患者では禁忌とされている。

### 2 )副作用

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

## 6 . CAMPATH-1H( alemtuzumab )( 保険適応外 )

ATG と比較しロット間の品質差がないこと、半減期が長いこと、GVHD の予防効果が強いこと、B 細胞も抑制するため移植後リンパ増殖症の発症頻度が低いことなどの利点があるが、ウイルス感染などのリスクは ATG 同様に高い<sup>299~304</sup>。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<sup>305, 306</sup>。

### 1 )用法・用量

- ① 至適な投与量は不明であり、HLA の適合度や背景疾患によって異なると考えられる。また、投与の時期(移植日との間隔)も体内での T 細胞除去の強度に影響する。
- ② GVHD 予防:欧米では非血縁者間移植や HLA 不適合移植で移植前処置に併用されている。成人では体重にかかわらず 10 ~ 20 mg/day を 5 日間投与しているプロトコルが多い<sup>301, 307 ~ 309</sup>。一方、国内の HLA 不適合移植における臨床試験では 0.2 mg/kg/day の 6 日間(day -8 ~ -3)の投与で十分な GVHD 予防効果が認められたため、現在、用量を設定する医師主導治験が行われている。
- ③ GVHD 治療:GVHD 治療の臨床試験の報告は少ない。
- ④ 初回投与時の輸注関連毒性(発熱、皮疹)の頻度が高く、特にアナフィラキシーに注意が必要である。輸注関連毒性を軽減する対策としての一法を示す。まず前投薬として mPSL 1 mg/kg とクロルフェニラミン 10 mg/body を投与する。またアセトアミノフェン 0.4 ~ 0.5 g を経口投与する。投与初日は安全性確認のため、まず alemtuzumab 3mg 分を生理食塩水 100 mL 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 100 mL 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。

## 7 . MMF( 保険適応外 )

MMF は、MTX と異なり骨髄抑制が少なく、CI と異なり血管内皮細胞障害が少なく、制御性 T 細胞温存作用もある<sup>310</sup>。ミコフェノール酸(MPA)のプロドラッグで、血液、消化管粘膜、肝臓などで MPA に加水分解され、T および B 細胞内のイノシン 1 リン酸脱水素酵素を特異的に阻害して、活性化リンパ球の DNA 合成を阻害し細胞増殖を抑制する。

### 1)用法・用量

副作用として可逆性の消化管、骨髄毒性がみられる。血中濃度モニタリングの重要性も示唆されている<sup>90~92)</sup>。用法・用量としては、1日量として1,000~3,000 mgの2分割(12時間ごと)あるいは3分割(8時間ごと)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15 mg/kgを12時間ごと、8時間ごと、6時間ごとの投与が比較され、安全性と有効性の観点から15 mg/kgを8時間ごとの投与が第II相試験の用量として採用された<sup>90)</sup>。一方、Cleveland clinicで実施されたCSP + MMFとCSP + MTXとのランダム化試験では、1回量500 mgの8時間ごと投与が用いられた<sup>87)</sup>。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1 gなど、やや少量から投与する方法も報告されている<sup>183, 311)</sup>。

### 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

#### ①GVHD予防

骨髄移植を対象としたランダム化比較試験においてCSP + MMF群ではCSP + MTX群に比較して、重症口内炎の発症が低頻度(21% vs 65%)で、好中球生着がすみやかであった(11日 vs 18日)<sup>87)</sup>。急性、慢性GVHDの頻度には差がみられなかった。また、シアトルでの主にPBSCT例を対象としたCSP + MMFの第I / II相試験でも、CSP + MTXと同等のGVHD予防効果がみられている<sup>90)</sup>。

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<sup>311)</sup>。

③ Secondary treatment: 少数例での使用経験の結果が報告されている<sup>179~182)</sup>。

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<sup>179~182, 312~315)</sup>。

## 8 . TNF 阻害(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抗体であるインフリキシマブと、可溶性TNFp75受容体とIgGのFc部分の融合タンパクであるエタネルセプトが使用されている。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<sup>316)</sup>。

## 2) インフリキシマブ(保険適応外)

インフリキシマブは欧米では 10 mg/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、5 mg/kg の投与が行われている<sup>317)</sup>。全奏成功率 (CR + PR) は 60 ~ 80% 程度で、臓器別有効率では、消化管、皮膚で高いが、肝臓に対する有効率は 50% 以下である<sup>174, 318 ~ 321)</sup>。小児例での使用経験も報告されている<sup>319)</sup>。また初期治療として、mPSL 単剤と mPSL + インフリキシマブ併用の第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<sup>174)</sup>。

## 3) エタネルセプト(保険適応外)

エタネルセプト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 2 mg/kg と併用し、69% の完全寛解率が報告され mPSL 単独の historical control と比較して良好な成績が得られる可能性が報告されている<sup>322, 323)</sup>。これらの報告では 0.4 mg/kg (最高 25 mg まで)、週 2 回の皮下投与が行われた。

## 9. 抗 IL-2 レセプター抗体(保険適応外)

バシリキシマブ、Daclizumab は IL-2 $\alpha$  サブユニット (CD25) に対する遺伝子組換えによるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。バシリキシマブは 20 mg/day で週 2 回 (day 1, 4) 投与されることが多い<sup>324 ~ 326)</sup>。Daclizumab は 1 mg/kg 週 1 ~ 2 回の投与が行われている<sup>327, 328)</sup>。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、奏成功率 (CR + PR) は 50 ~ 80% 程度と報告されている<sup>324 ~ 326, 328)</sup>。臓器別有効率は皮膚 > 消化管 > 肝臓の順である<sup>324, 325)</sup>。感染症の発症に注意を要す。また、GVHD に対する初期治療として、mPSL 単剤と daclizumab + mPSL 併用療法のランダム化比較試験が行われたが、併用群での 1 年生存率が低かったため、試験中止となった<sup>327)</sup>。

## 10. ペントスタチン(保険適応外)

ステロイド不応性急性 GVHD に対し Johns Hopkins のグループによって、Phase I 試験が行われ、1.5 mg/m<sup>2</sup>、3 日間投与が最大耐用量と報告された<sup>329)</sup>。

## 11. エンドキサン・パルス療法(保険適応外)

ステロイド不応性急性 GVHD に対し 1 g/m<sup>2</sup> のエンドキサン・パルス療法が 9 例に行われ、有効性が認められたと報告されている<sup>330)</sup>。一方、ステロイド不応性の hepatic variant 型の肝 GVHD に対し、1 g/m<sup>2</sup> のエンドキサン・パルス療法が 52% で CR、29% で PR が得られたと報告されている<sup>331)</sup>。

## 12. リツキシマブ(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、リツキシマブの臨床試験が行われるようになった 21 例の extensive type のステロイド抵抗性例を対象に 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 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<sup>332)</sup>。他にも同様の成績が報告されている<sup>332~339)</sup>。特に皮膚、筋症状に対する有用性が報告されている。投与方法は悪性リンパ腫の治療に準じる。

### 13 . ECP(保険適応外)

ECPは体外に取り出した末梢血単核球に光感受性を高める8-メトキシソラレン処理した後に長波長紫外線UV-A照射(PUVA)を行い体内へ戻す治療法である。通常、初期治療として週2~3回のECPを3カ月実施し、効果があれば継続して維持療法として月2回を継続する。これまでのステロイド抵抗性慢性GVHDに対する報告によれば、皮膚病変に対する60~80%の高い奏功率が示され、早期開始による改善率向上も示唆されている<sup>340,341)</sup>。皮膚以外の病変に対する有効率は報告によりばらつきが大きいが、粘膜、肝や肺病変にも有効と報告されている<sup>341)</sup>。最近、ステロイド治療抵抗性、依存性または不耐容の皮膚病変を有する慢性GVHD患者100例を対象とした前方視的無作為化国際多施設共同研究が行われた<sup>342)</sup>。主要評価項目である治療開始後12週の皮膚病変スコアの改善割合は両群間に有意差はなかったものの、治療開始後24週までの皮膚病変改善やステロイド投与量を減少できた患者の割合は、ECP群で有意に高かった。

---

## 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* 11 : 945-956, 2005.
- 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* 12 : 31-47, 2006.
- 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* 12 : 252-266, 2006.
- 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* 12 : 126-137, 2006.
- 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* 12 : 375-396, 2006.
- 6) Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, et al : National Institutes of Health Consensus Develop-

- ment Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : W. Design of Clinical Trials Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 491-505, 2006.
- 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* **12** : 31-36, 2006.
  - 8) Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al : Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **102** : 756-762, 2003.
  - 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* **10** : 178-185, 2004.
  - 10) Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al : Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* **48** : 587-592, 2013.
  - 11) Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al : Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* **158** : 30-45, 2012.
  - 12) Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER : Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* **124** : 688-691, 1988.
  - 13) Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, et al : Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease : results of decision analysis. *Arch Dermatol* **142** : 175-182, 2006.
  - 14) Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al : Chronic graft-versus-host disease of the liver : presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* **32** : 1265-1271, 2000.
  - 15) Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al : Hepatitis variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* **100** : 3903-3907, 2002.
  - 16) 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* **27** : 1007-1010, 2001.
  - 17) Ma SY, Au WY, Ng IO, et al : Hepatitis variant of graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation : clinicopathologic features and prognostic implication. *Transplantation* **77** : 1252-1259, 2004.
  - 18) 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* **75** : 1024-1030, 1990.
  - 19) Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al : Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease : clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* **76** : 624-629, 1990.
  - 20) Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, et al : Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* **16** : 2907-2912, 2010.
  - 21) 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* **103** : 982-989, 2008.
  - 22) Schmit M, Bethge W, Beck R, et al : CT of gastrointestinal complications associated with hematopoietic stem cell transplantation. *AJR American journal of roentgenology* **190** : 712-719, 2008.
  - 23) 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. *The British journal of radiology* **85** : e416-423, 2012.
  - 24) Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al : Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* **67** : 1172-1175, 1986.
  - 25) Saliba RM, de Lima M, Giralt S, et al : Hyperacute GVHD : risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* **109** : 2751-2758, 2007.
  - 26) Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al : Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the

- skin. *Sci Transl Med* 2 : 13ra12, 2010.
- 27) Ferrara JL, Harris AC, Greenson JK, et al : Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 118 : 6702-6708, 2011.
  - 28) Paczesny S : Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers. *Blood* 121 : 585-594, 2013.
  - 29) 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* 369 : 529-539, 2013.
  - 30) 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* 18 : 295-304, 1974.
  - 31) 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* 113 : 2888-2894, 2009.
  - 32) Jacobsohn DA : Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 41 : 215-221, 2008.
  - 33) Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al : Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2013.
  - 34) Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al : An official American Thoracic Society research statement : noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation : idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 : 1262-1279, 2011.
  - 35) Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al : A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 306 : 392-397, 1982.
  - 36) 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* 314 : 729-735, 1986.
  - 37) 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* 73 : 1729-1734, 1989.
  - 38) 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* 68 : 119-125, 1986.
  - 39) 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* 19 : 2605-2607, 1987.
  - 40) Sullivan K, Storb R, Buckner D, et al : Graft-versus-Host Disease as Adoptive Immunotherapy in Patients with Advanced Hematologic Neoplasms. *New England Journal of Medicine* 320 : 828-834, 1989.
  - 41) 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* 76 : 1037-1045, 1990.
  - 42) 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* 83 : 2749-2750, 1994.
  - 43) 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* 89 : 3880-3887, 1997.
  - 44) 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* **95** : 1572-1579, 2000.
- 45) 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* **65** : 1325-1334, 1985.
  - 46) 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* **66** : 698-702, 1985.
  - 47) 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* **9** : 1255-1261, 1985.
  - 48) 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* **71** : 293-298, 1988.
  - 49) 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* **329** : 1225-1230, 1993.
  - 50) Lazarus HM, Volgelsang 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* **19** : 577-600, 1997.
  - 51) Bacigalupo A: Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2007** : 23-28, 2007.
  - 52) 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* **26** : 405-411, 2000.
  - 53) Peters C, Minkov M, Gadner H, et al: Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft-versus-host disease in children. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party Paediatric Diseases and the International Study Committee of the BFM family-subcommittee Bone Marrow Transplantation (IBFM-STG). *Bone Marrow Transplant* **21** Suppl 2 : S57-60, 1998.
  - 54) 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* **103** : 3655-3661, 2004.
  - 55) Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, et al : A Survey of the Prophylaxis and Treatment of Acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* **19** : 759-764, 1997.
  - 56) 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* **47** : 1459-1464, 2012.
  - 57) 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* **36** : 145-150, 2005.
  - 58) 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* **32** : 881-887, 2003.
  - 59) 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. *American journal of hematology* **81** : 838-844, 2006.

- 60) 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* **77** : 1423-1428, 1991.
- 61) Bacigalupo A : Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* **137** : 87-98, 2007.
- 62) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al : Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* **101** : 4711-4713, 2003.
- 63) Nawa Y, Hara M, Tanimoto K, et al : Single-dose daily infusion of cyclosporine for prevention of Graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from HLA allele-matched, unrelated donors. *Int J Hematol* **83** : 159-163, 2006.
- 64) 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* **92** : 144-151, 2010.
- 65) 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* **33** : 549-552, 2004.
- 66) 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* 2013.
- 67) 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. *American journal of hematology* **83** : 226-232, 2008.
- 68) 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* **3** : 194-201, 1997.
- 69) 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* **88** : 315-323, 2003.
- 70) 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* **24** : 763-768, 1999.
- 71) 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* **30** : 161-165, 2002.
- 72) 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* **16** : 755-758, 1995.
- 73) 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* **38** : 539-546, 2006.
- 74) 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* **87** : 3514-3519, 1996.
- 75) 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* **85**: 3746-3753, 1995.
- 76) Uberti JP, Silver SM, Adams PT, et al : Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* **19** : 1233-1238, 1997.
  - 77) 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* **62**: 1806-1810, 1996.
  - 78) 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* **92** : 2303-2314, 1998.
  - 79) 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* **28** : 181-185, 2001.
  - 80) 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* **88** : 3634-3641, 1996.
  - 81) 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* **96** : 2062-2068, 2000.
  - 82) 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* **88** : 4383-4389, 1996.
  - 83) 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* **3**: 25-33, 1997.
  - 84) Yanada M, Emi N, Naoe T, et al : Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* **34** : 331-337, 2004.
  - 85) 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* **4** : 157-163, 1998.
  - 86) 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* **45** : 1161-1166, 2010.
  - 87) Bolwell B, Sobeks 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* **34** : 621-625, 2004.
  - 88) 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and*

- Marrow Transplantation **16** : 937-947, 2010.
- 89) 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* **93** : 523-531, 2011.
  - 90) 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* **11** : 495-505, 2005.
  - 91) 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* **42** : 113-120, 2008.
  - 92) Giaccone L, McCune JS, Maris MB, et al : Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* **106** : 4381-4388, 2005.
  - 93) 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* **14** : 664-671, 2008.
  - 94) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP : Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* **70** : 1382-1388, 1987.
  - 95) 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* **27** : 1133-1140, 2001.
  - 96) Chao NJ, Snyder DS, Jain M, et al : Equivalence of 2 effective graft-versus-host disease prophylaxis regimens : results of a prospective double-blind randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* **6** : 254-261, 2000.
  - 97) Ruutu T, Volin L, Parkkali T, et al : Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor : a prospective randomized study. *Blood* **96** : 2391-2398, 2000.
  - 98) Ross M, Schmidt GM, Niland JC, et al : Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prevention of acute graft-vs.-host disease : effect on chronic graft-vs.-host disease and long-term survival. *Biol Blood Marrow Transplant* **5** : 285-291, 1999.
  - 99) Matsuyama T, Kojima S, Kato K : Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* **22** : 21-26, 1998.
  - 100) Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, et al : Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings : a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* **32** : 171-176, 2003.
  - 101) 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* **10** : 855-864, 2009.
  - 102) Bacigalupo A : Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis : efficacy and side effects. *Bone Marrow Transplant* **35** : 225-231, 2005.
  - 103) 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* **98** : 2942-2947, 2001.

- 104) 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* **12** : 560-565, 2006.
- 105) Bashir Q, Munsell MF, Giralt S, et al : Randomized phase II trial comparing two dose levels of thymoglobulin in patients undergoing unrelated donor hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* **53** : 915-919, 2012.
- 106) Basara N, Baurmann H, Kolbe K, et al : Antithymocyte globulin for the prevention of graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia : results from the multicenter German cooperative study group. *Bone Marrow Transplant* **35** : 1011-1018, 2005.
- 107) Bredeson CN, Zhang MJ, Agovi MA, et al : Outcomes following HSCT using fludarabine, busulfan, and thymoglobulin:a matched comparison to allogeneic transplants conditioned with busulfan and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 993-1003, 2008.
- 108) Kim HJ, Min WS, Cho BS, et al : Successful prevention of acute graft-versus-host disease using low-dose antithymocyte globulin after mismatched, unrelated, hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 704-717, 2009.
- 109) Call SK, Kasow KA, Barfield R, et al : Total and active rabbit antithymocyte globulin (rATG ; Thymoglobulin) pharmacokinetics in pediatric patients undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 274-278, 2009.
- 110) Busca A, Locatelli F, Flonta SE, et al : In vivo T-cell depletion with pretransplant low-dose antithymocyte globulin is associated with reduced transplant-related mortality and improved clinical outcome in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated and partially matched related donors. *American journal of hematology* **86** : 214-217, 2011.
- 111) Huang XJ, Zhu HH, Chang YJ, et al : The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* **119** : 5584-5590, 2012.
- 112) Al-Kadhimi Z, Gul Z, Rodriguez R, et al:Anti-thymocyte globulin (thymoglobulin), tacrolimus, and sirolimus as acute graft-versus-host disease prophylaxis for unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 1734-1744, 2012.
- 113) Deeg HJ, Storer BE, Boeckh M, et al : Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 573-584, 2006.
- 114) Siddiqi T, Blaise D : Does antithymocyte globulin have a place in reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 246-250, 2012.
- 115) 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* **29** : 79-91, 1990.
- 116) 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* **15** : 1767-1777, 1997.
- 117) 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* **102** : 1541-1547, 2003.
- 118) Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al:Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* **339** :

- 1186-1193, 1998.
- 119) Aversa F: Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: experience in Europe and the United States. *Bone Marrow Transplant* **41** : 473-481, 2008.
  - 120) Schumm M, Lang P, Bethge W, et al : Depletion of T-cell receptor alpha/beta and CD19 positive cells from apheresis products with the CliniMACS device. *Cytotherapy* **15** : 1253-1258, 2013.
  - 121) Kato S, Yabe H, Yasui M, et al : Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34 + selected cells from an HLA haplo-identical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant* **26** : 1281-1290, 2000.
  - 122) Kawano Y, Takaue Y, Watanabe A, et al : Partially mismatched pediatric transplants with allogeneic CD34 (+) blood cells from a related donor. *Blood* **92** : 3123-3130, 1998.
  - 123) Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al : Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haplo-identical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 1073-1084, 2006.
  - 124) 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* **36** : 1-8, 2008.
  - 125) Lu DP, Dong L, Wu T, et al : Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* **107** : 3065-3073, 2006.
  - 126) Lee KH, Lee JH, Lee JH, et al : Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* **118** : 2609-2617, 2011.
  - 127) 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* **14** : 641-650, 2008.
  - 128) Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al : Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* **118** : 282-288, 2011.
  - 129) 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* **100** : 1611-1618, 2002.
  - 130) 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* **351** : 2265-2275, 2004.
  - 131) 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* **369** : 1947-1954, 2007.
  - 132) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al : Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* **103** : 489-491, 2004.
  - 133) 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* **109** : 1322-1330, 2007.
  - 134) 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* **17** : 1814-1821, 2011.

- 135) Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al : Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* **80** : 34-40, 2005.
- 136) 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* **39** : 31-39, 2007.
- 137) 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* **92** : 366-371, 2011.
- 138) 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* **96** : 1690-1697, 2000.
- 139) Young NS, Calado RT, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* **108** : 2509-2519, 2006.
- 140) 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* **100**: 799-803, 2002.
- 141) Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, et al : Aplastic anemia. *Int J Hematol* **82** : 408-411, 2005.
- 142) 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* **133** : 305-314, 2006.
- 143) 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* **84**:941-949, 1994.
- 144) Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al : Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* **109** : 4582-4585, 2007.
- 145) Bacigalupo A, Socie 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* **97** : 1142-1148, 2012.
- 146) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al : A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease : initial treatment. *Blood* **76** : 1464-1472, 1990.
- 147) Aschan J: Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* **14** : 601-607, 1994.
- 148) Doney KC, Weiden PL, Storb R, et al : Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *American journal of hematology* **11** : 1-8, 1981.
- 149) 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. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **18** : 1150-1163, 2012.
- 150) 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* **92** : 2288-2293, 1998.
- 151) Ruutu T, Hermans J, van Biezen A, et al : How should corticosteroids be used in the treatment of acute GVHD? EBMT Chronic Leukemia Working Party. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* **22** : 614-615, 1998.

- 152) Hsu B, May R, Carrum G, et al : Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease : an international practice survey. *Bone Marrow Transplant* **28** : 945-950, 2001.
- 153) Deeg HJ : How I treat refractory acute GVHD. *Blood* **109** : 4119-4126, 2007.
- 154) 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 Cancer & chemotherapy* **37** : 267-270, 2010.
- 155) Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al : Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* **363** : 2091-2101, 2010.
- 156) McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al : Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease : a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* **115** : 28-35, 1998.
- 157) 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* **109** : 4557-4563, 2007.
- 158) Bertz H, Afting M, Kreisel W, et al : Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant* **24** : 1185-1189, 1999.
- 159) 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* **38** : 577-579, 2006.
- 160) Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al : Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **15** : 395-405, 2009.
- 161) 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* **114** : 511-517, 2009.
- 162) Alousi AM, Bolaños-Meade J, Lee SJ : Graft-versus-host disease : state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : S102-108, 2013.
- 163) 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* **56** : 577-580, 1993.
- 164) 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* **19** : 1183-1189, 2013.
- 165) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al : A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease : secondary treatment. *Blood* **77** : 1821-1828, 1991.
- 166) 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 non-responders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* **107** : 4177-4181, 2006.
- 167) 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* **6** : 441-447, 2000.
- 168) 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* **8** : 387-394, 2002.

- 169) Lee SJ, Joffe S, Artz AS, et al: Individual physician practice variation in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **26** : 2162-2170, 2008.
- 170) 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* **40** : 162-166, 1985.
- 171) Dugan MJ, DeFor TE, Steinbuch M, et al : ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease : predictors of response and survival. *Ann Hematol* **75** : 41-46, 1997.
- 172) Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al: Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* **27** : 1059-1064, 2001.
- 173) Arai S, Margolis J, Zahurak M, et al : Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* **8** : 155-160, 2002.
- 174) Antin JH, Chen AR, Couriel DR, et al: Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **10** : 655-668, 2004.
- 175) 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* **8** : 40-46, 2002.
- 176) Remberger M, Aschan J, Barkholt L, et al : Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant* **15** : 147-153, 2001.
- 177) Koehler M, 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* **15** : 895-899, 1995.
- 178) 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* **26** : 985-991, 2000.
- 179) Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol* **84** : 681-685, 2005.
- 180) 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* **73** : 56-61, 2004.
- 181) Baudard M, Vincent A, Moreau P, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* **30** : 287-295, 2002.
- 182) 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* **83**:80-85, 2006.
- 183) Pidala J, Kim J, Perkins J, et al : Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* **45** : 919-924, 2010.
- 184) 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* 2008.
- 185) 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* **95** : 83-89, 2000.
- 186) Teachey DT, Bickert B, Bunin N : Daclizumab for children with corticosteroid refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **37** : 95-99, 2006.
- 187) 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 Mar-*

- row Transplant **16** : 1611-1628, 2010.
- 188) Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al : Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* **158** : 62-78, 2012.
- 189) 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* **102** : 802-809, 2003.
- 190) Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al : Severity of chronic graft-versus-host disease : association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* **100** : 406-414, 2002.
- 191) 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* **137** : 142-151, 2007.
- 192) Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, et al : Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* **79** : 221-228, 2004.
- 193) Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME : Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 215-233, 2003.
- 194) 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* **100** : 48-51, 2002.
- 195) Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al : Chronic graft-versus-host disease : a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 38-45, 2003.
- 196) Lee SJ, Flowers ME : Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 134-141, 2008.
- 197) Flowers ME, Lee S, Vogelsang G : An update on how to treat chronic GVHD. *Blood* **102** : 2312, 2003.
- 198) Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, et al : Treatment of chronic graft-versus-host disease : Past, present and future. *The Korean journal of hematology* **46** : 153-163, 2011.
- 199) Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al : Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **36** : 337-341, 2005.
- 200) Hori A, Kanda Y, Goyama S, et al : A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* **79** : 372-374, 2005.
- 201) 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* **12** : 138-151, 2006.
- 202) Penas PF, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A : Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* **5** : 403-416, 2004.
- 203) Hausermann P, Walter RB, Halter J, et al : Cutaneous Graft-versus-Host Disease : A Guide for the Dermatologist. *Dermatology* **216** : 287-304, 2008.
- 204) Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, et al : Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood* **89** : 2298-2302, 1997.
- 205) Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al : Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* **93** : 66-70, 1999.
- 206) Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, et al : GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* **25** : 1101-1103, 2000.

- 207) 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* **31** : 579-583, 2003.
- 208) 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* **41** : 293-302, 2008.
- 209) Kojima T, Higuchi A, Goto E, et al: Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea* **27** Suppl 1 : S25-30, 2008.
- 210) Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al: Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **41** : 63-67, 2008.
- 211) Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, et al: Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jama* **302** : 306-314, 2009.
- 212) Or R, Gesundheit B, Resnick I, et al : Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease : a pilot study. *Transplantation* **83** : 577-581, 2007.
- 213) 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* **46** : 1551-1556, 2011.
- 214) 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* **86** : 369-373, 2007.
- 215) CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients : recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **6** : 659-727, 2000.
- 216) 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* **14** : 1226-1230, 2008.
- 217) 平林紀男, 伊藤雅文 : 皮膚 GVHD の病理. *病理と臨床* **15** : 210-214, 1997.
- 218) Lerner KG, Kao GF, Storb R, et al : Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc* **6** : 367-371, 1974.
- 219) Sale GE, Lerner KG, Barker EA, et al : The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* **89** : 621, 1977.
- 220) Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, et al : Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* **21** : 988-996, 1997.
- 221) Reynaert H, De Coninck A, Neven AM, et al : Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **10** : 185-187, 1992.
- 222) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al: Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* **78** : 1381-1384, 1991.
- 223) Shulman HM, Sharma P, Amos D, et al : A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* **8** : 463-470, 1988.
- 224) McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al : Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* **118** : 255-267, 1993.
- 225) DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB : Toxic injury to hepatic sinusoids : sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* **22** : 27-42, 2002.

- 226) Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al : Pharmacokinetics of busulfan : correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **25** : 55-61, 1989.
- 227) Modzelewski JR, Jr, Daeschner C, Joshi VV, et al : Veno-occlusive disease of the liver induced by low-dose cyclophosphamide. *Mod Pathol* **7** : 967-972, 1994.
- 228) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al : Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation : diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* **4** : 116-122, 1984.
- 229) Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, et al : Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies : incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* **22** : 1191-1197, 1998.
- 230) Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al : Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* **44** : 778-783, 1987.
- 231) 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* **92** : 3599-3604, 1998.
- 232) Oh H, Takahashi S, Sakamaki S, et al : Hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* **24** : 223-224, 1999.
- 233) Kami M, Mori S, Tanikawa S, et al : Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation : retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* **20** : 397-402, 1997.
- 234) Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al : The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *American journal of hematology* **64** : 32-38, 2000.
- 235) Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al : Venocclusive disease of the liver : development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* **11** : 1729-1736, 1993.
- 236) Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al : Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **128** : 975-981, 1998.
- 237) Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, et al : A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **5** : 407-411, 1990.
- 238) Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, et al : A phase I / II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venocclusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* **84** : 724-730, 1993.
- 239) Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, et al : Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* **80** : 2458-2462, 1992.
- 240) Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, et al : Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide : compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* **92** : 737-744, 1998.
- 241) Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al : Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease : results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* **111** : 1122-1129, 2000.
- 242) Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al : Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of

- von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant* **40** : 251-259, 2007.
- 243) 平林紀男, 伊藤雅文 : GVHD の今日の問題点—病理の視点. *病理と臨床* **15** : 210-214, 1997.
- 244) Sale GE, Shulman HM, McDonald GB, et al : Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* **3** : 291-299, 1979.
- 245) 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* **33** : 1143-1150, 2004.
- 246) Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, et al : Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **16** : 175-182, 1995.
- 247) Spitzer TR : Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **27** : 893-898, 2001.
- 248) Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, et al : An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant* **25** : 405-409, 2000.
- 249) Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, et al : Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* **19** : 101-106, 1997.
- 250) Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A : Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* **177-184**, 1996.
- 251) Karlin L, Darmon M, Thiery G, et al : Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* **36** : 245-250, 2005.
- 252) Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, et al : Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **27** : 1299-1303, 2001.
- 253) Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al : High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol* **147** : 543-553, 2009.
- 254) 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* **114** : 1689-1695, 2009.
- 255) Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, et al : Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *American journal of hematology* **84** : 764-766, 2009.
- 256) 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* **48** : 926-931, 2013.
- 257) Abe Y, Choi I, Hara K, et al : Hemophagocytic syndrome : a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **29** : 799-801, 2002.
- 258) Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, et al : Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant* **37** : 629-634, 2006.
- 259) Koyama M, Sawada A, Yasui M, et al : Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **86** : 466-467, 2007.
- 260) Pettitt AR, Clark RE : Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **14** : 495-504, 1994.
- 261) Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, et al : Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy : a case series. *Bone Marrow Transplant* **15** : 247-253, 1995.

- 262) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* **334** : 494-500, 1996.
- 263) Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al : Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* **44** : 43-49, 2009.
- 264) George JN, Li X, McMinn JR, et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation : a diagnostic dilemma. *Transfusion* **44** : 294-304, 2004.
- 265) Ho VT, Cutler C, Carter S, et al : Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary : thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 571-575, 2005.
- 266) Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al : Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy : results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* **92** : 95-100, 2007.
- 267) 平林紀男 : Thrombotic microangiopathy (TMA). *臨床血液* **41** : 491-495, 2000.
- 268) 伊藤雅文, 藤野雅彦, 金容亀 : 骨髓移植病理 : 骨髓移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) を中心に. *病理と臨床* **19** : 634-640, 2001.
- 269) Shulman H, Striker G, Deeg HJ, et al : Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation : glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* **305** : 1392-1395, 1981.
- 270) van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al : von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **93** : 3798-3802, 1999.
- 271) Peyvandi F, Siboni SM, Lambertenghi Delilieri D, et al : Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* **134** : 187-195, 2006.
- 272) Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* **19** : 148-154, 2007.
- 273) Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al : Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **29** : 542-543, 2002.
- 274) Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al : Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* **82** : 638-644, 2006.
- 275) Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al : Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* **161** : 279-280, 2013.
- 276) Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, et al : Successful treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* **45** : 803-805, 2010.
- 277) 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* **38** : 421-426, 2006.
- 278) 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* **36** : 343-348, 2005.
- 279) Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, et al : Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* **41** : 571-577, 2008.
- 280) 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 transplanta-

- tion. *Bone Marrow Transplant* **9** : 349-354, 1992.
- 281) 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* **40** : 249-253, 1985.
  - 282) Yee GC, McGuire TR, Gmur DJ, et al: Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation. Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation* **46**: 399-402, 1988.
  - 283) Yee GC, Self SG, McGuire TR, et al : Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* **319** : 65-70, 1988.
  - 284) Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al : Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* **30** : 141-179, 1996.
  - 285) Wadhwa NK, Schroeder TJ, Pesce AJ, et al: Cyclosporine drug interactions: a review. *Ther Drug Monit* **9** : 399-406, 1987.
  - 286) Leather HL: Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplant needs to know. *Bone Marrow Transplant* **33** : 137-152, 2004.
  - 287) June CH, Thompson CB, Kennedy MS, et al : Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation* **41** : 47-51, 1986.
  - 288) Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al : Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) : a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* **14**: 16-23, 2001.
  - 289) Kida A, Ohashi K, Tanaka C, et al: Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* **126** : 288, 2004.
  - 290) Fujii N, Ikeda K, Koyama M, et al: Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **83** : 459-461, 2006.
  - 291) Przepiorka D, Devine S, Fay J, et al: Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **24** : 1053-1056, 1999.
  - 292) Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, et al : Prophylactic antithymocyte globulin reduces the risk of chronic graft-versus-host disease in alternative-donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* **8** : 656-661, 2002.
  - 293) Meijer E, Cornelissen JJ, Lowenberg B, et al : Antithymocyte globulin as prophylaxis of graft failure and graft-versus-host disease in recipients of partially T-cell-depleted grafts from matched unrelated donors : a dose-finding study. *Exp Hematol* **31** : 1026-1030, 2003.
  - 294) Duggan P, Booth K, Chaudhry A, et al : Unrelated donor BMT recipients given pretransplant low-dose antithymocyte globulin have outcomes equivalent to matched sibling BMT : a matched pair analysis. *Bone Marrow Transplant* **30** : 681-686, 2002.
  - 295) Mohty M, Bay JO, Faucher C, et al : Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* **102** : 470-476, 2003.
  - 296) Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al : Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **353** : 1321-1331, 2005.
  - 297) Saito T, Kanda Y, Kami M, et al : Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* **8** : 1014-1020, 2002.
  - 298) Schleuning M, Gunther W, Tischer J, et al : Dose-dependent effects of in vivo antithymocyte globulin during conditioning for allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors in patients with chronic phase CML. *Bone Marrow Transplant* **32** : 243-250, 2003.

- 299) 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* **92** : 4581-4590, 1998.
- 300) Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al : In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* **96** : 2419-2425, 2000.
- 301) Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al : Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation : clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol* **25** : 690-697, 2007.
- 302) 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* **99** : 4357-4363, 2002.
- 303) 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* **36** : 1001-1008, 2005.
- 304) Mihiu CN, King E, Yossef-O, et al : Risk factors and attributable mortality of late aspergillosis after T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society* 2007.
- 305) 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* **79** : 1351-1357, 2005.
- 306) 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. *American journal of hematology* **88** : 294-300, 2013.
- 307) Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al : Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* **23** : 9387-9393, 2005.
- 308) Lim ZY, Ho AY, Ingram W, et al : Outcomes of alemtuzumab-based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* **135** : 201-209, 2006.
- 309) Das-Gupta EP, Russell NH, Shaw BE, et al : Long-term outcome of unrelated donor transplantation for AML using myeloablative conditioning incorporating pretransplant Alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 724-733, 2007.
- 310) Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, et al : Inhibition of CD4 + CD25 + regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood* **108** : 390-399, 2006.
- 311) 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* **33** : 2121-2123, 2001.
- 312) 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* **11** : 307-313, 2005.
- 313) Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al : Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* **88** : 837-839, 2003.
- 314) 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* **25** : 1067-1071, 2000.
- 315) Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G : Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* **24** : 517-520,

- 1999.
- 316) Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al: Infiximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients : a cohort study. *Blood* **102** : 2768-2776, 2003.
  - 317) Yamane T, Yamamura R, Aoyama Y, et al: Infiximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. *Leuk Lymphoma* **44** : 2095-2097, 2003.
  - 318) Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al : Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* **104** : 649-654, 2004.
  - 319) Sleight BS, Chan KW, Braun TM, et al: Infiximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant* **40** : 473-480, 2007.
  - 320) Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al : Infiximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* **89** : 1352-1359, 2004.
  - 321) Pidala J, Kim J, Field T, et al : Infiximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **15** : 1116-1121, 2009.
  - 322) 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* **11** : 680-687, 2005.
  - 323) Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al : Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood* **111** : 2470-2475, 2008.
  - 324) 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* **130** : 568-574, 2005.-
  - 325) Funke VA, de Medeiros CR, Setubal DC, et al : Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* **37** : 961-965, 2006.
  - 326) Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, et al : Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **30** : 899-903, 2002.
  - 327) 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* **104** : 1559-1564, 2004.
  - 328) 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* **40** : 481-486, 2007.
  - 329) Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al: Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* **23** : 2661-2668, 2005.
  - 330) Mayer J, Krejci M, Doubek M, et al: Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **35** : 699-705, 2005.
  - 331) Mayer J, Krejci M, Pospisil Z, et al : Successful treatment of steroid-refractory hepatic variant of liver graft-vs-host disease with pulse cyclophosphamide. *Exp Hematol* **37** : 767-773, 2009.
  - 332) Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al : Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* **108** : 756-762, 2006.
  - 333) 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* **133** : 275-279, 2000.
- 334) 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* **9** : 505-511, 2003.
- 335) Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, et al: Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* **104** : 2603-2606, 2004.
- 336) Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al: Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant* **40** : 273-277, 2007.
- 337) Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al: Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* **20** : 172-173, 2006.
- 338) Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, et al : Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* **41** : 909-911, 2008.
- 339) 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* **95** : 1935-1942, 2010.
- 340) Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, et al : Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1288-1295, 2009.
- 341) Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al : Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD : Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 1-17, 2011.
- 342) 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* **112** : 2667-2674, 2008.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会  
GVHD(第3版)部会

---

豊嶋 崇徳*	北海道大学大学院医学研究科血液内科
伊藤 雅文	名古屋第一赤十字病院病理部
井上 雅美	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科
加藤 剛二	名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科
谷口 修一	虎ノ門病院血液内科
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院血液内科
矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
森下 剛久	愛知県厚生連江南厚生病院血液・腫瘍内科

\*部会長