



造血細胞移植 ガイドライン GVHD

(急性GVHDについては第2版)

2008年7月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン GVHD

目 次

I. 目的	3
II. 急性GVHDと慢性GVHDの分類	4
III. 急性GVHDの診断	6
IV. 慢性GVHDの診断	9
V. 慢性GVHDの重症度分類	12
VI. GVHD予防	14
VII. 急性GVHDの治療	17
VIII. 慢性GVHDの治療	20
資料1. 急性GVHDの鑑別疾患	24
資料2. 生着症候群と血球貪食症候群	28
資料3. Thrombotic microangiopathy (TMA)	29
資料4. GVHD予防プロトコール	32
資料5. 免疫抑制剤の使用法	33
参考文献	39

本ガイドラインで使用されている略語

ASBMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation
ATG: antithymocyte globulin
BMT CTN: Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network
BO: bronchiolitis obliterance
CDC: Center of Disease Control
CI: calcineurin inhibitors
CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV: cytomegalovirus
CSP: cyclosporin
CY: cyclophosphamide
EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
FEV: forced expiratory volume
GVHD: graft-versus-host disease
HPS: hemophagocytic syndrome
IDSA: Infectious Disease Society of America
KPS: Karnofsky performance score
LFS: lung function score
MMF: mycophenolate mofetil
mPSL: methylprednisolone
MTX: methotrexate
NIH: National Institutes of Health
PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation
PS: performance status
PSL: prednisolone
PUVA: psoralen ultra-violet A
RRT: regimen related toxicity
SOS: sinusoidal obstruction syndrome
TAC: taclorimus
TAM: transplantation associated microangiopathy
TMA: thrombotic microangiopathy
TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura
UDCA: ursodeoxycholic acid
VOD: veno-occlusive disease

I. 目的

本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併するGVHDの診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、GVHDに対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の標準化、安全性向上、臨床研究の推進に寄与することを目的とする。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¹⁻⁶。わが国の造血幹細胞移植医療も国際的標準化をめざす観点から、これに基づいて改訂した。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⁷、欧米の教科書、総説にもエビデンス・レベルが記載されていない状況を鑑み、本ガイドラインでもエビデンス・レベルは記載していない。エビデンス・レベルとしては不十分であってもなるべく多くの臨床研究の結果を紹介するよう心がけた。とくにわが国で保険適応となっている薬剤は少なく、保険適応薬のみでは難治例に対して十分対応できない場合もあり、国際的に認められ、使用されている薬剤については参考として記載した。また、わが国における臨床研究の結果はできるだけ取り上げた。今後も本ガイドラインは、GVHDに関する知見の集積に応じて定期的に内容を吟味し、改訂する。

Ⅱ. 急性GVHDと慢性GVHDの分類

急性GVHDは、移植後100日以内に発症する古典的（classical）急性GVHDと、100日以降に発症する非典型的急性GVHDに分類される¹。古典的急性GVHDは、斑丘疹状の皮疹、嘔気、嘔吐、るいそう、水様下痢、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎などの典型的な臨床症状を呈する群で、非典型的急性GVHDは、古典的急性GVHDの臨床病態が100日以降も持続する持続型（persistent）、いったん軽快した急性GVHDが100日以降に再燃する再燃型（recurrent）、100日以降にde novoに発症する遅発性（late-onset）急性GVHDが含まれる。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^{8,9}。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。

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

表 2.
GVHD の臓器別病理学的所見 (文献²より)

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 +/- 表皮及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

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。ここで、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日以内にみられるものをさす。病変部位の病理学的診断は可能な限り実施する。特に一臓器のみの場合、あるいは他疾患との鑑別困難の場合は病理学的診断が不可欠である。

3. 診断の参考事項（資料1－3参照）

- 3.1 移植前治療あるいは移植後の免疫抑制剤等薬剤や各種感染症によりひきおこされる種々の臓器障害との鑑別診断は重要である。これらの疾患は急性GVHDと同時に存在することも多く、臨床的に鑑別が困難な場合もしばしばみられる。
- 3.2 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¹⁰。
- 3.3 肝GVHDは通常、直接ビリルビン優位の黄疸が主体で、AST、ALTの上昇は軽微である。AST、ALTの上昇が主体の“hepatic” variant liver GVHDも報告されている¹¹⁻¹³。
- 3.4 移植後早期(1ヶ月以内)の他臓器のGVHDのサインを伴わない肝機能障害は、急性GVHDより、前処置毒性、veno-occlusive disease (VOD, あるいはsinusoidal obstruction syndrome；SOSとも呼ばれる)など他疾患を考える^{7, 14}。移植後中期(1ヶ月－3ヶ月)のALPを主体とした肝機能異常は、他臓器のGVHDのサインがなくても急性GVHDでありえる。
- 3.5 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。
- 3.6 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¹⁵。
- 3.7 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^{16, 17}。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。

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¹⁸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。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。

表3. 臓器障害の stage

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

- a) ビリルビン上昇, 下痢, 皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を1つ落とし, 疾患名を明記する. 複数の合併症が存在したり, 急性GVHDの関与が低いと考えられる場合は主治医判断で stage を2-3落としとしても良い.
- b) 火傷における "rule of nines" (成人), "rule of fives" (乳幼児) を適応 (図).
- c) 3日間の平均下痢量. 小児の場合は ml/m² とする.
- d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要.
- e) 消化管GVHDの stage 4は, 3日間平均下痢量成人 > 1,500ml, 小児 >833ml/m² でかつ, 腹痛または出血 (visible blood) を伴う場合を指し, 腸閉塞の有無は問わない.
- f) 小児の下痢量に関しては, いままで成人の基準を単純に体表面積換算して算出してきたが, 国際的同一性の観点から, 今回から CIBMTR で採用されている基準を採用した (CIBMTR: Series 2002 Reporting Form).

表4. 急性GVHDのgrade

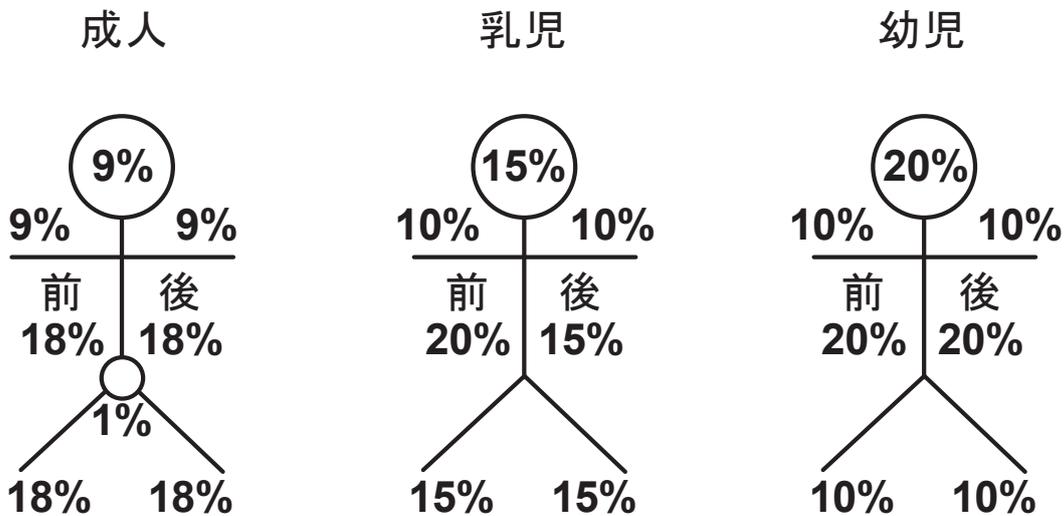
Grade	皮膚stage		肝stage		腸stage
I	1~2		0		0
II	3	or	1	or	1
III	—		2~3	or	2~4
IV	4	or	4		—

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

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

注3) “—”は障害の程度が何であれgradeには関与しない.

図. 9の法則と5の法則



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¹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、他の検査所見や他の臓器病変がなくとも慢性GVHDと診断できる特徴的な徴候をdiagnostic clinical sign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とに分類する。慢性GVHDの診断には少なくとも一つのdiagnostic clinical sign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distinctive manifestationが存在することが必要である。この基準は臨床研究を目的としたものである。

1. 診断基準

Diagnostic clinical signが最低一つ、あるいは、生検や他の検査で支持されるdistinctive manifestation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

- 2.1 **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。morphaea様病変は限局した比較的表層の硬化性病変であり、deep acclerotic 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distinctiveな病変とみなされる。紅斑や掻痒を伴う丘疹は急性GVHDでもみられるが、commonな病変、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、皮膚癌との鑑別が時に必要となる。
- 2.2 **脱毛**：頭髪や体毛の脱毛は急性GVHDにはみられないが、慢性GVHDに特有な所見ではないためdistinctiveな病変とみなされる。
- 2.3 **口腔病変**：粘膜lichen planus様病変とleukoplakia(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。
- 2.4 **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、①Schirmer test陽性(5分で ≤ 5 mm)、あるいは②Schirmer test弱陽性(5分で6~10mm)でかつ細隙灯による乾性角結膜炎の診断がなされ、さらに③他の臓器のdistinctiveな所見が存在する場合(①+③ or ②+③)に眼球慢性GVHDと診断される。
- 2.5 **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distinctiveな慢性GVHD所見が存在するときのみ肝慢性GVHDと診断できる。
- 2.6 **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diagnosticな所見とみなされる。以下のクライテリアにより臨床的に診断されたBOはdistinctiveな所見とされる(以下の全てを満たす)。①1秒量(FEV₁)/努力性肺活量(FVC)比が0.7未満であるか、または1秒率(FEV₁)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。

2.7 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diagnosticな所見であるが、筋炎は筋の圧痛と筋酵素の上昇を伴うdistinctiveな所見である。

表5. 慢性GVHDの臨床徴候²

臓器	diagnostic	distinctive	other features	common
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(瘢痕性, 非瘢痕性) 鱗屑, 丘疹様角化病変	頭髮減少, 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, 陰嚢痕形成・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 >2xULN
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	

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

Diagnostic：その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの

Distinctive：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

Other features：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

Common：急性GVHD，慢性GVHDどちらでもみられるもの

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、全体的治療の必要性、機能予後の面から、必ずしも妥当な分類ではないことが指摘されるようになった。NIH consensus development projectでは、PSや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、中等症、重症に分類されることが提案された1。軽症は軽度の病変(スコア1)が1-2臓器に限局する場合、中等症は、①中等度の病変(スコア2)、②軽度の病変(スコア1)が3臓器以上、③軽度(スコア1)の肺病変、と定義された。重症はスコア3以上の病変(肺の場合はスコア2)が存在する場合とされた。

表6. 慢性GVHDの臓器別スコア1

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS	無症状 (ECOG 0, KPS 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 80-90%)	歩行や身の回りのこ とはできるが、時に 少し介助がいること もある。日中の50%以 上は起居している。 (ECOG 2, KPS 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 <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	重症、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, 視力障害あり
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>3mg/dlあるいは 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 FEV1 ¹ >80% or LFS ² =2	階段昇降時息切れ FEV1:60-79% or LFS: 3-5	歩行時息切れ FEV1:40-59% or LFS: 6-9	安静時息切れ FEV1<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

*¹FEV₁; % predicted, *²LFS: Lung Function Score; FEV score + DL_{CO} score.

FEV score, DL_{CO} score はともに >80%=1, 70-79%=2, 60-69%=3, 50-59%=4, 40-49%=5, 30-39%=6

参考. Karnofsky Performance Scale (KPS)

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

VI. GVHD 予防

1. 予防法のプロトコール

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

1.1 CSP + MTX

1.1.1 これまでに行われたランダム化比較試験の結果¹⁹⁻³³から、本法は MTX 単独や CSP 単独療法に比較し、急性 GVHD の予防効果に優れ、腫瘍性、非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされている^{20, 34, 35}。小児非腫瘍性疾患においても CSP+MTX が推奨される³⁶。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³⁶⁻³⁸。投与方法・投与量は EBMT の調査結果^{36, 39}が示すように多種多様である。

1.1.2 標準的投与スケジュール (資料4)

(1) CSP：移植後早期の投与量あるいは血中濃度と急性 GVHD の発症頻度が関連するため⁴⁰⁻⁴²、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。成人における 1mg/kg と 5mg/kg のランダム化比較試験では、前者で急性 GVHD 発症頻度が増加したものの、後者で臓器毒性が増加し、移植関連死亡率は同等であった^{43, 44}。小児白血病における 1mg/kg と 3mg/kg の比較試験では、前者で急性 GVHD が有意に増加するものの再発率は低く結果的に生存率は同等であった²⁹。

投与方法に関しては、2分割点滴静注法と 24 時間持続点滴法があるが、両者の優劣は明らかでない。東京大学病院における両者の比較では、持続投与法で急性 GVHD の発症頻度が高かったが⁴⁵、この結果から持続投与群ではより高目の目標血中濃度を設定する必要性が示唆された⁴⁶。そこで、250-400 ng/ml と 450-550ng/ml で比較したところ、後者で GVHD の発症が低下する可能性が示された⁴⁷。一方、2分割投与法で推奨される目標血中濃度はトラフ値で 150-300ng/ml 程度とされる。また、1日1回4-10時間投与法を行っている施設もあり、この場合も安全に実施可能であると報告されている^{48, 49}。経口可能となれば静注量の 2-3 倍量を 2分割経口投与に変更し、血中濃度を注意深くモニターする。

投与期間に関しては、HLA 適合者間移植において、シアトルで CSP の投与期間 2ヶ月と 6ヶ月が比較され、早期中止群で慢性 GVHD 発症の早期化、移植関連死亡の増加がみられた⁵⁰。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、移植後半年程度で中止する方法が標準的となっている²⁰。末梢血幹細胞移植 (PBSCT) においても CSP の 1 年投与と 6ヶ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⁵¹。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¹⁹は 15mg/m² (day 1) および 10mg/m² (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では、day 11 の MTX を省略して 10 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も広く実施され、良好な成績が報告されている⁵²。欧米では、day11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する⁵³、あるいは増加しないという報告がある⁵⁴。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⁵⁵。日本人では3回投与と4回投与は比較検討されていないが、HLA不適合移植では4回投与法も考慮される。

1.2 TAC + MTX

CSPとTACの比較試験(HLA 適合同胞間⁵⁶⁻⁶¹、非血縁者間⁶¹⁻⁶⁵)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。とくに重要な試験は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あり^{60, 63}、ともにTAC群で急性GVHD発症頻度の低下が示されている。しかし、これらの試験の結果を再検討したところ差がみられないとする結果も報告されており⁷、GVHDを対象とした比較試験の難しさが示唆されている。わが国における比較試験においても、TAC群で急性GVHD発症頻度の低下が認められているが、生存率には有意差はみられていない⁶¹。一方、わが国における非血縁者間骨髄移植例の後方視的解析では、TAC群で急性GVHDの軽減に伴う生存率の向上が示唆されている⁶⁶。

TACの非経口初期投与量は0.02-0.03mg/kg/dayと原法より少量の持続点滴が推奨される。目標血中濃度は当初10-30ng/mlとされたが⁶⁰⁻⁶²、高濃度では副作用が増加することから10-20ng/mlが妥当とされた⁶⁷。その後MD Andersonで、低容量群(6.6ng/ml: 6-10ng/ml)と高容量群(8.8ng/ml: 6-12ng/ml)が比較され、前者でGVHDの発症が増加することが報告された。このような結果から最近では、8-20ng/ml程度が目標とされることが多いが、15ng/ml以上では注意深く管理する必要がある。経口可能となれば血中濃度を注意深くモニターしながら静注量の3-4倍量を2分割経口投与に変更し、CSPと同様に減量中止する。米国ではTAC併用時には短期MTXの少量投与(5mg/m² day 1, 3, 6, 11)も安全に実施されている^{64, 68}。なおこの少量投与法はCSPとの併用では一般的となっていない。

1.3 CSP + mycophenolate mofetil (MMF)

CSP+MTX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生着促進効果がみられている⁶⁹。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こと、血中濃度のtargetingも検討されている⁷⁰⁻⁷²。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⁷³。MMFは保険適応外で、わが国では注射薬は市販されていない。

1.4 CSP + ステロイド

本法はCSP+MTXと比較して急性GVHDは同等であるが慢性GVHDは増加すると報告されている^{74, 75}。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。

1.5 CSP + MTX + ステロイド

標準的なCSP+MTXにステロイドを追加する方法も試みられたが、その有用性はみられていない^{25, 76-78}。

1.6 MTX 単独法

CSP導入以前の予防法として標準的なものであったが、現在では、一部の小児腫瘍性疾患に対するHLA 適合同胞間移植で実施され^{38, 79}、わが国でもMTX単剤とCSP単剤とを比較した結果、GVHDの発症率や生存率等に関してほぼ同等との報告がなされている⁸⁰。

2. 非血縁者間ならびにHLA不適合移植

2.1 非血縁者間移植におけるCSP+MTXとTAC+MTXの比較試験^{61, 63}において、急性GVHD抑制効果の面で後者が優れていたことから、一般的にTAC+MTXが広く用いられている。ただし生存率では両者に差がみられていない⁶³。わが国における非血縁者間移植での両者の比較試験では、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⁶¹。一方、わが国における非血縁者間骨髄移植例の後方視的解析では、TAC群で急性GVHDの軽減に伴う生存率の向上が示唆されている⁶⁶。

2.2 非血縁者間やHLA不適合移植において、これまで免疫抑制を強化する様々な試みがおこなわれた。 それらは、CSPの増量、投与期間の延長、持続点滴静注法⁸¹、antithymocyte globulin (ATG)の追加⁸²⁻⁸⁴、T細胞除去移植⁸⁵⁻⁸⁸(CD34細胞精製⁸⁹⁻⁹⁷を含む)などである。これらは選択肢の一つとして考慮されるが、ATGやT細胞除去法は保険適応がなく、高価で有害事象の報告も多いため、臨床試験として実施されるべきである。

2.3 ATG (保険適応外)

非血縁者間移植におけるGVHD予防法のランダム化比較試験がイタリアで実施された⁹⁸。CSP+MTX群とCSP+MTX+thymoglobulin(3.75mg/kg, 2日,あるいは4日間)群に割付された。thymoglobulinの2日間投与群ではGVHD発症抑制効果はみられなかったが、4日間投与群で急性および慢性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^{98,99}。また慢性肺合併症が有意に低下したことは特筆される⁹⁹。非ランダム化研究の報告においても、一般に、ATGはGVHD抑制効果を有するが、感染症に対する十分なモニタリングを要する¹⁰⁰。

2.4 CAMPATH-1H (保険適応外)

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10~20mg/dayを5日間投与するプロトコールが多い¹⁰¹⁻¹⁰⁴。GVHDの発症は有意に減少するが、免疫回復の遷延による感染症や再発の増加に注意が必要である¹⁰⁴⁻¹⁰⁹。国内ではHLA二座以上不適合移植における臨床試験において0.2mg/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¹¹⁰。また、再生不良性貧血に対する骨髄移植時の拒絶予防の医師主導治験も行われている。しかし、いずれも現時点では臨床試験として実施すべきである。

2.5 CD34陽性細胞移植⁹⁵

感染症などの問題点があり、臨床試験として実施すべきで、実地医療としては推奨されない。

3. 臍帯血移植

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^{48,111-115}。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。国内においてはCSP単独投与の場合は移植後早期合併症が多く¹¹⁶、同じ単独投与でもCSPよりTACで移植関連合併症死亡の頻度が低い可能性も示唆されているが¹¹⁷、比較試験は行われていない。また、これまでの成績では単剤よりも2剤併用療法のほうが良好な成績がえられる可能性が示唆されている¹¹⁸。さらに、MTX使用例においては非使用例と比較してGVHD発症頻度の低下および生存率の向上が認められている。

4. 再生不良性貧血

HLA一致同胞間骨髄移植におけるCSP+MTXとCSP単剤とのランダム化比較試験の結果、GVHDの発症率は変わらなかったものの、前者において生存率の向上が認められた¹¹⁹。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²⁷。以上からCSP+MTXが標準的であるが³⁵、最近ではTAC+MTXも用いられている^{120,121}。また、頻回輸血を有する患者に対する移植や、非血縁者間移植では前処置にATGの使用が推奨されてきた¹²⁰⁻¹²²。しかし、最近のHLA適合同胞間移植におけるcyclophosphamide (CY)単独とCY+ATG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¹²³。

Ⅶ. 急性GVHDの治療

1. 一次治療

- 1.1** GVHD を発症したすべての発症例に対して治療をしなければならないわけではなく、軽症例では自然寛解もあり、治療薬剤の副作用も考慮しなくてはならない。一方、治療開始時期が遅れることにより、急性 GVHD およびその関連病変が悪化し、予後不良に陥ることもしばしばである。治療適応は原則として重症度Ⅱ度以上が対象となるが、以下に述べる種々の臨床的所見を総合的に判断して決定する^{14, 124-126}。
- 1.2** 重症度Ⅰ度でも治療開始を考慮する場合
- 1.2.1** GVHD 予防が十分になされていない症例。
- 1.2.2** 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。
- 1.2.3** GVHD に関連する諸症状が急速 (24 時間以内) に悪化する症例。
- 1.3** 重症度Ⅱ度でも経過観察を考慮してよい場合
- 1.3.1** HLA 適合例で、皮膚、上部消化管に局限し、安定した臨床所見を呈する症例。
- 1.3.2** 他の疾患の合併が考えられる場合。
- 1.4** 治療薬剤: 予防法の違いを考慮する必要があるが、標準的初期治療薬は副腎皮質ステロイドであり、methylprednisolone (mPSL) が用いられる。単剤で mPSL より優れた薬剤は報告されていない^{14, 39, 124}。急性 GVHD 予防薬は続行する。ステロイドを GVHD 予防の目的で投与している場合には、増量、あるいは二次治療への移行が選択肢となる。
- 1.4.1** **ステロイドの初期投与量:** mPSL の投与量に関する唯一の比較試験は、Ⅰ度以上の急性 GVHD を対象としたイタリアにおける 2mg/kg と 10mg/kg のランダム化比較試験であるが、有効率や生存率に差がみられていない¹²⁷。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¹²⁸。これらの結果から、mPSL 2mg/kg、あるいは相当量の prednisolone (PSL) (2.5mg/kg) の 1 日 2 分割投与 (朝、夕) が標準的とされている¹²⁹。わが国では軽症例では mPSL あるいは PSL 0.5-1mg/kg の少量投与も経験的にしばしば行われ、その有効性が知られている。ただし 2mg/kg との比較研究はなされていない。全身のステロイド使用量を減量するため、局所療法を早期から併用する試みも報告されている。シアトルでは、Ⅱ度をⅡa とⅡb とに細分類し、gradeⅡa を "mild GVHD"、gradeⅡb-Ⅳを "more than mild" GVHD とし、異なった治療アルゴリズムを設定している (FHCRC; GVHD: Allogeneic Acute GVHD Primary Therapy. Apr 10, 2007)。GradeⅡa は、食思不振、嘔気、嘔吐、1L 以下の下痢 (小児では 555ml/m² 以下) 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。このようなⅡa 型では、局所療法や少量のステロイド治療が試みられている。皮膚 GVHD に対しては、ステロイドや TAC の局所療法がある。消化管 GVHD における beclomethasone 経口投与方法の有効性は、ランダム化比較試験^{130, 131} や非比較試験¹³² によって報告されている (日本では保険適応外)。
- 一方、治療成績の向上を目指して、ATG^{133, 134}、anti-CD5 immunotoxin¹³⁵、あるいは抗 IL-2 レセプター抗体¹³⁶ を mPSL に併用する試みもなされているが、生存率の向上はみられておらず、この点からも mPSL 単剤による治療が標準的とされる。
- 1.4.2** **初期治療の効果判定**
- 初期治療の効果判定は、経験的に治療開始後 2-3 週間以内の臓器障害の改善の有無によりなされてきたが¹³⁷、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^{127, 134}、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^{44, 129, 133, 138}。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^{44,127,129,133,134,138}。このように、最近のコンセンサスによれば、治療開始5日目の時点で改善が認められれば、症状に応じて6-14日目よりステロイド減量開始してよい。その後、5-7日毎に10%程度を目安に減量してよいが、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。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。

投与期間に関しては、3ヶ月と5ヶ月の比較試験で急性GVHDのコントロール、慢性GVHDの発症率、生存率に差がみられず、3ヶ月程度の投与期間が妥当と考えられる¹³⁹。ステロイドの有効率は、重症度が高いほど低い^{14,124}。

2. 二次治療

2.1 国際的に標準的な二次治療の適応を示す^{127, 134}。

2.1.1 治療開始3日目以降の悪化。

2.1.2 治療開始5日目の時点で改善がみられない。

2.1.3 ただし、わが国では二次治療の選択肢が限られているため、初版に記載された方法を用いてもよい^{124, 137}。

2.2 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。最近のCIBMTRのe-mailを用いたアンケート調査によれば、ATG、MMF、Infliximab、スロイド・パルス、Daclizumabなどがよく使用されている¹⁴⁰。

2.2.1 ステロイド減量中の増悪：まずステロイドの再増量(1-2mg/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。

2.2.2 中等量一大量ステロイドパルス療法

中等量(2-4mg/kg)あるいは大量(10-20mg/kg)のmPSLを3-5日間投与する。中等量と大量の比較試験は行われていない。シアトルでの中等量mPSLの有効率は48%と報告されている¹³⁷。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¹³⁴、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¹³⁸。

2.2.3 ATG (保険適応外)

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^{126, 129, 138}。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^{126, 138, 141-147}。製剤間また施設間でその投与方法はまちまちである^{129, 142}。

2.2.4 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^{148, 149}。

2.2.5 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¹⁵⁰⁻¹⁵³。血中濃度の変動が大きく^{70, 71}、血球減少、消化管毒性、日和見感染症の増加に対する注意が必要である。

2.2.6 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^{124, 154, 155}

3.1 Complete response (CR)：急性GVHDによるすべての臓器障害が消失

3.2 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

- 3.3 **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
- 3.4 **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
- 3.5 **No change (NC)** : いずれの臓器障害において, 改善も悪化もみられない場合

Ⅷ. 慢性GVHDの治療

1. 治療の適応

- 1.1 **治療の分類**：慢性GVHDに対する治療は全身療法として最初に行われる一次治療と抵抗性の場合の二次治療，および局所療法，支持療法に分けられる。
- 1.2 **局所療法の適応**：慢性GVHDが重症度分類1で軽症に分類される場合，すなわち1～2臓器に限局し，かつ機能障害をきたしていない場合は原則として局所療法を選択する。
- 1.3 **全身療法の適応**：3臓器以上に及ぶ場合，または1臓器に限局していても機能障害を呈する場合であり，中等症以上の重症度を示す症例が適応となる^{1,6}。またステロイド使用中のquiescentあるいはprogressive onsetの症例，血小板減少など予後不良因子を有する症例も適応となる。
- 1.4 **全身療法開始時期**：早期の治療開始は慢性GVHDの重症化を防止する可能性があるが感染症の増加も懸念される。開始時期や治療強度は厳密なものではなく，種々の要件をふまえて患者毎に決定される⁶。①慢性GVHD診断時予後不良因子の有無，②基礎疾患が腫瘍性か非腫瘍性か，③感染症合併の有無とその危険性，④病変の伸展速度など。

2. 予後推定因子

- 2.1 現在までに種々の予後推定因子が同定されている。ほぼ共通する危険因子としてprogressive typeの発症形式，血小板減少(10万以下)，広範な皮膚病変，消化管障害，PS不良が挙げられる。
- 2.2 Johns Hopkins score¹⁵⁶：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。
- 2.3 IBMTR index¹⁵⁷：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。
- 2.4 日本からの報告：名古屋BMTグループが110例を対象に再発をcensorとする生存解析を行い，GVHD診断時の危険因子としてKPS，ステロイド使用中，感染症の有無が同定された¹⁵⁸。骨髓バンクを介した非血縁者間骨髓移植の解析では，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¹⁵⁹。

3. 全身療法(一次治療)

- 3.1 **標準的治療法**：CI維持療法中に発症した場合や急速進行性の場合にはステロイドが標準的である。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¹⁶⁰。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¹⁶¹。
- 3.2 **CIの併用**：ステロイドの量を減量できる利点をもつが，ステロイド単剤と比して成績の向上が期待できるのは血小板10万以下の症例に限られる¹⁶²。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¹⁶³。
- 3.3 **ステロイド投与方法**：有害事象軽減のため連日投与で開始した後，隔日のステロイドを減量して隔日投与法に切り替えていく方法が推奨されている。最近のCIBMTRのe-mailを用いた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¹⁴⁰。用法・用量はPSL 1mg/kgが標準的であり，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週かけて1mg/kgの隔日投与まで緩除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寛解が得られる投与量で維持し，すべての可逆性の病変が消失するのを確認したのち再び減量を開始し，約10ヶ月かけて減量する方法が報告されている。減量最終段階では副腎機能不全に留意する。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。
- 3.4 **治療期間**：最終時点で症状が消失していれば中止を決定する¹⁶⁰。減量速度や治療期間に関しては一定の見解が得られておらず，すべての臨床所見の消失まで続行するべきかは有害

事象とのバランスで決定される。

- 3.5 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べきである^{3,6}。新たな治療効果判定基準が<http://www.asbmt.org/GvHDForms>に提唱されている。医師・患者双方の評価が提唱されているが^{3,164}、これを用いる場合には臨床試験実施前に、評価者間で基準を統一しておく必要がある。
- 3.6 治療効果判定基準**
- 3.6.1 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)
- 3.6.2 Partial response (PR)：**2通りの評価方法が用いられている。
1)慢性GVHDによる障害の改善がみられ、悪化がない
2)スコアを用いて判定する方法：<http://www.asbmt.org/GvHDForms>
- 3.6.3 Progression (PG)：**2通りの評価方法が用いられている。
1)障害の悪化がみられる場合
2)スコアを用いて判定する方法：<http://www.asbmt.org/GvHDForms>
- 3.6.4 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
- 3.7 CIの投与方法：**CSP 4～6mg/kg(経口)，TAC 0.09～0.12mg/kg(経口)を血中濃度，有害事象を考慮しつつ連日投与する¹⁶⁵。減量，中止は原則としてステロイドの中止後行う¹⁶⁰。

4. 全身療法(二次治療)の適応

- 4.1 二次治療の適応：**一次治療であるPSL 1mg/kgを2週間投与しても増悪する場合，あるいは4-8週間0.5mg/kg以上のPSLを継続したにもかかわらず改善しない場合，または症状再燃のためPSLを0.5mg/kg未満に減量できない場合である⁶。
- 4.2 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⁶。また二次治療に用いる薬剤の毒性が高いと予測される場合は一次治療を延長することも適切な判断である。

5. 二次治療

- 5.1 二次治療：**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。
- 5.2 治療法の選択：**MMF，シロリマス，ヒドロキシクロロキン，フォトフェレーシス，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あり，各種薬剤の第2相試験の結果によると約40%以上に有効であるが，明らかに優れている治療法は確立されていない。7.5mg/m²週1回の低用量MTX療法¹⁶⁶や10～40mgのプラバスタチン¹⁶⁷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。最近のCIBMTRのインターネットを用いたアンケート調査によれば，二次治療の約50%でMMFが使用されている¹⁴⁰。代表的な二次治療薬を資料5に示す。

6. 局所療法・支持療法

全身療法は長期にわたり，感染症の増加や有害事象が生ずる。また慢性GVHD病変は不可逆性変化とQOLの低下をもたらす。局所療法と支持療法は全身療法の補助的な役割をもち，長期間のGVHD制御において重要な位置づけである^{5,168,169}。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。

6.1 皮膚および皮膚付属器

- 6.1.1 予防として日光暴露を避ける。**日焼け止めクリームや衣服による防護が薦められる。皮膚・粘膜のケアも重要である^{170,171}。

- 6.1.2** 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¹⁷⁰, 光線感受性増強剤メトキサレン内服後局所に紫外線照射する Psoralen Ultra-Violet A (PUVA) 療法^{172, 173}の選択肢がある.
- 6.1.3** 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.
- 6.1.4** 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ン¹⁷⁴(ランプレン®), 抗炎症作用をもつ抗ハンセン病剤), エトレチナート¹⁷⁵(チガソン®, ビタミンA誘導体で乾癬治療薬)がある.
- 6.2 口唇と口腔粘膜**
- 6.2.1** 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.
- 6.2.2** 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. 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.
- 6.2.3** 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.
- 6.2.4** 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.
- 6.2.5** 口周囲の硬化性病変に対して局所療法は効果なく, 全身治療とリハビリが必要である.
- 6.3 眼病変**
- 6.3.1** 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¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.
- 6.3.2** 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.
- 6.3.3** 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.
- 6.3.4** 眼球乾燥を防止するため, 物理的な眼球保護法も有用である.
- 6.4 消化管病変**
- 6.4.1** 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.
- 6.4.2** 下痢症状はclostridium difficile, cytomegalovirus (CMV), 薬剤性など種々の原因で引き起こされるが, 慢性GVHD存在下では腭酵素の外分泌能低下がみられ腭酵素製剤の補充療法が有効な場合がある.
- 6.4.3** 体重減少は消化管の栄養吸収障害に加えてグルカゴンやノルエピネフリン増加による代謝賦活が原因と考えられている. 栄養学的サポートチームによる指導は有用であり, 時には高カロリー補液が必要である.
- 6.5 肝病変**
- 6.5.1** 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.
- 6.5.2** 肝慢性GVHDに対してursodeoxycholic acid (UDCA)は生化学的な検査値の是正と掻痒の軽減が期待できる.
- 6.6 肺病変**
- 6.6.1** 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ヶ月毎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¹。

- 6.6.2 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¹⁷⁹。免疫グロブリン製剤の予防的補充は無効である。
- 6.6.3 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¹⁷⁹と気管支拡張剤を開始し，CT等によりBOと臨床診断されればステロイド1mg/kgを開始する。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。

6.7 感染症

移植後日和見感染症予防に関するガイドラインはCDC (Center of Disease Control)，IDSA (Infectious Disease Society of America)，ASBMTから共同して提唱されている¹⁸⁰。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^{168,169}。

- 6.7.1 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ない。
- 6.7.2 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/>)。
- 6.7.3 繰り返し副鼻腔炎や気道感染を発症し，血清IgGレベルが400mg/dl未満の場合は免疫グロブリン製剤を投与してもよい。
- 6.7.4 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。
- 6.7.5 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。
- 6.7.6 VZV感染症に対する長期アシクロピ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。
- 6.7.7 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なガンシクロピル投与が推奨される。
- 6.7.8 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。

6.8 筋骨格系病変

- 6.8.1 関節拘縮，筋力低下などに対して，理学療法が推奨される。
- 6.8.2 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。
- 6.8.3 骨粗鬆症対策として骨塩(BMD)定量も有用である。
- 6.8.4 カルシウム製剤とビタミンD併用療法は検査値が欠乏状態を示した場合や閉経後の女性の場合に開始する。骨粗鬆症発症時は無効である。
- 6.8.4 ビスフォスフォネート製剤はステロイドを3ヶ月以上投与する場合に用いるが，抜歯予定に注意する。
- 6.8.5 小児では骨塩値の解釈法やビスフォスフォネート製剤の有用性は十分確立されていない。

資料 1. 急性 GVHD の鑑別疾患

1. 皮膚

1.1 皮疹の特徴

- 1.1.1 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。
- 1.1.2 斑状丘疹の形態をとることが多く、掻痒感を伴う。
- 1.1.3 出現部位は、他に前胸部、背部や局所照射部位に多い。
- 1.1.4 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。
- 1.1.5 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¹⁰。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。

1.2 病理

- 1.2.1 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¹⁸¹。
- 1.2.2 皮膚付属器では、エクリン腺の肝管、毛包が標的となる。
- 1.2.3 皮膚病変の病理学的重症度分類¹⁸²を表1に示す。Grade IIの病理所見が、急性GVHDの特徴像であるが、移植後早期(21日以内)の生検検体では、前処置による影響が残り、確定診断は困難な場合がある¹⁸³。この重症度は、必ずしも臨床的重症度を予見できない¹⁸⁴。

1.3 鑑別診断

- 1.3.1 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。
 - 1.3.1.1 **RRT(狭義)**: 皮膚におけるRRTは、表皮細胞障害と、血管障害がある。GVHD病変の重複などにより、リンパ球浸潤を伴う場合があるが、リンパ球浸潤がほとんど見られないことが特徴である。表皮細胞傷害は、核の腫大、異型化、細胞質の成熟異常としての好酸性壊死、異常角化(dyskeratosis)、基底細胞の消失、メラニン沈着が見られ、核と細胞質の成熟解離に伴う表皮細胞の病的所見を認める。
 - 1.3.1.2 **肢端紅斑(acral erythema)**¹⁸⁵: 移植後早期に見られる手掌、指趾末梢、足底、陰囊などに、疼痛を伴う紅斑を呈する病変で、病理学的には表皮細胞の好酸性壊死を見るが、リンパ球浸潤や液状変性を伴わない。
 - 1.3.1.3 **エクリン腺障害**: エクリン汗管壊死や、扁平上皮化生を見る。
 - 1.3.1.4 **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。
 - 1.3.1.5 **微小血管障害**: 痛みや点状出血を伴う皮疹として見られ、真皮網状層の微小血管の内皮細胞障害(内皮細胞の核の腫大、濃縮、脱落)、血管壁の硝子様変性、血管の虚脱、拡張が見られ、血管障害に伴う破碎赤血球を伴う小出血が見られる。二次的に血栓形成が見られるが、頻度が低い。
- 1.3.2 **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。
- 1.3.3 **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 scalded-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が¹⁸⁶、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

2.1 特徴

2.1.1 ビリルビン上昇 (直接型高値の傾向があるが一定しない)

2.1.2 胆道系酵素 (ALP, γ -GTP) の上昇が主体であるが、慢性GVHDと比して軽微である。ALTやASTも軽度上昇する。AST, ALTの上昇が主体の“hepatic” variant liver GVHDも報告されている¹¹⁻¹³。

2.1.3 肝臓単独のGVHDはきわめてまれ¹⁴。

2.2 病理

2.2.1 急性GVHDは、発症早期に肝生検がされることが稀なため、生検時期により種々の修飾を受けている可能性があり、過大な評価をしないようにする必要がある。

2.2.2 急性GVHD定型例の病理所見は、門脈域末梢の小葉間胆管を中心に以下の所見が見られる¹⁸⁷。

2.2.2.1 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

2.2.2.2 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)

2.2.2.3 胆管周囲および上皮細胞間へのリンパ球浸潤 (少数)

2.3 鑑別診断

2.3.1 肝VOD¹⁸⁸: 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, 病変の主座が類洞内皮細胞にあることから sinusoidal obstruction syndrome (SOS) と呼ばれ¹⁸⁹, 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¹⁸⁸。前処置薬剤との関連が報告されており, 特に busulfan, CY が重要である^{190,191}。その他 BCNU や etoposide も関連があると考えられている¹⁸⁸。

2.3.1.1 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¹⁹², 20日以降に発症する例が多いとする報告もある¹⁹³。以下の2つの基準のうちいずれかを満たす場合VODと診断する。**McDonaldらの基準**¹⁹²: 移植後30日以内に下記のうち2つ以上の所見を認める

a) 黄疸 (総ビリルビン 2mg/dl 以上)

b) 肝腫大と右上腹部痛

c) 腹水あるいは原因不明の体重増加 (2%以上)

Jonesらの基準¹⁹⁴: 移植後3週間以内に2mg/dl以上の高ビリルビン血症を認め, 以下のうち2つ以上の所見を認める

a) 肝腫大

b) 腹水

c) 5%以上の体重増加

2.3.1.2 発症頻度: 欧米では10~60%であるが¹⁹⁵, 本邦では, 23移植施設の1991~1995年, 1199例で5.8%と報告されている¹⁹⁶。Kamiら¹⁹⁷の単一施設の

報告では14.6%，Hasegawaら¹⁹³の小児例では27.1%，Ohashiら¹⁹⁸の多施設共同研究では18.5%と報告されている。

2.3.1.3 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¹⁸⁸。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¹⁹⁹。

2.3.1.3.1 軽症：治療を要することなく，臨床所見が完全に軽快する

2.3.1.3.2 中等症：治療を必要とするが，臨床所見が完全に軽快する

2.3.1.3.3 重症：Day 100までに臨床所見が軽快しないか，死亡症例。

2.3.1.3.4 予防：VODの予防にはこれまでUDCA, prostaglandin E1 (PGE₁), heparinなどの薬剤の投与が有効と報告されているがランダム化比較試験で有効性が確認されているのはUDCA(1回300mg, 1日2回)のみである^{200,201}。

2.3.1.4 治療：これまでの報告ではVODに対する治療としてはPGE₁, tissue plasminogen activator (tPA), defibrotideが有効とされている。PGE₁は，その血管拡張作用と抗血栓作用が期待されるが副作用に注意が必要である²⁰²。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²⁰³。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^{204,205}。わが国では新鮮凍結血漿投与の試みもなされている²⁰⁶。

2.3.1.5 病理像：肝内細静脈である中心静脈，亜小葉静脈の狭窄，閉塞を認める。中心静脈中心領域の類洞内皮細胞から病変が生じ，内皮細胞下の浮腫，線維化が連続性に中心静脈に及ぶ。この線維化により，静脈内腔の狭小化，閉塞する。リンパ球などの炎症細胞浸潤は乏しく，血栓形成は基本的に見られない。静脈閉塞に伴い中心静脈中心性うっ血，肝細胞の虚血性壊死が見られる。生検された時期により，病変は新旧さまざまな像を呈し，慢性化すると中心静脈周囲の壊死した肝細胞の吸収による瘢痕形成が見られるのみの場合がある。確定診断には，肝生検が必要であるが，危険を伴い，臨床病態からVODの疑いとして，注意深い経過観察が必要である。

2.3.2 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。

2.3.3 薬剤性：MTX, CSP, ST合剤，抗真菌剤などの移植後必須の薬剤の多くは肝障害をきたす。胆汁うっ滞型の薬剤性肝障害との鑑別は困難である。CSPの肝毒性は，移植後1週間程度の投与早期に見られ，総ビリルビンのみが軽度上昇することが多い。MTX併用は悪化させる。

2.3.4 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。

2.3.5 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。

2.3.6 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。

2.3.7 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

3.1 特徴

3.1.1 水様性または血性の下痢

3.1.2 腹痛や悪心・嘔吐，麻痺性イレウスを伴うことがある。

3.1.3 消化管単独のGVHDは稀である¹⁴。

3.1.4 上部消化管のGVHD¹⁵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。

3.2 病理

3.2.1 皮膚同様に，移植後21日以内の生検標本は，前治療の影響が残るので注意が必要である。鑑別が必要なCMV，EBV関連リンパ増殖症，TMAなどは，粘膜下に病変が見られることがあり，表層のみの生検では時に鑑別が困難である²⁰⁷。病理学的grade（表2）と下痢量はよく相関する²⁰⁸。

3.2.2 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。

3.3 鑑別診断

3.3.1 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。

3.3.2 腸管TMA²⁰⁹：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。

3.3.3 RRT：移植後7日頃までは，移植前処置による粘膜炎の影響で下痢が高頻度で見られる。前処置の影響がなくなる頃から増悪する下痢は，GVHDの発症や，TMAによる虚血性腸炎を疑い，大腸内視鏡検査を実施することが望ましい。

表1. 皮膚急性GVHDの病理

Grade I：表皮基底細胞の液状変性，表皮真皮接合部のリンパ球浸潤

Grade II：表皮の海綿状態（spongiosis），表皮細胞のアポトーシスないしは好酸性壊死と，それを取り囲むリンパ球浸潤（satellitosis）

Grade III：表皮真皮間の裂隙形成

Grade IV：表皮の真皮からの剥離

表2. 消化管急性GVHDの病理

(1) 腸管：陰窩基底部に異化の病変が存在する

Grade I：空胞変性を伴うアポトーシス（exploding crypt necrosis）と少数のリンパ球浸潤

Grade II：好中球浸潤を見る crypt abscess

Grade III：Crypt loss

Grade IV：粘膜脱落

(2) 胃十二指腸

尖圭部にアポトーシスと少数のリンパ球浸潤を認める。空胞化は目立たない。

資料2. 生着症候群と血球貪食症候群

1. 生着症候群

自己および同種造血幹細胞移植後の急激な白血球増加に伴って生着症候群が発症することがある^{210, 211}。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²¹²。またG-CSF投与により発症の増加がみられる²¹⁰。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^{210, 213}。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²¹⁴。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²¹¹。

大基準

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

小基準

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

治療は、可能であればG-CSFの投与を中止し²¹⁵、必要ならステロイドの投与を行う。1-2mg/kgのmPSLを投与される場合が多いが²¹⁰、呼吸不全を呈す重症例ではmPSL 1-2gのパルス療法も行われている²¹⁶。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、sIL2-Rの高値、DICなどを呈する。その転帰は、軽症で自然軽快するものから、急激に多臓器不全をきたし死に至るものまで様々である。近年、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²¹⁷。同種移植後早期のHPS発症には様々な因子が影響すると考えられる。移植後早期にはアロ免疫反応や生着に伴う高サイトカイン血症、感染症、移植前処置の毒性による組織障害などの因子が複合的に影響してマクロファージの活性化がおり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²¹⁸。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。血球貪食症候群に対するetoposide療法²¹⁹の試みが報告されている²²⁰。

資料3. Thrombotic microangiopathy (TMA)

1. 概念

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^{221, 222}。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。下痢, 発熱, 黄疸, 中枢神経症状, 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。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場合が多い。TMAの診断基準には, 主要な臨床症状と, 破碎赤血球, LDHなどが取り入れられているが, 必ずしも病勢を反映しない。病理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。

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, TMA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²²³。

2.1 TMAの診断基準

Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network (BMT CTN)²²⁴, およびEBMTとEuropean Leukemia Netの合同研究グループから²²⁵, それぞれ独自の診断基準が提唱されている。

表1 BMT CTN 毒性評価委員会によるTMAの診断基準²²⁴

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

表2 BMT CTN 毒性評価委員会によるTMAの重症度基準²²⁴

- 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倍を越える上昇を伴う
- 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。

表3 EBMTとEuropean Leukemia NetによるTransplantation-associated microangiopathy (TAM)の診断基準²²⁵：以下のすべての項目を満たすこと

1. 末梢血中に4%を越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/ μ 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

3. TMA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。

3.1 微小血管障害の病理像²²⁶

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見られる。血管壁の硝子様変性を伴う肥厚が特徴的で、小動脈では血管平滑筋細胞の変性による減少が見られる。毛細血管や微小血管の不整形の拡張、虚脱、血管数の減少が見られる。血小板血栓形成は、一部の症例に見られるのみで、組織学的にはフィブリン血栓と異なり、顆粒状の血栓形成からなる。抗血小板抗体を用いた免疫染色がその同定には有用である。

3.2 微小血管障害に伴う組織傷害の病理像(腸管)²²⁷

循環障害による組織変化は、出血、虚血性変化が見られる。血管障害による出血は、微小血管障害の周囲に見られ、多くの場合は血小板血栓形成が見られる。出血は、しばしば赤血球断片(破碎赤血球)を伴う。虚血性変化は、腺管単位で見られることが多く、リンパ球浸潤を伴わない上皮細胞の集簇壊死、アポトーシスが見られる。腺管内腔に、壊死、変性した上皮細胞が脱落する、腺窩上皮細胞変性が嚢胞状に見られるcystic cryptic degenerationが見られる。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。区域性に腺管の脱落、癒痕形成が見られる。重症例では、ほとんど固有腺管の残存がなく、crypt ghostのみが残存する場合がある。腸管GVHDのgrade 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見られるのみで、非炎症性病変が特徴である。神経内分泌分化を呈する腺上皮細胞は、虚血に強いため、この細胞のみが残存することがあり(neuroendocrine cells nest)、クロモグラニンAなどの神経内分泌細胞マーカーの免疫染色が有用である。

3.3 TMAの腎病変

TTPで見られる変化と同様である。この所見は、CSP腎症やTAC腎症と呼ばれる病変²²⁸と基本的に同様である。糸球体病変は、糸球体の内皮細胞消失、糸球体腔の虚脱、不規則な拡張、血小板血栓形成などが見られ、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見られる。

3.4 TMAの中樞神経病変

免疫抑制剤による脳症で、後頭葉に強いMRI、T2強調画像で高信号となる病変を呈し、臨床所見に一致する特徴を有する症例は、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome²²⁹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。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。

3.5 TMAの皮膚病変

TMAの先行病変に皮膚病変が見られることがあるが、肉眼所見からはGVHDとの鑑別ができない。組織学的には、表皮はやや萎縮状で、海綿状皮膚炎を伴うことがあるが、Tリンパ球浸潤が乏しい。表皮真皮接合部は、浮腫を見るが、リンパ球浸潤が見られない。網状層には、内皮細胞の消失や、壁の硝子様変性を見る毛細血管が見られる。この微小血管障害の周囲に、破碎赤血球を伴う血管外赤血球の逸脱(extravasation)が見られることがある。重症例では、表皮剥脱性病変を呈し、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)のパターンを呈することがあり、重症型のGVHDと鑑別が難しいが、Tリンパ球浸潤の乏しい、非炎症性病変が特徴的である。RRTと基本的に同様な病変であり、皮膚病変からはRRTを考えても、多臓器病変を伴うTMAへの移行する可能性に注意が必要である。生着症候群でも、類似の皮膚病変が見られ、同様にTリンパ球浸潤のほとんど見られない表皮病変を見るが、生着症候群では真皮上層の血管内に好中球が付着する所見が見られることが多く、診断の参考になる。

4. TMAの治療

TMA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^{230, 231}、移植後TMAでは明らかな有効性は示されていない^{224, 232}。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TMA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²⁰⁹、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。Defibrotideの有効性も報告されている^{233, 234}。

5. TMAの問題点

移植後TMAの症状が、急性GVHDと同様に、皮疹、下痢、黄疸などの症状を伴うことが多く、その鑑別は困難である。病理学的な概念であり、本来病理学的な診断基準の策定が必要であるが、現時点では臨床的所見を中心とする診断基準に留まっている。この背景には、TMAの病態をどこまで包括するか、重症型GVHDとの相違点が不明確であることなど、一致を見ない点が多く、病理学的な診断のコンセンサス形成が重要である。

腸管型TMA²⁰⁹は日本で提唱された概念であり、いまだ世界的にはコンセンサスが得られていない。腸管病変は、腎臓や中枢神経に比べ、病理組織学的検体が得られやすいことから、病理組織学的な診断基準を明確にし、その実態を明らかにすることが重要である。

資料4. GVHD 予防プロトコール

1. CSP+MTX

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

2. 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
C S P : 3 mg/kg 2分割または持続投与 day -1 ~

3. MTX 単独

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

4. TAC + MTX

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

資料5. 免疫抑制剤の使用法

1. MTX

1.1 用法・用量

- 1.1.1 15mg/m² (day 1), 10mg/m² (day 3, 6, 11) が原法.
- 1.1.2 10mg/m² (day 1), 7mg/m² (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている. TAC との併用時に限り, 5mg/m² の少量投与も行われている²³⁵. ただしこのような低用量は, CSP との併用での使用経験はない.
- 1.1.3 MTX 単独予防法の場合, 以後週1回投与する(資料4参照).
- 1.1.4 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
- 1.1.5 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
- 1.1.6 急性GVHDや慢性GVHDの2次治療として, MTX 3-10mg/m² の週1回投与も報告されている^{166, 236, 237}.

- 1.2 副作用: 口内炎, 肝障害, 骨髄抑制(末梢血回復遅延), 大球性貧血. Folinic acid(ロイコリン)の投与は副作用防止に有効とされるが²³⁸, 保険適応外.

2. CSP

2.1 用法

- 2.1.1 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.
- 2.1.2 腎障害時にはCSPの減量が必要である^{20, 239}. 参考としてオリジナルの減量法を示す^{20, 239}.
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
- 2.1.3 melphalan を含む前処置では, CSP による腎障害を来たしやすくなるので注意する.
- 2.1.4 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.

2.2 血中濃度

- 2.2.1 CSP クリアランスの個人差が大きいいため, 至適投与量には個人差が大きい²⁴⁰. 血中濃度と急性 GVHD の頻度は相関し²⁴¹, 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ため, 注意が必要である. CSP 血中濃度は投与開始から約1週間で安定化するが, 初期には週に2回の測定が望ましく, 腎障害出現時, 投与量変更時, 投与経路変更時(静注→経口)には必要に応じて測定する.
- 2.2.2 300ng/ml を越える場合は腎障害や高血圧などの発症に注意を要する. 持続点滴の場合は血中濃度も高くなるが450ng/ml を越える場合は要注意である.

2.3 他剤との相互作用²⁴²⁻²⁴⁴

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.

2.3.1 血中濃度を上昇させるもの

カルシウム拮抗剤, ステロイドパルス, fluconazole, itraconazole, voriconazole, erythromycin およびその誘導体, ダナゾール, グレープフルーツなどの一部の柑橘類

2.3.2 血中濃度を低下させるもの

rifampicin, isoniazid, phenytoin, phenobarbital, セイヨウオトギリソウ含有食品

2.3.3 腎毒性を増強するもの

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

2.3.4 高K血症を誘発するもの

K保持性利尿薬

2.4 副作用と対策

2.4.1 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²³⁹．腎障害発生時はCSP投与量の減量が必要である．ときにTMAを来たし，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．

2.4.2 浮腫，高血圧：ナトリウム貯留にともなう水分貯留で高血圧を来たす．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．

2.4.3 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．

2.4.4 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²⁴⁵．

2.4.5 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．

2.4.6 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．

2.4.7 中枢神経系毒性：CSP およびその代謝産物による中枢神経系への直接障害，肝障害時の代謝異常，尿細管障害を介する電解質異常(低Na血症，低Mg血症など)，TMA，あるいは高血圧性脳症が発症に関連する．小児例に多い傾向があり，急性GVHD 極期で，ステロイドが併用される時期に多い．対策として，CSP を数日間中止し，血中濃度に注意(必ずしも血中濃度が高い時に発症するとは限らない)し，高血圧に対する降圧剤の投与と電解質バランスの補正を行う．亜型として，calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS)があり，耐え難い表在性の痛みが下肢などにおこり，その痛みは難治性である²⁴⁶⁻²⁴⁸．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．

2.4.8 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

3.1 用法

3.1.1 通常投与量：経口投与の場合は0.06mg/kg/dayを1日2回投与する．非経口の場合は0.02-0.03mg/kg/dayを生理食塩水またはブドウ糖注射液で希釈して24時間持続点滴する．

3.1.2 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²⁴⁹．

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

3.1.3 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．

3.1.4 経口投与に変更時は3-4倍量投与する。

3.2 血中濃度

3.2.1 治療濃度域と安全域が狭いため血中濃度測定は必須。8-20ng/ml程度に収まるよう調節する。

3.2.2 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。

3.3 他剤との相互作用

CSPと同様の薬剤相互作用がみられ、CSPの項(2.3)参照

3.4 副作用

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

4. 副腎皮質ステロイド

4.1 用法・用量

4.1.1 **GVHD予防**：ステロイドを含む regimen の優位性は確立されてはいない。代表的な投与法は資料4に示す。

4.1.2 **GVHD治療**：第Ⅶ,Ⅷ章参照。

4.2 **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(保険適応外)

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(ゼットブリン；ATG-F)とウマATG(リンフォグロブリン)が発売されており、ウサギATG(thymoglobulin)が申請中である。ゼットブリンはヒトT細胞株が免疫源で、リンフォグロブリン、thymoglobulinはヒト胸腺細胞が免疫源である。ま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。

5.1 用法・用量

5.1.1 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。

5.1.2 **GVHD予防**：欧米を中心に非血縁者間移植やHLA不適合移植^{98, 99, 250-253}、骨髄非破壊的移植²⁵⁴⁻²⁵⁷で使用されてきた。thymoglobulinは総量2.5-15mg/kg^{98-100, 250-257}、ゼットブリンは欧米では総量45-60mg/kg^{251, 258}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5-10mg/kgでも日本人ではGVHD抑制効果が認められている(国立がんセンター；未発表データ)。

5.1.3 **GVHD治療**：さまざまな投与方法が行われている^{129, 134, 142}。

5.1.4 **投与方法**：生食液に溶解後、1回4-12時間以上かけて中心静脈ラインより点滴静注する。輸注関連毒性を予防するために、投与前および投与中にmPSL 1-2mg/kgおよび抗ヒスタミン剤を投与する。また前もって、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。

5.1.5 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。

5.1.6 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。

5.2 副作用

- 5.2.1 アナフィラキシーショック，過敏症（発疹，膨疹，関節痛など）
- 5.2.2 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）
- 5.2.3 血小板減少，出血傾向，白血球減少
- 5.2.4 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。
- 5.2.5 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，半減期が長いためGVHDの予防効果が強いこと，B細胞も抑制するため移植後リンパ増殖症の発症頻度が低いことなどの利点があげられるが，ウイルス感染などのリスクはATG同様に高い¹⁰⁴⁻¹⁰⁹。

6.1 用法・用量

- 6.1.1 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。
- 6.1.2 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10～20mg/dayを5日間投与しているプロトコールが多い¹⁰¹⁻¹⁰⁴。一方，国内のHLA不適合移植における臨床試験では0.2mg/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。
- 6.1.3 GVHD 治療：GVHD治療の臨床試験の報告は少ない。
- 6.1.4 初回投与時の輸注関連毒性（発熱，皮疹）の頻度が高く，特にアナフィラキシーに注意が必要である。輸注関連毒性を軽減する対策としての一法を示す。まず前投薬としてmPSL 1mg/kgとクロルフェニラミン10mg/bodyを投与する。またアセトアミノフェン 0.4～0.5gを経口投与する。投与初日は安全性確認のため，まずalemtuzumab 3mg分を生理食塩水100mLに希釈して2時間かけて投与する。問題がなければ，残りの投与量を生理食塩水100mLに希釈して2時間かけて投与する。2日目以降のalemtuzumabの投与時は全量を4時間かけて点滴静注する。
- 6.1.5 他の薬剤との相互作用は不明である。

6.2 副作用

- 6.2.1 アナフィラキシーショック，過敏症（発疹，膨疹，関節痛など）
- 6.2.2 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
- 6.2.3 血液毒性（汎血球減少症，骨髄形成不全など）
- 6.2.4 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²⁵⁹。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。

- 7.1 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⁷⁰⁻⁷²。用法・用量としては，1日量として1000-3000mgの2分割（12時間毎）あるいは3分割（8時間毎）投与が一般的である。シアトルでのGVHD予防における第I相試験では，1回量15mg/kgを12時間毎，8時間毎，6時間毎の投与が比較され，安全性と有効性の観点から15mg/kgを8時間毎の投与が第II相試験の用量として採用された⁷⁰。

一方、Cleveland clinicで実施されたCSP + MMFとCSP + MTXとのランダム化試験では、1回量500mgの8時間毎投与が用いられた⁶⁹。急性GVHDの治療として使用される場合には副作用の頻度が高いため、1日量として1gなど、やや少量から投与する方法も報告されている²⁶⁰。

7.2 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。

7.3 有用性

7.3.1 GVHD予防

骨髄移植を対象としたランダム化比較試験においてCSP + MMF群ではCSP + MTX群に比較して、重症口内炎の発症が低頻度(21% vs 65%)で、好中球着がすみやかであった(11日 vs 18日)⁶⁹。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⁷⁰。

7.3.2 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²⁶⁰。

7.3.4 Secondary treatment：少数例での使用経験の結果が報告されている¹⁵⁰⁻¹⁵³。

7.3.5 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^{150-153, 261-264}。

8. TNF阻害(保険適応外)

8.1 TNF阻害薬として、人の免疫グロブリンとマウスの免疫グロブリンのキメラでモノクローナル抗TNF抗体であるInfliximabと、可溶性TNFp75受容体とIgGのFc部分の融合タンパクであるEtanerceptが使用されている。前者が可溶性TNF、細胞膜結合型TNFの両者を標的とするのに対し、後者はTNFの細胞上のレセプターへの結合を阻害する。結核、真菌などの感染症の発症リスクの上昇に注意が必要である²⁶⁵。

8.2 Infliximab(保険適応外)

Infliximabは欧米では10mg/kgを週1回、平均4回程度の点滴投与が行われている。しかしこの用法・用量はGVHDに対する臨床試験によって決定されたものではなく、わが国では、クローン病に対する投与法に準拠し、5mg/kgの投与が行われている²⁶⁶。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^{145, 267-269}。小児例での使用経験も報告されている²⁶⁸。また初期治療として、mPSL単剤とmPSL+infliximab併用の第III相ランダム化比較試験が行われたが、有効性に差はみられていない¹⁴⁵。

8.3 Etanercept(保険適応外)

Etanerceptの使用経験はまだ少ない。米国ではII-III度急性GVHDに対する初期治療として、mPSL 2mg/kgと併用し、69%の完全寛解率が報告されmPSL単剤のhistorical controlと比較して良好な成績がえられる可能性が報告されている^{270, 271}。これらの報告では0.4mg/kg(最高25mgまで)、週2回の皮下投与が行われた。

9. 抗IL-2レセプター抗体(保険適応外)

Basiliximab, DaclizumabはIL-2 α サブユニット(CD25)に対する遺伝子組換えによるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。Basiliximabは20mg/dayで週2回(day 1, 4)投与されることが多い²⁷²⁻²⁷⁴。Daclizumabは1mg/kg週1-2回の投与が行われている^{275, 276}。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^{272-274, 276}。臓器別有効率は皮膚>消化管>肝臓の順である^{272, 273}。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²⁷⁵。

10. Pentostatin (保険適応外)

ステロイド不応性急性GVHDに対しJohns Hopkinsのグループによって、Phase I 試験が行われ、1.5mg/m²、3日間投与が最大耐用量と報告された²⁷⁷。

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1g/m²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²⁷⁸。

12. Rituximab (保険適応外)

慢性GVHDの病態生理にB細胞の関与が示唆され、rituximabの臨床試験が行われるようになった21例のextensive typeのステロイド抵抗性例を対象に375mg/m²を週一回4回繰り返すことを1コースとして治療を受け評価可能20例中14例に他覚的改善がみられ、ステロイドの減量が可能で、2例は諸症状の消失とステロイドの中止が可能であった²⁷⁹。他にも同様の成績が報告されている²⁷⁹⁻²⁸⁵。特に血球減少、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。

参考文献

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
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*. 2006;12:31-47.
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*. 2006;12:252-266.
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*. 2006;12:126-137.
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*. 2006;12:375-396.
6. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:491-505.
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*. 2006;12:31-36.
8. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:756-762.
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*. 2004;10:178-185.
10. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol*. 1988;124:688-691.
11. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:1265-1271.
12. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100:3903-3907.
13. 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*. 2001;27:1007-1010.
14. 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*. 1990;75:1024-1030.
15. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood*. 1990;76:624-629.
16. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given

- immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67:1172-1175.
17. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109:2751-2758.
 18. 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*. 1974;18:295-304.
 19. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1982;306:392-397.
 20. 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*. 1986;314:729-735.
 21. 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*. 1989;73:1729-1734.
 22. 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*. 1986;68:119-125.
 23. 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*. 1987;19:2605-2607.
 24. Sullivan K, Storb R, Buckner D, Fefer A. Graft-versus-Host Disease as Adoptive Immunotherapy in Patients with Advanced Hematologic Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 1989;320:828-834.
 25. 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*. 1990;76:1037-1045.
 26. 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*. 1993;329:1225-1230.
 27. 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*. 1994;83:2749-2750.
 28. 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*. 1997;89:3880-3887.
 29. 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*. 2000;95:1572-1579.
 30. 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*. 1985;65:1325-1334.
 31. 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*. 1985;66:698-702.
 32. Irle C, Deeg HJ, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for leukemia following fractionated total body irradiation. A comparative trial of methotrexate and cyclosporine. *Leuk Res*. 1985;9:1255-1261.
 33. 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*. 1988;71:293-298.
34. 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*. 1997;19:577-600.
 35. Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology* 2007. Am Soc Hematol Educ Program. 2007:23-28.
 36. 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*. 2000;26:405-411.
 37. Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Niethammer D. Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft-versus-host disease in children. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party Paediatric Diseases and the International Study Committee of the BFM family-subcommittee Bone Marrow Transplantation (IBFM-STG). *Bone Marrow Transplant*. 1998;21 Suppl 2:S57-60.
 38. 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*. 2004;103:3655-3661.
 39. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A Survey of the Prophylaxis and Treatment of Acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 1997;19:759-764.
 40. 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*. 2005;36:145-150.
 41. 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*. 2003;32:881-887.
 42. Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, et al. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol*. 2006;81:838-844.
 43. 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*. 1991;77:1423-1428.
 44. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;137:87-98.
 45. 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*. 2004;33:549-552.
 46. 神田善伸. 急性GVHD予防法の現状と問題点. *医学のあゆみ*. 2007;222:159-163.
 47. Oshima K, Kanda Y, Nakasone H, et al. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. *Am J Hematol*. 2007;83:226-232
 48. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;101:4711-4713.
 49. Nawa Y, Hara M, Tanimoto K, Nakase K, Kozuka T, Maeda Y. Single-dose daily infusion of cyclosporine for prevention of Graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from HLA allele-matched, unrelated donors. *Int J Hematol*. 2006;83:159-163.
 50. 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*. 1997;3:194-201.

51. 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*. 2003;88:315-323.
52. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*. 1989;74:2252-2256.
53. 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*. 2002;30:161-165.
54. 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*. 1995;16:755-758.
55. 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*. 2006;38:539-546.
56. 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*. 1996;87:3514-3519.
57. 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*. 1995;85:3746-3753.
58. Uberti JP, Silver SM, Adams PT, Jacobson P, Scalzo A, Ratanatharathorn V. Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:1233-1238.
59. 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*. 1996;62:1806-1810.
60. 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*. 1998;92:2303-2314.
61. 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*. 2001;28:181-185.
62. Nash R, Pineiro L, 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*. 1996;88:3634-3641.
63. 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*. 2000;96:2062-2068.
64. 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*. 1996;88:4383-4389.

65. 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.* 1997;3:25-33.
66. 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.* 2004;34:331-337.
67. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1998;4:157-163.
68. 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.* 1999;24:763-768.
69. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:621-625.
70. 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.* 2005;11:495-505.
71. 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;42:113-120.
72. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2005.
73. Perez-Simon 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.* 2008;14:664-671.
74. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood.* 1987;70:1382-1388.
75. 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.* 2001;27:1133-1140.
76. 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.* 2000;6:254-261.
77. Ruutu T, Volin L, Parkkali T, Juvonen E, Elonen E. 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.* 2000;96:2391-2398.
78. 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.* 1999;5:285-291.
79. Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:21-26.

80. Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. 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.* 2003;32:171-176.
81. Deeg HJ, Spitzer TR, Cottler-Fox M, Cahill R, Pickle LW. Conditioning-related toxicity and acute graft-versus-host disease in patients given methotrexate/cyclosporine prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:193-198.
82. Ringden O, Remberger M, Persson U, et al. Similar incidence of graft-versus-host disease using HLA-A, -B and -DR identical unrelated bone marrow donors as with HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:619-625.
83. Ringden O, Lonnqvist B, Hagglund H, et al. Transplantation with peripheral blood stem cells from unrelated donors without serious graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16:856-857.
84. Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT. Use of Partially Mismatched Donors Extends Access to Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood.* 1997;89:3864-3872.
85. Soiffer RJ, Fairclough D, Robertson M, Alyea E, Anderson K. CD6-Depleted Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia in First Complete Remission. *Blood.* 1997;89:3039-3047.
86. Drobyski WR, Ash RC, Casper JT, et al. Effect of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis on engraftment, relapse, and disease-free survival in unrelated marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1994;83:1980-1987.
87. Bunjes D, Hertenstein B, Wiesneth M, et al. In vivo/ex vivo T cell depletion reduces the morbidity of allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukaemias in first remission without increasing the risk of treatment failure: comparison with cyclosporin/methotrexate. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:563-568.
88. Oakhill A, Pamphilon DH, Potter MN, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol.* 1996;94:574-578.
89. Link H, Arseniev L, Bahre O, Kadar JG, Diedrich H, Poliwoda H. Transplantation of allogeneic CD34+ blood cells. *Blood.* 1996;87:4903-4909.
90. Finke J, Brugger W, Bertz H, et al. Allogeneic transplantation of positively selected peripheral blood CD34+ progenitor cells from matched related donors. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18:1081-1086.
91. Bensinger WI, Buckner CD, Shannon-Dorcy K, Appelbaum FR, Benyunes M. Transplantation of Allogeneic CD34+ Peripheral Blood Stem Cells in Patients With Advanced Hematologic Malignancy. *Blood.* 1996;88:4132-4138.
92. Yabe H, Yabe M, Hattori K, et al. Successful engraftment of allogeneic CD34-enriched marrow cell transplantation from HLA-mismatched parental donors. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:985-991.
93. Matsuda Y, Hara J, Osugi Y, et al. Allogeneic peripheral stem cell transplantation using positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:355-360.
94. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Martinez C, et al. Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Blood.* 1997;89:3967-3973.
95. Kawano Y, Takaue Y, Watanabe A, et al. Partially mismatched pediatric transplants with allogeneic CD34 (+) blood cells from a related donor. *Blood.* 1998;92:3123-3130.
96. Urbano-Ispizua A, Solano C, Brunet S, et al. Allogeneic transplantation of selected CD34+ cells

- from peripheral blood: experience of 62 cases using immunoadsorption or immunomagnetic technique. Spanish Group of Allo-PBT. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:519-525.
97. Cornetta K, Gharpure V, Mills B, et al. Rapid engraftment after allogeneic transplantation using CD34-enriched marrow cells. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:65-71.
 98. 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*. 2001;98:2942-2947.
 99. 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*. 2006;12:560-565.
 100. Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:225-231.
 101. 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*. 2005;23:9387-9393.
 102. 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*. 2006;135:201-209.
 103. Das-Gupta EP, Russell NH, Shaw BE, Pearce RM, Byrne JL. Long-term outcome of unrelated donor transplantation for AML using myeloablative conditioning incorporating pretransplant Alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:724-733.
 104. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol*. 2007;25:690-697.
 105. 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*. 1998;92:4581-4590.
 106. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96:2419-2425.
 107. 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*. 2002;99:4357-4363.
 108. 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*. 2005;36:1001-1008.
 109. Mihu CN, King E, Yossepovitch O, et al. Risk factors and attributable mortality of late aspergillosis after T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:162-167.
 110. 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*. 2005;79:1351-1357.
 111. 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*. 2002;100:1611-1618.
 112. 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.* 2004;351:2265-2275.
113. 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.* 2007;369:1947-1954.
 114. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood.* 2004;103:489-491.
 115. 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.* 2007;109:1322-1330.
 116. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation.* 2005;80:34-40.
 117. Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, et al. Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Transplantation.* 2007;84:316-322.
 118. 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.* 2007;39:31-39.
 119. 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.* 2000;96:1690-1697.
 120. 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.* 2002;100:799-803.
 121. Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, et al. Aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2005;82:408-411.
 122. 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.* 1994;84:941-949.
 123. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood.* 2007;109:4582-4585.
 124. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 1990;76:1464-1472.
 125. Aschan J. Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:601-607.
 126. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol.* 1981;11:1-8.
 127. 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.* 1998;92:2288-2293.
 128. Ruutu T, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. How should corticosteroids be used in the treatment of acute GVHD? EBMT Chronic Leukemia Working Party. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:614-615.
 129. Hsu B, May R, Carrum G, Krance R, Przepiora D. Use of antithymocyte globulin for treatment

- of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:945-950.
130. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 1998;115:28-35.
 131. 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.* 2007;109:4557-4563.
 132. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:1185-1189.
 133. Cragg L, Blazar BR, Defor T, et al. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:441-447.
 134. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood.* 2006;107:4177-4181.
 135. Martin PJ, Nelson BJ, Appelbaum FR, et al. Evaluation of a CD5-specific immunotoxin for treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1996;88:824-830.
 136. Cahn JY, Bordigoni P, Tiberghien P, et al. Treatment of acute graft versus host disease with methylprednisolone and cyclosporin with or without an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation.* 1995;60:939-942.
 137. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood.* 1991;77:1821-1828.
 138. Deeg HJ. How I Treat Refractory Acute GVHD. *Blood.* 2007.
 139. 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.* 1993;56:577-580.
 140. Lee SJ, Joffe S, Artz AS, et al. Individual physician practice variation in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26:2162-2170.
 141. 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.* 1985;40:162-166.
 142. Dugan MJ, DeFor TE, Steinbuch M, Filipovich AH, Weisdorf DJ. ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol.* 1997;75:41-46.
 143. Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:1059-1064.
 144. Arai S, Margolis J, Zahurak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:155-160.
 145. Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10:655-668.
 146. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves

- survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:40-46.
147. Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringden O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant.* 2001;15:147-153.
 148. 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 Transplantation.* 1995;15:895-899.
 149. 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.* 2000;26:985-991.
 150. Krejci M, Doubek M, Buchler T, Brychtova Y, Vorlicek J, Mayer J. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* 2005;84:681-685.
 151. 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.* 2004;73:56-61.
 152. Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:287-295.
 153. 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.* 2006;83:80-85.
 154. 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.* 2000;95:83-89.
 155. Teachey DT, Bickert B, Bunin N. Daclizumab for children with corticosteroid refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:95-99.
 156. 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.* 2003;102:802-809.
 157. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100:406-414.
 158. Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, et al. Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:289-296.
 159. 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.* 2007;137:142-151.
 160. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, Flowers ME. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2004;79:221-228.
 161. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:215-233.
 162. 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.* 2002;100:48-51.
 163. Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:38-45.

164. Lee S, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:444-452.
165. Flowers ME, Lee S, Vogelsang G. An update on how to treat chronic GVHD. *Blood.* 2003;102:2312.
166. 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.* 2005;36:337-341.
167. 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.* 2005;79:372-374.
168. 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.* 2006;12:138-151.
169. 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, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:249-261.
170. Penas PF, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:403-416.
171. Hausermann P, Walter RB, Halter J, et al. Cutaneous Graft-versus-Host Disease: A Guide for the Dermatologist. *Dermatology.* 2008;216:287-304.
172. Bonanomi S, Balduzzi A, Tagliabue A, et al. Bath PUVA therapy in pediatric patients with drug-resistant cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:631-632.
173. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:1061-1067.
174. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, Bierer BE, Antin JH. Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood.* 1997;89:2298-2302.
175. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1999;93:66-70.
176. Rocha EM, Pelegriño FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:1101-1103.
177. 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.* 2003;31:579-583.
178. 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.* 2008;41:293-302.
179. Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:63-67.
180. 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.* 2000;6:659-727.
181. 平林紀男, 伊藤雅文. 皮膚GVHDの病理. *病理と臨床.* 1997;15:210-214.
182. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host

- reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc.* 1974;6:367-371.
183. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *AmJPathol.* 1977;89:621.
 184. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:988-996.
 185. Reynaert H, De Coninck A, Neven AM, Van Camp B, Schots R. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10:185-187.
 186. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood.* 1991;78:1381-1384.
 187. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology.* 1988;8:463-470.
 188. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:255-267.
 189. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22:27-42.
 190. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;25:55-61.
 191. Modzelewski JR, Jr., Daeschner C, Joshi VV, Mullick FG, Ishak KG. Veno-occlusive disease of the liver induced by low-dose cyclophosphamide. *Mod Pathol.* 1994;7:967-972.
 192. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4:116-122.
 193. 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.* 1998;22:1191-1197.
 194. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44:778-783.
 195. 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.* 1998;92:3599-3604.
 196. Oh H, Takahashi S, Sakamaki S, et al. Hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:223-224.
 197. 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.* 1997;20:397-402.
 198. 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. *Am J Hematol.* 2000;64:32-38.
 199. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow

- transplantation. *J Clin Oncol*. 1993;11:1729-1736.
200. 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*. 1998;128:975-981.
 201. 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*. 1990;5:407-411.
 202. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, Hill HA, McDonald GB. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1993;84:724-730.
 203. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood*. 1992;80:2458-2462.
 204. 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*. 1998;92:737-744.
 205. 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*. 2000;111:1122-1129.
 206. 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*. 2007;40:251-259.
 207. 平林紀男, 伊藤雅文. GVHDの今日的課題点—病理の視点. *病理と臨床*. 1997;15:210-214.
 208. Sale GE, Shulman HM, McDonald GB, Thomas ED. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol*. 1979;3:291-299.
 209. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1143-1150.
 210. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16:175-182.
 211. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893-898.
 212. Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, Lee N. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:405-409.
 213. Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, Myers L, Youngblood M, Hutcheson C. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:101-106.
 214. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplantation*. 1996;177-184.
 215. Karlin L, Darmon M, Thiery G, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:245-250.
 216. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:1299-1303.
 217. Abe Y, Choi I, Hara K, et al. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:799-801.

218. Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, et al. Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:629-634.
219. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001;19:2665-2673.
220. Koyama M, Sawada, A., Yasui, M., Inoue. M., Kawa, K. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2007;86:466-467.
221. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:495-504.
222. Zeigler ZR, Shaddock RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:247-253.
223. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion.* 2004;44:294-304.
224. 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.* 2005;11:571-575.
225. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92:95-100.
226. 平林紀男. Thrombotic microangiopathy (TMA). *臨床血液.* 2000;41:491-495.
227. 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.* 2001;19:634-640.
228. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R, Thomas ED. Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med.* 1981;305:1392-1395.
229. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
230. 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.* 1999;93:3798-3802.
231. 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.* 2006;134:187-195.
232. Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:148-154.
233. 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.* 2002;29:542-543.
234. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006;82:638-644.
235. 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.* 2006;38:421-426.
236. 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.*

- 2005;36:343-348.
237. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:571-577.
238. Nevill TJ, Tirgan MH, Deeg HJ, et al. Influence of post-methotrexate folinic acid rescue on regimen-related toxicity and graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:349-354.
239. 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.* 1985;40:249-253.
240. Yee GC, McGuire TR, Gmur DJ, Lennon TP, Deeg HJ. Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation. Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation.* 1988;46:399-402.
241. Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1988;319:65-70.
242. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:141-179.
243. Wadhwa NK, Schroeder TJ, Pesce AJ, Myre SA, Clardy CW, First MR. Cyclosporine drug interactions: a review. *Ther Drug Monit.* 1987;9:399-406.
244. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:137-152.
245. June CH, Thompson CB, Kennedy MS, Loughran TP, Jr., Deeg HJ. Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation.* 1986;41:47-51.
246. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) : a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int.* 2001;14:16-23.
247. Kida A, Ohashi K, Tanaka C, Kamata N, Akiyama H, Sakamaki H. Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2004;126:288.
248. Fujii N, Ikeda K, Koyama M, et al. Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2006;83:459-461.
249. Przepiorka D, Devine S, Fay J, Uberti J, Wingard J. Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:1053-1056.
250. 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.* 2006;12:573-584.
251. 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.* 2005;35:1011-1018.
252. 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.* 2002;8:656-661.
253. Meijer E, Cornelissen JJ, Lowenberg B, Verdonck LF. Antithymocyteglobulin 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.* 2003;31:1026-1030.

254. 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.* 2002;30:681-686.
255. 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.* 2003;102:470-476.
256. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1321-1331.
257. 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.* 2002;8:1014-1020.
258. Schleuning M, Gunther W, Tischer J, Ledderose G, Kolb HJ. 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.* 2003;32:243-250.
259. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood.* 2006;108:390-399.
260. 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.* 2001;33:2121-2123.
261. Lopez F, Parker P, Nademane A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:307-313.
262. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Audisio E, Falda M. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2003;88:837-839.
263. 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.* 2000;25:1067-1071.
264. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:517-520.
265. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood.* 2003;102:2768-2776.
266. Yamane T, Yamamura R, Aoyama Y, et al. Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:2095-2097.
267. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood.* 2004;104:649-654.
268. Sleight BS, Chan KW, Braun TM, Serrano A, Gilman AL. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:473-480.
269. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2004;89:1352-1359.
270. 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.* 2005;11:680-687.
271. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2008;111:2470-2475.
272. 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.* 2005;130:568-574.
273. 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.* 2006;37:961-965.
274. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, Rosen O, Dorken B, Arnold R. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:899-903.
275. 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.* 2004;104:1559-1564.
276. 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.* 2007;40:481-486.
277. Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2005;23:2661-2668.
278. Mayer J, Krejci M, Doubek M, et al. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:699-705.
279. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2006;108:756-762.
280. 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.* 2000;133:275-279.
281. 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.* 2003;9:505-511.
282. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004;104:2603-2606.
283. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:273-277.
284. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2006;20:172-173.
285. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S, Blaise D. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:909-911.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

- 東 英一 (三重大学医学部 小児科)
池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
岡村 純 (国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部)
*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)
坂巻 壽 (都立駒込病院 血液内科)
豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
矢野 邦夫 (県西部浜松医療センター 感染症科)
矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 委員長

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 GVHD ガイドライン部会

- 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)
*豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 血液内科)
森下 剛久 (JA 愛知厚生連 江南厚生病院 血液細胞療法センター)
矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 部会長

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン GVHD

発行日 平成 20 年 7 月 31 日
発行者 日本造血細胞移植学会
印刷 名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会