

## 目 次

|  | (頁)       |
|--|-----------|
| I. 目 的 .....   | 21        |
| II. 診 断 .....  | 21        |
| III. 重症度 .....   | 22        |
| IV. 予 防 .....  | 24        |
| V. 治 療 .....   | 26        |
| <b>資料 1. 急性GVHD類似の症状を呈する、鑑別すべき疾患</b> .....                                   | <b>33</b> |
| <b>資料 2. thrombotic microangiopathy (TMA)</b> .....                          | <b>37</b> |
| <b>資料 3. VOD</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>資料 4. 急性GVHD診断に存在する問題点</b> .....  | <b>41</b> |
| <b>資料 5. Glucksbergの重症度分類以外の方法</b> .....                                     | <b>42</b> |
| <b>資料 6. Staging of organ dysfunction (total organ severity score)</b> ..... | <b>44</b> |
| <b>資料 7. GVHD標準的予防プロトコール</b> .....   | <b>45</b> |
| <b>資料 8. 免疫抑制剤の使用法</b> .....   | <b>46</b> |

## I. 目的

1. 本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併する急性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、急性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安全性向上を目的とする。
2. 本ガイドラインは、現時点でのminimum requirementを示すものであり、急性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. 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

- 2.1 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。
- 2.2 ここで、臓器の障害とは下記のstage I以上の障害が、移植後100日以内にみられ、少なくとも48時間にわたり持続して存在するものをさす。
- 2.3 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は不可欠である。

### 3. 鑑別診断

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。(資料1) 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。Thrombotic microangiopathy (TMA) とveno-occlusive disease of the liver (VOD) については診断基準を資料2, 3に示した。

### 4. 必要検査項目

- 4.1 週2 - 3回: WBC, RBC, Hb, Plt, reticulo, 赤芽球, 破碎赤血球
- 4.2 週2回: 総ビリルビン, 直ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), LD (LDH), ALP, GTP, CHE, ALB, BUN, CRE, TP, ALB, Na, K, Cl, CYA/FK506血中濃度 (trough), 尿検査 (蛋白, 潜血, 沈渣, 1日Na定量)
- 4.3 週1回: CRP
- 4.4 隔週: IgG, IgA, IgM, cytomegalovirus antigenemia, ハプトグロビン, TAT, PIC, D dimer, FBG, tPA/PAI-1, TM, protein C
- 4.5 適宜: 生検; 皮膚, 肝, 腸管, 腹部エコー

### 5. 臨床所見

以下の所見につき、発症日、経過、治療反応性を経時的に記載する。

- 5.1 一般: PS, 体重, 発熱
- 5.2 急性GVHD関連: 皮疹 (紅斑, 丘疹, 掻痒, 水疱形成, 表皮剥離), 下痢 (量, 性状, 血性度, 腹痛程度), 口腔粘膜病変, 嘔気, 嘔吐
- 5.3 VOD関連: 浮腫, 腹水, 肝腫, 肝圧痛・叩打痛

- 5.4 慢性GVHD関連：障害部位，内容，程度
- 5.5 感染症関連：感染部位，起因病原体
- 5.6 RRT関連：臓器障害部位と程度（JCOG gradingまたはBearman分類）

### III. 重症度

1. 種々の分類法があるが、臨床的評価の統一化を図る目的で現時点では、下記に示す分類法を用いるのが妥当である。この分類法は、1994年開かれた急性GVHDのgradingに関するconsensus conference<sup>1)</sup>において提案され、従来のGlucksberg<sup>2)</sup>による分類法を一部変更したものである。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を一つ落とすことが明記された。

#### 1.1 現段階で薦められる急性GVHD重症度分類<sup>1)</sup>

##### 【臓器障害のstage】

|                     | 皮膚                  | 肝             | 消化管                                   |
|---------------------|---------------------|---------------|---------------------------------------|
| stage <sup>a)</sup> | 皮疹（%） <sup>b)</sup> | 総ビリルビン（mg/dl） | 下痢（ml/day） <sup>c)</sup>              |
| 1                   | < 25                | 2.0 - 2.9     | 500 - 1000<br>または持続する嘔気 <sup>d)</sup> |
| 2                   | 25 - 50             | 3.0 - 5.9     | 1000 - 1500                           |
| 3                   | > 50                | 6.0 - 14.9    | > 1500                                |
| 4                   | 全身性紅皮症<br>（水疱形成）    | 15.0          | 高度の腹痛・出血 <sup>e)</sup><br>（腸閉塞）       |

- a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合はstageを1つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性GVHDの関与が低いと考えられる場合は主治医判断でstageを2 - 3落としても良い。
- b) 火傷における“rule of nines”（成人）、“rule of fives”（乳幼児・小児）を適応。
- c) 3日間の平均下痢量。小児の場合はml/m<sup>2</sup>とする。
- d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。
- e) 消化管GVHDのstage 4は、3日間平均下痢量 > 1500 ml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こととする。

##### 【急性GVHDのgrade】

|       | 皮膚    |    | 肝     |    | 消化管   |
|-------|-------|----|-------|----|-------|
| Grade | stage |    | stage |    | 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（PS 4、またはKarnofsky score < 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、skinの場合、stageが0, 1, 2, 3の範囲で何であっても構わないという意味で、例えば、肝障害がstage 2, 3ならば自動的にgrade IIIとなる。つまり皮膚障害の程度はgrade IIIを規定しない。同様に腸管の場合は、障害の程度が何であれgrade IVには関与せず、たとえstage 4でも皮膚または肝にstage 4病変がない限り、grade IVとは判定されない。

- 1.2 移植後の各時点での各臓器障害が刻々変化するため、重症度の最終的判定は、移植後100日以内の最高重症度とする。
- 1.3 急性GVHDが臨床症状に基づく症候群であるがゆえに、現在の診断と重症度判定に存在する問題点(資料4)を十分ふまえた上で、慎重に診断することが望まれる。従って、単にover-allな重症度を記載するにとどまらず、各症例毎に臓器障害のstage、その他の臨床症状、考えられる鑑別診断、治療に対する反応性などを記録しておくべきである。特に急性GVHDをend-pointとする臨床研究の場合は重要である。
- 1.4 Glucksberg以外の重症度分類を資料5に示す。
- 1.5 急性GVHD以外の移植後合併症もすべて含めた臓器障害の重症度も提唱されている<sup>3)</sup>。スコア化がなされており、皮膚・肝・消化管臓器障害の程度を表すのに適しているが、急性GVHDの重症度分類と混同しやすいので注意を要する。(資料6)

## IV. 予 防

### 1. 予防法のプロトコール

これまでに行われた各種のprospective randomized study<sup>4)-13)</sup>の結果から、HLA適合の同種移植においては国際的にも成人の標準的GVHD予防法はshort-MTX plus cyclosporine A (CYA)である<sup>14)</sup>。一方、急性GVHDの頻度が低い小児例や、その頻度の高い非血縁者間移植における標準的な治療法は確立されていない。特にTacrolimus (FK506)の登場は今後のGVHD予防法を大きく変える可能性がある。また、造血器悪性腫瘍の場合、移植の多くが再発ハイリスク例に施行されていることから、GVHD予防を少し弱くする方向性が示されている。

#### 1.1 short-MTX plus CYA

1.1.1 本予防法は大多数の施設において採用されているが、実際の使用方法は欧米のアンケート調査結果<sup>15)</sup>が示すように様々である。日本でのこの種の調査はないが、同様と思われる。特にHLA適合同種移植では、ある程度のMTXの減量は急性GVHDの予防効果に影響を与えない可能性が示唆されている。

#### 1.1.2 標準的投与スケジュール(資料7)

(1) シクロスポリン(CYA): day -1より3 mg/kg 1日2分割点滴静注法(1回、4 - 6時間)にて開始し、粘膜障害、消化器症状の消失する3週間前後より静注量の2 - 4倍量を2分割経口投与に変更する。以後移植後2 - 3ヶ月後まで血中濃度(トラフ値)が150 - 250 ng/ml (RIA(モノクローナル抗体)法)となるよう調節し、急性GVHDなければday 50前後以降、週に5%ずつ減量する。慢性GVHDがなければ6ヶ月を目標に中止する。CYAの減量・中止法はGVHDと副作用発現を考慮して慎重に行われる。

(2) メソトレキセート(MTX): 原法<sup>4),5)</sup>は表に示すとおりである。日本におけるHLA適合同種移植では、day 11のMTXを省略して10 mg/m<sup>2</sup>(day 1)および7 mg/m<sup>2</sup>(day 3, 6)のように投与する方法もよく採用されている<sup>16)</sup>。

#### 1.1.3 投与薬剤の減量

小児においては、急性GVHD頻度が低く、特に造血器悪性腫瘍例のHLA適合同種移植では、予防法を軽減する方向性(CYAあるいはMTX単独、またはlow-dose CYA)が提唱されている<sup>17)</sup>。また成人においても、HLA適合同種移植においてCYAを1 mg/kg/dayまで減量しても急性GVHD発症頻度が増加することはないとの報告や<sup>18),19)</sup>、急性GVHD発症頻度は増加しても再発率が低下して無病生存期間は延長するとの報告がある<sup>20)</sup>。CYAの減量・中止時期を早めることも考えられるが比較試験の報告はない。

#### 1.2 PSL plus CYA

short-MTX plus CYAについて多く採用されている方法<sup>21)</sup>であるが、short-MTX plus CYAとの比較試験が存在しないため評価が困難である。ただ、副腎皮質ステロイド剤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。代表的な投与法<sup>8),12)</sup>を資料7に示す。

#### 1.3 short-MTX plus FK506

CYAを含む予防法との無作為比較試験(HLA適合同種移植<sup>22)-28)</sup>、非血縁者間<sup>27),29)-32)</sup>において本療法群が有意に急性GVHDの頻度が低く、生存率に差はないものの、特に非血縁者間移植において有用性が期待されている。しかしCYAと同等あるいはそれ以上の副作用を有するため、注意深い使用が必須である。FK506の非経口初期投与量は当初考えられていた量よりも少量で開始する方が安全で、0.02 - 0.03 mg/kg/dayの24時間持続点滴が推奨される。可及的すみやかに経口投与に変更し、上記と同様に減量中止する。

#### 1.4 MTX単独法

初期の予防法として標準的なものであったが、短期MTX + CYAとの比較試験にて有意に劣っ

ていたため、現在では、再発ハイリスクの造血器悪性腫瘍（特に小児）に対するHLA適合同胞間移植の予防法として考慮されている。原法<sup>33)</sup>を資料7に示す。

### 1.5 予防法の強化

- 1.5.1 非血縁者間骨髄移植など、これまでに、急性GVHDが重症化することが予想される場合には、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、シクロスポリン投与量（期間）の増量（延長）および持続点滴静注法<sup>34)</sup>、ATG（前治療期間中）<sup>35)-37)</sup>、T細胞除去移植<sup>38)-41)</sup>（CD34細胞精製<sup>42)-49)</sup>を含む）などである。HLA不適合非血縁者間移植の場合に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、短期MTX plus FK506との比較試験において優位性が示されねばならない。
- 1.5.2 非血縁者間移植におけるCYAあるいはFK506の減量中止方法に関して、day 50以降に減量を開始する標準的予防法と異なり、急性GVHDが存在していなくとも減量を開始しない方法も採用されている。この方法は慢性GVHD頻度を減少させる目的をもつが、一方で再発のリスクを高める可能性がある。

## 2. GVHD予防法選択の一般的な原則

参考までに現時点で薦められる選択基準を示す。結論を得るためには大規模臨床試験が必要であり、個々の症例で考慮すべき点もあると思われる。小児科領域ではEBMTGから指針が提案されている<sup>17)</sup>。

### 2.1 HLA適合同胞間骨髄移植

- 2.1.1 原則としてCYA（3 mg/kg/day、2分割、6時間投与、day -1より）+ 短期MTX（day 1（10 mg/m<sup>2</sup>）、day 3, 5（6）（7 mg/m<sup>2</sup>））
- 2.1.2 成人血液悪性腫瘍で再発ハイリスクの場合、CYA減量も考慮
- 2.1.3 小児血液悪性腫瘍の場合はMTXあるいはCYA単独法
- 2.1.4 2nd BMTの場合は投与量を減量
- 2.1.5 CYA使用が何らかの理由で困難な場合、白血病再発が強く懸念される場合等、MTX単独療法

### 2.2 HLA適合非血縁者間移植、HLA一座不適合血縁者間移植

- 2.2.1 FK506（0.02 - 0.03 mg/kg/day、持続投与、day -1より）+ 短期MTX（day 1（10 mg/m<sup>2</sup>）、day 3, 6, 11（7 mg/m<sup>2</sup>））
- 2.2.2 CYA（3 - 5 mg/kg/day、持続または2分割投与、day -1より）+ 短期MTX（同上）
- 2.2.3 再生不良性貧血でATGを前治療に用いた場合、HLA適合同胞間骨髄移植に準じた予防法を採用

### 2.3 HLA不適合非血縁者間移植

- 2.3.1 短期MTX + FK506（主として造血器悪性腫瘍）
- 2.3.2 ATGを移植前（ウサギATG（サイモグロブリン）1.25 - 2.5 mg/kg 3 - 4日間連日、移植前 day -5（-4）～-2）に投与し、移植後はHLA適合同胞間骨髄移植に準じた予防法。
- 2.3.3 T細胞除去などの骨髄ex vivo処理

## 3. 免疫抑制剤の使用法

資料8に示す。

## V. 治療

1. 十分な免疫抑制剤の予防的投与にもかかわらず、ある一定の比率で急性GVHDが発症する。ただし、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、治療薬剤による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。

### 2. primary treatment

急性GVHDの治療適応は原則として重症度grade II以上が対象となるが、以下に述べる種々の臨床的所見を総合的に判断して決定する<sup>50)-53)</sup>。

#### 2.1 重症度がgrade Iでも治療開始を考慮する場合

- 2.1.1 急性GVHDに対するGVHD予防が、薬剤の副作用や使用禁忌のため十分になされていない症例。
- 2.1.2 HLA遺伝的不適合移植や非血縁者間移植の場合など、急性GVHDが重症化しやすいと考えられる症例。
- 2.1.3 急性GVHDが移植後早期に発症した症例。
- 2.1.4 GVHDに関連する発熱を伴う症例。
- 2.1.5 GVHDに関連する諸症状が急速(24時間以内)に悪化する症例。

#### 2.2 重症度grade IIでも治療開始を躊躇する場合

- 2.2.1 HLA遺伝的適合例で、比較的軽度で安定した臨床所見(たとえば、非進行性の皮膚所見のみの場合や、総ビリルビンが2.0 - 3.0 mg/dl、あるいは下痢量が500 - 1000 mlで非進行性の場合)を呈する症例。
- 2.2.2 合併している他の疾患の関与が大きいと判断される症例。

#### 2.3 治療薬剤

予防法の違いを考慮する必要があるが、大多数の施設において、初期治療薬としては副腎皮質ステロイド剤が一般的である<sup>15), 51)</sup>。急性GVHD予防薬(たとえばシクロスポリン)は続行する。ステロイド剤をGVHD予防の目的で投与している場合には、増量、あるいは、secondary treatmentへの移行が選択肢となる。

- 2.4 ステロイド剤の使用法：mPSLあるいはPSL 1 - 2 mg/kg/dayを1日2分割で開始する。原則として、2週間は投与し、以後、治療効果と臨床症状に合わせて、原則的に5日毎に0.2 mg/kgずつ減量する<sup>54)</sup>。より高用量のステロイド剤は感染症頻度が高くなり、治療成績は不良と考えられているが<sup>55)-58)</sup>、急性GVHDそのものに対する有効性は高いとする報告がある<sup>59), 60)</sup>。ステロイド剤の投与期間の長短による感染症頻度は差がないとの報告がある<sup>58)</sup>。
- 2.5 治療効果：初期治療によりPR以上の有効性がえられるのはgrade II以上の急性GVHDのうち24 - 49%と報告されており<sup>51), 52), 53), 61), 62)</sup>、非血縁者間移植例では無効例が多い<sup>61)</sup>。

### 3. secondary treatment

3.1 初期治療の効果判定は、一般的に治療開始後2 - 3週間以内の臓器障害の改善の有無によりなされる。また一旦改善した障害がステロイド剤の減量中に再度出現する場合もある。ここでは、secondary treatmentを初期治療不応例や再燃例に対して施行される治療と定義する。不十分なprimary treatmentあるいはステロイド剤の早すぎる減量に起因する場合は含まれない。

#### 3.2 標準的なsecondary treatmentの治療適応を示す<sup>3), 50)</sup>。

- 3.2.1 治療開始3日目以降の病状の悪化。
- 3.2.2 治療開始7日目の時点で、不変。(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)
- 3.2.3 治療開始14日目の時点で、効果不十分。(特に肝と腸管のstage 2以上の臓器障害)
- 3.2.4 ステロイド剤減量中の場合は、それぞれ3、7、14日間の観察期間をもって判定する。

### 3.3 治療法

ステロイド剤減量中の場合、まずステロイドの再増量（1 - 2 mg/kg/day）、病状悪化の場合、すみやかに以下の治療法に移行する。

#### 3.3.1 ステロイドパルス療法

10 - 20 mg/kgのmPSLを3 - 5日間投与し、以後漸減する方法<sup>63)</sup>で、日本でのsecondary treatmentの第1選択となっている。しかしまとまった成績がない。TMAや重症感染症を招くおそれがあり、適応には十分な根拠が必要である。欧米では、二次治療として2 - 4 mg/kg/dayのmPSLを使用することが多い<sup>3)</sup>。

本療法に抵抗性の場合は、次の治療法（tertiary treatment）に移行するか、あるいは鑑別を要する他の疾患の可能性を再度検討する。ステロイド剤を予防法に使用していた場合は効果が薄い。

#### 3.3.2 ATG

ウマATG（リンフォグロブリン）10 - 15 mg/kgあるいはウサギATG（サイモグロブリン）1.25 - 2.5 mg/kg 5 - 6日間連日あるいは隔日投与が推奨される<sup>64), 65)</sup>。ステロイド抵抗性の場合の最終手段（tertiary treatment）と考えられているが、もっと早い段階での治療の評価にはprospective studyが必要である。

#### 3.3.3 FK506

予防時と同様に0.02 - 0.03 mg/kg/dayの持続点滴あるいは0.15 mg/kg/day経口投与。まだ十分な臨床経験はなく、現時点での評価は定まっていない<sup>66), 67)</sup>。

## 4. 治療効果判定基準

急性GVHD以外の病変が合併しないときは比較的容易であるが、合併症存在時は急性GVHDによる臓器障害の改善度を判定する必要がある。臓器別判定と総合的評価判定（overall response category）があり、ここでは代表的なものを示す。治療効果を経過を振り返って判定するover all的な基準であり、治療法の比較検討をする場合に有用である。治療経過中の臨床像を各臓器障害のstageの変化で表し、個別に評価する方法も参考になる。

### 4.1 各臓器別効果判定：以下の基準<sup>68)</sup>に従って判定する。

4.1.1 complete response (CR): 障害の消失

4.1.2 partial response (PR):

障害の軽減；皮膚（体表の25%以上の皮疹の消退）肝（2 - 4 mg/dlの場合：2 mg/dl以下、4 - 8 mg/dlの場合：2 mg/dl以上の減少、8 mg/dl以上の場合：25%以上の減少）下痢（消失または3日間の平均下痢量が500 ml以上減少あるいは、腹痛・下血の消失）

障害の再燃；一旦消失した障害の再出現。この時、PSLなど治療薬の速すぎる減量による場合は含まない。

4.1.3 progression (PG): 上記の逆

4.1.4 no change (NC): 上記以内の変動

4.1.5 unevaluable (UE):

no involvement（治療中に該当臓器障害がみられなかった場合）early death（治療開始後3日以内に死亡）other complication（急性GVHD以外の合併症が主体のため評価できない場合）data missing（記載がなく不明の場合）その他

### 4.2 治療効果総合判定（overall response category）：以下の基準<sup>68)</sup>に従って判定する。

4.2.1 Complete response (CR):

急性GVHDによるすべての臓器障害が消失(CR)し、かつ、再燃などに対する追加治療を必要しない場合

4.2.2 Partial response ( PR ) :

少なくとも一臓器の障害が改善 ( CRまたはPR ) し、他の臓器障害が悪化 ( PG ) しない場合

または、

すべての臓器障害が一旦改善 ( CRまたはPR ) したが、再燃などのため追加治療を必要とした場合 ( ステロイド剤の早すぎる減量や不十分な初期治療による場合をのぞく )

4.2.3 Mixed response ( MR ) :

少なくとも一臓器の障害が改善 ( CRまたはPR ) したが、他の臓器障害が悪化 ( PG ) した場合

4.2.4 Progression ( PG ) :

少なくとも一臓器の障害が悪化 ( PG ) し、他の臓器障害の改善がみられない ( NCまたはPG ) 場合

2.4.5 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

2.4.6 Unevaluable ( UE ) :

すべての臓器別障害の治療反応性がUEの場合

## 文 献

- 1) Przepiorka D, et al.: Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplantation* **15**: 825–855, 1995
- 2) Glucksberg A, et al.: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrows from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. **18**: 295–304, 1974
- 3) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al.: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* **77**: 1821–1828, 1991.
- 4) Ramsay NKC, Kersey JH, Robison LL, et al.: A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Eng J Med* **306**: 392–397, 1982
- 5) Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al.: Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* **68**: 119–125, 1986.
- 6) Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al.: Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* **73**: 1729–1734, 1989.
- 7) Forman SJ, Blume KG, Krance RA, et al.: A prospective randomized study of acute graft-versus-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transplant Proc* **19**: 2605–2607, 1987.
- 8) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al.: Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transplant* **1**: 21–28, 1987.
- 9) Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al.: Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Eng J Med* **320**: 828–834, 1989
- 10) Storb R, Pepe M, Anasetti C, et al.: What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants? *Blood* **76**: 1037–1045, 1990.
- 11) Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al.: Cyclosporine, methotrexate, and prednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Eng J Med* **329**: 1225–1230, 1993
- 12) Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al.: Cyclosporine or cyclosporin plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective randomized trial. *Blood* **89**: 3880–3887, 1997
- 13) Frassoni F, et al.: Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* **91**: 3503–3508, 1998
- 14) Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM: Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplant* **19**: 577–600, 1997
- 15) Ruutu T, et al.: A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* **19**: 759–764, 1997
- 16) Morishima Y, 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. *Blood* **74**: 2252–2256, 1989
- 17) C Peters, M Minkov, H Gadner, T Klingebiel, and D Niethammer: Proposal for standard recommendation for prophylaxis of graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* **21** (suppl 2): s57–s60, 1998.
- 18) Stocksclaeder M, Storb R, Pepe M, et al.: A pilot study of low-dose cyclosporin for graft-versus-host prophylaxis in marrow transplantation. *Br J Haematol* **80**: 49–54, 1992.
- 19) Zikos P, Van Lint MT, Frassoni F, et al.: Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* **91**: 3503–3508, 1998
- 20) Bacigalupo A, Van Lint MT, Occhini D, et al.: Increased risk of leukemia relapse with high-dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* **77**: 1423–1428, 1991

- 21) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP: Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* **70**: 1382–1388, 1987
- 22) Fay JW, Wingard JR, Antin JH, et al.: FK506 (tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **87**: 3514–3519, 1996
- 23) Nash RA, Etzioni R, Storb R, et al.: FK506 (tacrolimus) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single center study. *Blood* **85**: 3746–3753, 1995
- 24) Uberti JP, Siver SM, Adams PW, et al.: Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* **19**: 1233–1238, 1997
- 25) Uberti JP, Scalzo A, Hammelef K, et al.: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancy: the efficacy of tacrolimus in the prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* **90**: 393b, 1997
- 26) Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al.: Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus. *Transplantation* **62**: 1806–1810, 1996
- 27) Hiraoka AF: Results of a phase III study on prophylactic use of FK506 for acute GVHD compared with cyclosporin in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **90**: 561, 1997
- 28) Ratanatharathorn V, Nash RA, Devine SM, et al.: Phase III study comparing tacrolimus (Prograf, FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation (BMT). *Blood* **88**: 459a, 1996.
- 29) Nash RA, Pineiro LA, Storb R, et al.: FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* **88**: 3634–3641, 1996
- 30) Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al.: Tacrolimus and mini-dose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* **88**: 4383–4389, 1996
- 31) Devine SM, Geller RB, Lin LB, et al.: The outcome of unrelated donor marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using tacrolimus (FK506) and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Bone Marrow Transplant* **3**: 25–33, 1997
- 32) Nash RA, Antin J, Karanes C, et al.: Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporin (CSP) for prophylaxis of acute graft-versus-host disease (GVHD) after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* **90**: 561a, 1997
- 33) Thomas ED, et al.: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **292**: 832–843, 1975
- 34) Deeg HJ, Spitzer TR, Cottler-Fox M, et al.: Conditioning related toxicity and acute graft-versus-host disease in patients given methotrexate/cyclosporine prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* **7**: 193–198, 1991.
- 35) Ringden O, 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* **15**: 619–625, 1995
- 36) 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* **16**: 856–857, 1995
- 37) Henslee-Downey PJ, et al.: Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood* **89**: 3864–3872, 1997
- 38) Soiffer RJ, et al.: CD6-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Blood* **89**: 3039–3047, 1997
- 39) Drobyski WR, 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* **83**: 1980–1987, 1994
- 40) Bunjes D, et al.: In vivo/ex vivo T cell depletion reduces the morbidity of allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukemias in first remission without increasing the risk of treatment failure: comparison with cyclosporine/methotrexate. *Bone Marrow Transplant* **15**: 563–568, 1995
- 41) Oakhill A, et al.: Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol* **94**: 574–578, 1996

- 42) Link H, et al.: Transplantation of allogeneic CD34+ blood cells. *Blood* **87**: 4903–4909, 1996
- 43) Finke J, et al.: Allogeneic transplantation of positively selected peripheral blood CD34+ progenitor cells from matched related donors. *Bone Marrow Transplant* **18**: 1081–1086, 1996
- 44) Bensinger WI, et al.: Transplantation of allogeneic CD34+ peripheral blood stem cells in patients with advanced hematologic malignancy. *Blood* **88**: 4132–4138, 1996
- 45) Urbano-Ispizua A, et al.: Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34 + selected cells from peripheral blood. *Blood* **89**: 3967–3973, 1997
- 46) Cornetta K, et al.: Rapid engraftment after allogeneic transplantation using CD34-enriched marrow cells. *Bone Marrow Transplant* **21**: 65–71, 1998
- 47) Yabe H, et al.: Successful engraftment of allogeneic CD34-enriched marrow cell transplantation from HLA-mismatched parental donors.: *Bone Marrow Transplant* **17**: 985–991, 1996
- 48) Matsuda Y, et al.: Allogeneic peripheral stem cell transplantation using positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Bone Marrow Transplant* **21**: 355–360, 1998
- 49) Urbano-Ispizua A, et al.: Allogeneic transplantation of selected CD34+ cells from peripheral blood: experience of 62 cases using immunoadsorption or immunomagnetic technique. *Bone Marrow Transplant* **22**: 519–525, 1998
- 50) Martin PJ, et al.: Reproducibility in retrospective grading of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **21**: 273–280, 1998
- 51) Martin PJ, et al.: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: Initial treatment. *Blood* **76**: 1464–1472, 1990
- 52) Weisdorf D, et al.: Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: An analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* **75**: 1024–1030, 1990
- 53) Aschan J: Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* **14**: 601–607, 1994
- 54) Doney KC, Weiden PL, 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* **11**: 1–9, 1981
- 55) Ruutu T, et al.: How should corticosteroids be used in the treatment of acute GVHD? *Bone marrow Transplant* **22**: 614–615, 1998
- 56) Van Lint M, Uderzo C, Locasciulli A, et al.: Early treatment of acute graft-versus-host disease with high vs low dose 6-methylprednisolone (6MP): a multicenter randomized trial from Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* **92**: 2288–2293, 1998
- 57) Volgelsang GB, Hess AD, Santos GW: Acute graft-versus-host disease: clonal characteristics in the cyclosporine era. *Medicine* **67**: 163–174, 1988
- 58) Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al.: Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short versus long-term treatment. *Transplantation* **56**: 577–580, 1993
- 59) Michallet M, Perrin M-C, Belhabri A, et al.: Impact of cyclosporine and methylprednisolone dose used for prophylaxis and therapy of graft-versus-host disease on survival and relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **23**: 145–150, 1999
- 60) Oblon DJ, Felker D, Coyle K, et al.: High-dose methylprednisolone therapy for acute graft-versus-host disease associated with matched unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **10**: 355–357, 1992
- 61) Roy J, McGrave PB, Filipovich AH, et al.: Acute graft-versus host disease following unrelated donor marrow transplantation: failure of conventional therapy. *Bone Marrow Transplant* **10**: 77–82, 1992
- 62) Hings IM, Severson R, Filipovich AH, et al.: Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplant. *Transplantation* **58**: 437–442, 1994
- 63) Bacigalupo A, et al.: High dose bolus methylprednisolone for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Blut* **46**: 125–132, 1983
- 64) Deeg HJ, Loughran TP Jr, Storb R, et al.: Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* **40**: 162–166, 1985.
- 65) Dugan MJ, et al.: ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol* **75**: 41–46, 1997

- 66) Koehler MT, Howrie D, Mirro J, et al.: FK506 (tacrolimus) in the treatment of steroid-resistant acute graft versus host disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **15**: 895–899, 1995.
- 67) Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, et al.: FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. *Bone Marrow Transplant* **15**: 885–889, 1995.
- 68) PJ Martin: Overall Response Categories. *Blood* **76**: 1464–1472, 1990

## 資料1. 急性GVHD類似の症状を呈する、鑑別すべき疾患

## 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 出現部位としてはこの他、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、水泡形成、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<sup>1)</sup>。また手掌や足底の灼熱感のみに体重増加を伴うものがある。

## 1.2 病理

- 1.2.1 定型例で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、表皮細胞の好酸性壊死・アポトーシスとそれを囲むリンパ球浸潤(サテライトーシス)、色素失調を認める<sup>2)</sup>。
- 1.2.2 皮膚付属器ではエクリン腺の汗管と毛包が標的となる。
- 1.2.3 皮膚病変の病理学的重症度分類<sup>3)</sup>を表1に示す。grade IIの病理所見は急性GVHDに特徴的と考えられるが、大量化学療法、放射線療法の影響の残る、移植後21日以内の生検材料での確定診断は時に困難である<sup>4)</sup>。またこの重症度は必ずしも臨床的重症度を予見できない<sup>5)</sup>。

## 1.3 鑑別診断

- 1.3.1 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でみられる皮疹との鑑別は、病理学的に特徴的所見が認められない限り困難である。また移植後21日以内の生検像は病理学的にも鑑別不能の場合がある。
  - 1.3.1.1 RRT(狭義)：病理学的に表皮細胞の集簇壊死、成熟障害、核異常、核分裂異常を認める。
  - 1.3.1.2 acral erythema (palmar plantar erythrodysesthesia)<sup>7)</sup>：移植後早期にみられる手掌、手指、足底、陰囊に疼痛を伴う紅班で病理学的には表皮細胞の好酸性壊死を認めるがリンパ球浸潤や液状変性がない。これに引き続いて急性GVHDが発症する場合もある。
  - 1.3.1.3 thrombotic microangiopathy (TMA)<sup>6)</sup>：頻度は低いが、病理学的には注意深く観察しないと見逃す。血小板血栓を特徴とする本病態は免疫抑制剤により悪化することを考慮して、難治性の場合は繰り返し皮膚生検が必要である。すなわち、病初期急性GVHDと診断されても、治療経過中にTMA主体の像に変化しうことに十分注意する必要がある。
  - 1.3.1.4 微小血管障害
  - 1.3.1.5 エクリン腺障害：汗管壊死、扁平上皮化性
  - 1.3.1.6 放射線リコール反応
- 1.3.2 アレルギー疹：急性GVHDの発症時期はまた、移植後早期の強い免疫抑制状態が少し緩和される時期とも一致しており、各種薬剤に対するアレルギー反応が出現しやすい。組織学的に急性GVHD類似の所見を呈することがあり、特異的所見はない。
- 1.3.3 感染症：皮疹の多くは鑑別が容易であるが、毛囊一致性の急性GVHDは時に細菌・真菌感染症あるいは放射線障害、ステロイド挫瘡に似る。特殊なものとしてブドウ球菌性皮疹(staphylococcal scaled-skin syndrome)がある。HHV-6ウイルスの活性化<sup>8)</sup>がこの時期に起こることはよく知られているが、皮疹の頻度や性状など、まだ十分には解明されていない。病理学的にspongiotic dermatitis(表皮細胞の海綿状変性と真皮への単球・リンパ球浸潤)の所見を呈することがある。

## 2. 肝障害（黄疸）

### 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 胆管系酵素（ALP,  $\gamma$ -GTP）の上昇が主体であるが、慢性GVHDと比して軽微である。GOTやGPTも軽度上昇する。
- 2.1.3 肝臓単独侵襲のGHVDはまずない

### 2.2 病理

- 2.2.1 急性GVHD発症早期に肝生検が施行されることが稀なため、また、発症からの時間経過により種々の組織像を呈すること、種々の修飾を受けている可能性が高いことを認識すべきである。VODは分布が不均一で見落とされやすいので鑑別上重要である。
- 2.2.2 急性GVHD定型例では、門脈域の末梢部分にある小葉間胆管を中心に以下の所見がみられる<sup>9)</sup>。
  - 2.2.2.1 内腔の狭窄、上皮の扁平化や空胞形成、抗酸性の増強
  - 2.2.2.2 胆管上皮の核の大小不同、配列や極性の乱れ、濃縮や萎縮（アポトーシス）
  - 2.2.2.3 胆管周囲や上皮内へのリンパ球浸潤（ごく少数）

### 2.3 鑑別診断

- 2.3.1 肝VOD（veno-occlusive disease）<sup>10)</sup>：急性GVHDの診断基準が作られた当時には全く知られていなかった疾患で、その頻度は高く注意を要する。定型例では移植後14日以内に発症し、有痛性肝腫大、体重増加あるいは腹水、輸血抵抗性血小板減少、腎不全を認めるため、診断は容易であるが、遅発性・潜在性VODとRRTあるいは薬剤性肝障害の合併例との鑑別はきわめて困難である。VODの特異的マーカーはなく、病理診断が必要であるが、肝生検の施行は危険を伴うため、結局VODの疑いとして注意深い臨床経過観察が必要である。
- 2.3.2 感染症：サイトメガロウイルス（CMV）、アデノウイルス（ADV）、単純ヘルペス（HSV）、水痘・帯状疱疹ヘルペス（VZV）、Epstein-Barrウイルス（EBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）などとの鑑別はAST/ALT上昇が顕著の場合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、cholangitis lentaと呼ばれる敗血症などにみられる胆汁うっ滞による黄疸との鑑別は臨床像と画像診断による。
- 2.3.3 薬剤性：MTX、シクロスポリン（CYA）、ST合剤、抗真菌剤など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容易ではない。CYAの肝毒性は投与早期、すなわち移植後1週間程度で見られ、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7日目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まず疑うべきである。7日目以降より出現する肝障害では、肝中心静脈閉塞症（VOD）との鑑別が必要である。
- 2.3.5 TMA：溶血に伴う間接ビリルビン優位の黄疸に加えて、Ischemic cholangiopathyによる胆汁うっ滞に伴う黄疸も考えられている。
- 2.3.6 溶血性黄疸：血液型不一致の場合のdelayed hemolysis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との鑑別診断は容易である。

## 3. 消化管障害（下痢）

### 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はまれである。

3.1.4 上部消化管のGVHD<sup>11)12)</sup>は悪心・嘔吐・食欲不振を呈する。診断には生検が必須である。とくに比較的高齢の患者に好発する傾向がある。

### 3.2 病理

3.2.1 皮膚同様、移植後21日以内の生検標本は前治療の影響が残るので要注意である。また鑑別を要するサイトメガロウイルス、EBウイルス関連リンパ増殖症候群および血栓性微小血管障害(TMA)などは、粘膜内ばかりでなく粘膜下も含めた検索が必要な場合があり、生検材料のみではときに鑑別が困難である<sup>13)</sup>。病理学的grade(表2)と下痢量とはよく相関する<sup>14)</sup>。

3.2.2 最近上部消化管の急性GVHDが認知され、病理学的に胃・十二指腸の腺頸部にアポトーシスと破壊、および少数のリンパ球浸潤を認める。ただし空胞化は目立たず、CMVによる炎症との鑑別が困難の場合がある<sup>15)</sup>。

### 3.3 鑑別診断

3.3.1 感染症：CMV、Enteroviruses、ADV、rotavirus、EBV(EBV関連リンパ増殖症候群)などによるウイルス性腸炎は臨床像のみでは鑑別困難であるが、生検を含む補助診断により十分に診断可能である。Cryptosporidia、Clostridium属、MRSA、カンジダなどの細菌・真菌感染は便培養が必須である。

3.3.2 腸管TMA<sup>13)</sup>：虚血性腸炎の原因と考えられ、水様下痢に始まり、早期に腹痛を合併して血性下痢に移行し、重症例では致死性である。生検が確定診断には必須であるが、回盲部までアプローチする事が大切で、必ずしも診断は容易でない。赤血球断片化や血管内溶血の経時的観察が重要とされる。臨床的に黄疸、貧血・血小板減少の進行、腹痛を伴う水様下痢・下血、LDH上昇などを呈し、特にGVHD治療により皮疹は改善したのに、下痢・下血のコントロール困難例は要注意で、CMV腸炎が否定される場合は強く示唆される。病因として、a)TBIを含む強力な移植前治療のRRT、b)CYA, FK506, mPSL pulseなどの免疫抑制療法、c)重症の急性GVHDに続発する場合は挙げられている<sup>16)</sup>。移植後血性下痢の三大原因は虚血性腸炎、CMV腸炎、急性GVHD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は高頻度に見られる。腸内無菌化のための薬剤でも下痢はきたしうる。前処置の影響がなくなるころから増悪する下痢はGVHDの発症あるいは虚血性腸炎を疑うべきである。

表1. 皮膚急性GVHDの病理<sup>3)</sup>

|           |  |
|-----------|--|
| grade I   | 表皮基底細胞の液状変性<br>表皮・真皮接合部のリンパ球浸潤   |
| grade II  | 表皮の海面状態 (spongiosis)<br>表皮細胞のアポトーシスないし好酸性壊死とそれを囲むリンパ球浸潤 (satellitosis) |
| grade III | 表皮真皮間の裂隙形成   |
| grade IV  | 表皮が真皮から剥離  |

表2. 消化管急性GVHDの病理<sup>14)</sup>

|   |   |
|---|---|
| (1) 腸：陰窩基底部に以下の病変が存在する。                           |   |
| 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  | 好中球の浸潤をみるcrypt abscess                              |
| grade III   | crypt loss  |
| grade IV  | 粘膜脱落  |
| (2) 胃・十二指腸<br>腺頸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。 |   |

## 文 献

- 1) Friedman, et al.: Acute follicular graft-versus-host reaction. *Arc Dermatol* **124**: 688–691, 1988
- 2) 平林紀男、伊藤雅文：皮膚GVHDの病理。 *病理と臨床* **15**: 210–214, 1997
- 3) Lerner KG, Kao GF, Storb R, et al.: Histopathology of graft-versus-host reaction (GVHR) in human recipients of marrow from HLA matched sibling donor. *Transplant Proc* **6**: 389–393, 1974
- 4) Sale GE, et al.: The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* **89**: 621–625, 1977
- 5) Kohler S, et al.: Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* **21**: 988–996, 1997.
- 6) Byrnes JJ, Hussein AM: Thrombotic microangiopathic syndromes after bone marrow transplantation. *Cancer Invest* **14**: 151–157, 1996
- 7) Reynaert H, Coninck AD, Neven AM, et al.: Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **10**: 185–187, 1992
- 8) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al.: Human herpes virus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* **78**: 1381–1384, 1991
- 9) Shulman HM, et al.: A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* **8**: 463–470, 1988
- 10) McDonald GB, et al.: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 335 patients. *Ann Int Med* **118**: 255–267, 1993
- 11) Weisdorf DJ, et al.: Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: Clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* **76**: 624–629, 1990
- 12) Spencer CD, et al.: A prospective study of unexpected nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* **42**: 602–607, 1986
- 13) 平林紀男、伊藤雅文：GVHDの今日の問題点 - 病理の視点。 *病理と臨床* **15**: 210–214, 1997
- 14) Sale GE, et al.: Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* **3**: 291–299, 1979
- 15) Washington K, et al.: Gastric graft-versus-host disease: a blinded histologic study. *Am J Surg Pathol* **21**: 1037–1046, 1997
- 16) Pettitt AR, Clark RE: Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **14**: 495–504, 1994

## 資料2. thrombotic microangiopathy (TMA)

### 1. 病態

多くの鑑別を要する疾患のうち現在最も注目を集めている移植後TMA<sup>1)2)</sup>は病理学的には細動脈の血小板血栓を特徴とするが、臨床的にはmicroangiopathic hemolytic anemia (MAHA) と臓器障害をきたす<sup>3)4)</sup>。急性GVHDのtarget organである皮膚、消化管、肝をも障害するため、鑑別上問題となるが、特に消化管GVHDと似る虚血性腸炎が重要である。ほとんどの症例において急性GVHDが同時に存在し、強力な免疫抑制剤の使用中に増悪することがしばしばみられる。

### 2. MAHAの検査所見

2.1 末梢血破碎赤血球(RBC fragmentation)<sup>5)</sup>の出現、血清LDH・間接ビリルビン上昇、ハプトグロビン低下、血小板輸注不応性の血小板減少(播種性血管内凝固症候群を除く)、網状赤血球増加を伴う貧血の進行(その他の溶血性貧血を除く)

2.2 vWF, tPA/PAI-1 complex, TMの上昇<sup>6)7)8)</sup>などの血管内皮障害の検査所見

### 3. MAHAの重症度: MAHAの程度により重症度が決定される<sup>1)</sup>。

重症度(Grading system for BMT-TMA)

| grade | LDH   | % fragmented cells | clinical features |
|-------|-------|--------------------|-------------------|
| 0     | N/Inc | 1.2                | none              |
| 1     | N     | 1.3                | subclinical       |
| 2     | Inc   | 1.3 - 4.8          | mild              |
| 3     | Inc   | 4.9 - 9.6          | moderate          |
| 4     | Inc   | 9.7                | severe            |

### 4. 病型分類

臓器障害の様式によりthrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 様<sup>3)4)</sup>(発熱、溶血性貧血、黄疸、出血症状、神経症状など)あるいはhemolytic uremic syndrome (HUS) 様<sup>9)10)11)12)</sup>(乏尿、無尿、体液貯留、高血圧、うっ血性心不全、肝脾腫など)の病像を呈する。また、Pettitt & Clarkにより次のような病型分類<sup>2)</sup>が提唱されている(originalの分類は4.1 - 4.4であり、4.5は急性GVHD鑑別上重要と考えられ、4.6はその前段階としての位置を占める)。

4.1 Multifactorial fulminant TMA: 腎不全、中枢神経障害、虚血性腸炎、皮疹、肝障害など全身臓器の障害と出血症状が急速に進展するもので、MAHAの検査所見を呈する。GVHD、CMV感染症、CYA/FK506の使用<sup>13)14)</sup>、TBIを含む強力移植前治療などに関連し、予後は不良である。移植後100日以内の発症例が多い。

4.2 conditioning-related hemolytic uremic syndrome (HUS): 高血圧、浮腫、BUN/CRE上昇とMAHAの所見が移植後平均6ヶ月に出現。GVHD、感染、CYA/FK506使用とは無関係で腎以外の臨床症状が乏しい。移植前治療の遅発性RRTと考えられている。予後比較的良好。

4.3 nephrotoxicity with MAHA: CYAやFK506(しばしば高い血中濃度に関連)によりひきおこされる腎障害とMAHA。予後良好。

4.4 neurotoxicity with MAHA: CYAやFK506<sup>15)</sup>使用に関わる中枢神経障害(視覚障害、けいれん発作、意識障害およびCT/MR異常など)がMAHAに合併。予後比較的良好。

4.5 ischemic colitis: 腹痛を伴う水様性(下痢量は通常多くない)・血性下痢が中心の臨床像を呈し、Multifactorial fulminant TMAと同様、RRT・CYA/FK506/mPSLの使用・急性GVHDに関連する病態である。難治性消化管GVHDとの鑑別が重要である。

4.6 subclinical TMA: 上記のMAHAの検査所見を呈するが臨床症状に乏しいもの。

## 5. 治療

- 5.1 完成されたTMAに対する特異的な治療法はなく、血漿交換<sup>16)-19)</sup>、新鮮凍結血漿輸注<sup>20)</sup>、抗血小板剤、蛋白分解酵素阻害剤などに加え、CYAやFK506の減量、血小板輸注を避けるなどの手段がとられ、一部の症例には有効といわれる。GVHD合併例の治療は難渋するが、必要最低限まで免疫抑制剤を減量する。
- 5.2 急性GVHDとの合併例がほとんどであるため、難反応性あるいは再燃性急性GVHD例においてはTMAの合併を念頭において、生検を含む積極的な診断を行い、過度な免疫抑制剤の使用を慎む姿勢が重要である。

## 文献

- 1) Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, et al.: Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant* 15: 247-253, 1995
- 2) Pettitt AR, Clark RE: Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 14: 495-504, 1994
- 3) Moake JL, Byrnes JJ: Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 485, 1996
- 4) Paquette RL, Tran L, Landaw EM: Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 22: 351, 1998
- 5) Zomas A, Saso R, Powles R, et al.: Red cell fragmentation (Schistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22: 777, 1998
- 6) Kanamori H, Maruta A, Sasaki S, et al.: Diagnostic value of hematostatic parameters in bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 21: 705, 1998
- 7) Natazuka T, Tajimoto K, Ogawa R, et al.: Coagulation abnormalities and thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 21: 815, 1998
- 8) Yoshida M, Kozaki M, Ioya N, et al.: Plasma thrombomodulin levels as an indicator of vascular injury caused by cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 50: 1066, 1990
- 9) Juckett M, Perry EH, Daniels, et al.: Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 7: 405-409, 1991
- 10) Chappel ME, Keeling DM, Prentice HG, et al.: Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 3: 339, 1988
- 11) Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, et al.: Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood* 77: 1837, 1991
- 12) Kondo M, Kojima S, Horibe K, et al.: Hemolytic uremic syndrome after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies. *Bone Marrow Transplant* 21: 281, 1998
- 13) Holler E, Kolb HJ, Hiller E, et al.: Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* 73: 2018-2024, 1989
- 14) Kahls P, Brugger S, Schwarzingger I, et al.: Microangiopathy following allogeneic marrow transplantation. Association with cyclosporine and methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis. *Transplantation* 60: 949, 1995
- 15) Tezcan H, Zimmer W, Fenstermarker R, et al.: Severe cerebellar swelling and thrombotic thrombocytopenic purpura associated with FK506. *Bone Marrow Transplant* 21: 105, 1998
- 16) Milone J, Napal J, Bordone, et al.: Complete response in severe thrombotic microangiopathy post bone marrow transplantation (BMT-TM) after multiple plasmapheresis. *Bone Marrow Transplant* 22: 1019-1021, 1998
- 17) Zeigler ZR, Shadduck RK, Nath R, et al.: Pilot study of combined cryosupernatant and protein A immunoabsorption exchange in the treatment of grade 3-4 bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone marrow Transplant* 17: 81-86, 1996

- 18) Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, et al.: Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **16**: 271–275, 1995
- 19) Llamas P, Romero R, Cabrera R, et al.: Management of thrombotic microangiopathy following allogeneic transplantation: what is the role of plasma exchange? *Bone Marrow Transplant* **20**: 305–306, 1997
- 20) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: The Canadian Apheresis Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* **325**: 393–397, 1991

## 資料3. VOD

## 1. 診断

経皮的肝生検は多くの場合不可能であるため、診断は血清ビリルビンなどの生化学所見や浮腫・腹水、有痛性肝腫大などの臨床症状に基づいて行われる事がほとんどである。以下の2つの基準の内いづれかを満たす場合VODと診断する。

1.1 McDonald等の基準<sup>1)</sup>(Seattle group)

移植後30日以内に下記の2つ以上の所見を認める。

- a) 黄疸 (total bilirubin 2 mg/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)

1.2 Jones等の基準<sup>2)</sup>(Baltimore group)

移植後3週間以内に2 mg/dl以上の高ビリルビン血症をみとめ、以下の3つの所見の2つ以上を認める。

- a) 肝腫大
- b) 腹水
- c) 5%以上の体重増加

## 2. 重症度

下記の分類はretrospectiveな評価法<sup>3)</sup>であり、予後との相関では、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、呼吸不全など多臓器不全の有無が重要とされている<sup>4)</sup>。

- 2.1 mild VOD : 体液貯留、疼痛に対し、薬剤の投与の必要がなく、臨床所見も検査所見の完全に軽快する。
- 2.2 moderate VOD : 体液貯留、疼痛に対し、薬剤の投与を必要とするが、臨床所見も検査所見も完全に軽快する。
- 2.3 severe VOD : 臨床所見、検査所見がday 100以内に軽快しないか、死亡症例。

## 文献

- 1) McDonald GB, et al.: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* **4**: 116–122,1984
- 2) Jones RJ, et al.: Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* **44**: 778–783,1987
- 3) McDonald GB, et al.: Liver toxicity following cytoreductive therapy for marrow transplantation: risk factors, incidence and outcome. *Hepatology* **14**: 162A, 1991
- 4) Bearman SI, et al.: Veno-occlusive disease of liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* **11**: 1729–1736, 1993

## 資料4. 急性GVHD診断に存在する問題点

1. Glucksbergの重症度分類は骨髄移植が始まった頃に提唱されたものであるため、その後明らかにされたVODやCMV腸炎などが合併している場合の取り扱いが明確でない。現行のgrading systemでは、stageを一つ落とすことで対応している。
2. 移植施設間、主治医間での重症度診断の不一致率の高さ<sup>1), 2)</sup>。これは現在の方法が皮疹・黄疸・下痢の程度による臨床的診断であるため、類似疾患との鑑別診断が十分なされているかどうかにより差異が生ずること、GVHD以外の合併症存在時のPS評価の難しさ、重症度分類の解釈の不統一が要因として挙げられる。また下痢量の測定は時に困難であるため、500 mlや1,000 mlといった境界領域の場合の判断は不可能である。
3. 皮疹・黄疸・下痢の程度のみでGVHDの重症度が決定可能か。発熱や皮疹の性状、症状進展の速さなどが重症度・予後に関与するかどうかの検討はまだ十分なされていない。

### 文 献

- 1) Martin PJ, et al.: Reproducibility in retrospective grading of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **21**: 273–280, 1998
- 2) Atkinson K, et al.: The clinical diagnosis of acute graft-versus-host disease: A diversity of views amongst marrow transplant centers. *Bone Marrow Transplantation* **3**: 5–10, 1988

## 資料5. Glucksbergの重症度分類以外の方法

## 1. スコア化による分類法

Glucksberg重症度分類はやや複雑であるため、簡便化する目的で1993年、NMDPより提唱された<sup>1)</sup>。各臓器障害のStageをそのまま点数化して、合計点で判定する方式であるが、grade IIIとIVは区別されない。

| Grade   | score合計 | コメント                             |
|---------|---------|----------------------------------|
| 0       | 0       |                                  |
| I       | 1 - 2   |                                  |
| II      | 3 - 4   | 一臓器のみのGVHDでstage 4の場合は、Grade III |
| III, IV | 5       | grade IIIとIVは明確には区別しない。          |

2. IBMTR Severity Index<sup>2)</sup>

2881例のHLA適合同胞間骨髓移植を受けた成人を対象に急性GVHDと移植後の生存期間との相関を検討した結果、Glucksberg分類と比較して、より優れている分類法を導き出した。この分類においては、各臓器障害の程度をほぼ均等にgradeに反映させていること、主観的要素の高いPerformance status (PS) を評価の対象から除いていることが特徴である。

| Index | Skin  |    | Liver |    | Gastrointestinal |
|-------|-------|----|-------|----|------------------|
|       | stage |    | stage |    | stage            |
| A     | 1     |    | 0     |    | 0                |
| B     | 2     | or | 1 - 2 | or | 1 - 2            |
| C     | 3     | or | 3     | or | 3                |
| D     | 4     | or | 4     | or | 4                |

注 1) PSについてはgrading決定に関与しない。

注 2) “or” は、Glucksbergと同様の意味。

## 3. revised grading criteria of FHCRC

治療に対する反応性は、患者の予後を決定する重要な因子である。そのことを重視した重症度判定の試案が最近報告された<sup>3)</sup>。各主治医による重症度診断の不一致率も改善され、従来のover-allなgradeとよく合致し、予想されたとおり生命予後とよい相関性がえられた。この方法の場合、急性GVHDに対する治療方法の標準化が要求される。

| Grade | Criteria   |   |
|-------|--|---|
|       | 症 候  | 治療および反応性  |
| 0     | 急性GVHDの臨床所見がないか、あるいは皮膚・肝・消化管の症状がGVHD以外で説明可能。                             | 急性GVHDに対する免疫抑制剤の投与は予防的なもののみ。  |
| II    | 急性GVHD特有の皮疹(肝・消化管症状の存在は問わない)あるいは、生検または剖検にて証明された肝・消化管の急性GVHD(皮疹を伴わない)の存在。 | 自然寛解、あるいは、治療開始2 - 3週間以内に少なくとも一臓器の障害が改善する(他の臓器障害の悪化がない) あるいはprimary treatment (ステロイド剤の全身投与) の減量中にsecondary treatmentを必要としない。 |
| III   | 同上。急性GVHDの存在が直接死因に関与しない。   | 治療により臓器障害の改善がみられない、あるいは、改善悪化を繰り返すため、移植後100日以内にsecondary treatmentが必要となる。  |
| IV    | 同上。急性GVHDの存在が直接、あるいは関連する病変が死因に関与する。                                      | 同上。   |

注) 症状はday 100以内に発症し、少なくとも48時間以上持続する。

注) 治療開始後2 - 3週間以内に死亡した場合は、その間に障害が改善していればgrade II、改善なければgrade IIIと判定する。

注) secondary treatmentには以下の場合には含まれず、従って、grade IIと判定する。

- (1) ステロイド剤の早すぎる減量 (5日以内に0.2 mg/kg以上の減量)。
- (2) 不十分なprimary treatment。
- (3) 局所療法のみ施行されていた患者に対するステロイド剤の全身投与。
- (4) 障害の悪化した臓器の生検結果が陰性の場合。
- (5) 慢性GVHDに対する治療。

## 文 献

- 1) Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al.: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* **328**: 593-602, 1993
- 2) Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al.: IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* **97**: 855-864, 1997
- 3) Martin PJ, et al.: Reproducibility in retrospective grading of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **21**: 273-280, 1998

## 資料6. Staging of organ dysfunction (total organ severity score)

Martin PJ, et al.: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment.  
*Blood* **77**: 1821–1828, 1991

急性GVHDを含む移植後のあらゆる合併症による臓器障害をスコア化してtotal organ severity scoreとして判定する。

| score | 皮膚<br>病変範囲 (体表%) | 肝<br>総ビリルビン (mg/dl) | 腸管<br>3日間平均下痢量 (ml)    |
|-------|------------------|---------------------|------------------------|
| 0     | normal           | normal              | normal                 |
| 1     | 25               | 2.0 - 2.9           | 500 - 999              |
| 2     | 25 - 50          | 3.0 - 5.9           | 1000 - 1499            |
| 3     | 50 - 75          | 6.0 - 14.9          | 1500 ml, 腹痛, 下血のうち一つ   |
| 4     | 75               | 15.0                | 1500 ml, 腹痛, 下血のうち二つ以上 |

## 資料7. GVHD標準的予防プロトコール

### 1. short-term MTX + CSP

|     |                               |  |
|-----|-------------------------------|--|
| MTX | : 15 mg/m <sup>2</sup> (i.v.) | day 1  |
|     | 10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)   | day 3, 6, (11)   |
| CSP | : 1.5 mg/kg (d.i.v)           | 12時間毎 day -1 ~   |
|     | 6.25 mg/kg (p.o.)             | 12時間毎 経口投与可能になった時点よりday 50まで<br>以降、週に5%ずつ減量し、慢性GVHDが発症<br>していなければ6カ月で中止。 |

### 2. mPSL + CSP

|      |                        |                   |
|------|------------------------|-------------------|
| mPSL | : 0.5 mg/kg (2分割)      | day 7 ~ day 14    |
|      | 1.0 mg/kg (2分割)        | day 14 ~ day 28   |
|      | 0.5 mg/kg (内服)         | day 29 ~ day 42   |
|      | 0.3 mg/kg (内服)         | day 43 ~ day 56   |
|      | 0.2 mg/kg (内服)         | day 57 ~ day 72   |
| CSP  | : 5 mg/kg (cont. i.v.) | day -1 ~ day 3    |
|      | 3 mg/kg (div)          | day 4 ~ day 14    |
|      | 3.75 mg/kg (div)       | day 15 ~ day 35   |
|      | 10 mg/kg (内服)          | day 36 ~ day 83   |
|      | 8 mg/kg (内服)           | day 84 ~ day 97   |
|      | 6 mg/kg (内服)           | day 98 ~ day 119  |
|      | 4 mg/kg (内服)           | day 120 ~ day 180 |

### 3. MTX alone

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

### 4. MTX + FK506

|       |                               |  |
|-------|-------------------------------|--|
| MTX   | : 15 mg/m <sup>2</sup> (i.v.) | day 1  |
|       | 10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)   | day 3, 6, 11   |
| FK506 | : 0.03 mg/kg (cont. i.v.)     | day -1 ~   |
|       | 0.15 mg/kg (p.o.)             | 経口投与可能になった時点よりday 50まで<br>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(血中濃度(トラフ値)をday 50までは15 - 20 ng/ml に保つ) |

## 資料8. 免疫抑制剤の使用法

## 1. MTX

## 1.1 用法

## 1.1.1 short MTX + CYAの場合

1.1.1.1 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) が原法。

1.1.1.2 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) あるいはday 11投与を省略する方法もHLA適合同胞間移植時は採用されている。

## 1.1.2 MTX単独の場合

## 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（ロイコボリン）の投与は副作用防止に有効である<sup>1)</sup>が、日本ではMTX大量療法以外の保険適応がない。

## 2. CYA

## 2.1 用法

2.1.1 short MTX + CYAの場合を本文中に示した。やむを得ない場合を除き、CYA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 腎障害時のCYA投与方法<sup>2)</sup>が示されている。

2.1.3 CYA内服は、油性液状の注射用CYA(50 mg/ml)をディスプレイの注射器で計り取るか、軟カプセル(25, 50 mg/cap)を用いる。

2.1.4 melphlanを含む前処置を行った場合、CYAによる腎障害を来たしやすくなるので、投与開始量を減らすか、開始時期を遅らせる、またはMTX単独法を用いるかなどの工夫が必要である。

2.1.5 点滴ルートがポリ塩化ビニル性の場合、チューブにCYAが吸着して力価が約70%にまで低下することが知られており、注意を要する。

## 2.2 血中濃度

2.2.1 CYAの至適投与量には個人差が大きい。これはCYAクリアランスに個人差が大きいためである<sup>3)</sup>。有効な血中濃度を保てなかった場合急性GVHDの頻度が有意に高いという報告<sup>4)</sup>もある。このため血中濃度の測定は必須である。全血法と血清法があるが、前者が汎用されている。結果は通常48時間程度で通知される。HPLC法が最も信頼できるが、抗CYA抗体を用いたRIA法が普及している。CYA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。

2.2.2 300 ng/mlを越える場合は腎障害や高血圧などの発症に注意を要する。高脂血症を伴う場合は血中濃度が見かけ上高くなる。持続点滴の場合は血中濃度も高くなるが450 ng/mlを越える場合は要注意である。

2.3 他剤との相互作用<sup>5)6)</sup>

チトクロームp-450酵素系で代謝されるので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

cimetidineなどのH<sub>2</sub>-blocker、nifedipineなどのカルシウム拮抗剤、大量methylprednisolone、fluconazole、itraconazole、erythromycinおよびその誘導体、ダナゾール、グレープフルーツなど

- 2.3.2 血中濃度を低下させるもの  
rifampicin、isoniazid、phenytoin、phenobarbital、など
- 2.3.3 腎毒性を増強するもの  
Aminoglycoside系抗生剤、amphotericin-B、sulfamethoxazole-trimethoprim、melphalan、methotrexate、鎮痛解熱剤（NSAID）など

## 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<sup>7)</sup>。腎障害発生時はシクロスポリン投与量の減量が必要である。まれにTTP様の多臓器障害( thrombotic microangiopathy ( TMA ))やhemolytic uremic syndrome( HUS)を来し、重症例では予後不良である。このような場合は、CYA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CYAの濃度を低下させる必要があるときは、血液吸着を行う。CYA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<sup>8)</sup>を来す。ステロイド剤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。但し、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。GOT, GPT, ALPの軽度上昇を伴う。胆汁うっ滞性肝障害はCYA血中濃度の上昇を来すので注意が必要である。移植後早期にみられることが多い。
- 2.4.4 低マグネシウム血症、振戦：振戦は高頻度に見られるが、痙攣は極くまれである。腎からのMg喪失に関係があり、Mg製剤にて補正すると軽快する<sup>8)</sup>。
- 2.4.5 多毛、歯肉腫脹
- 2.4.6 溶血性貧血：上記のTTP様病態と異なり多臓器障害をきたさない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。CYAの中止、減量で軽快する。Vitamin Eの投与が奏功する場合のあることが報告されている<sup>9)</sup>。
- 2.4.7 中枢神経系毒性<sup>10)</sup>：CYA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( 低ナトリウム血症、低マグネシウム血症など )、TTP様病態( neurotoxicity with MAHA ) 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、PSLが併用される時期に多い。対策として、CYAを数日間中止し、血中濃度に注意( 必ずしも血中濃度が異常に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。
- 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. FK506 (Tacrolimus)

### 3.1 作用

- 3.1.1 商品名はプロGRAF（藤沢薬品）、ある種の放線菌の発酵産物由来でマクロライド系化合物、CYAとは全く異なる構造を有する。T細胞活性化の初期段階に働いてCYAの1/100の濃度で抑制効果を示す。1993年6月、肝移植に対して適応、1994年7月より骨髄移植後GVHD治療に適応。1999年5月より急性GVHD予防にも適応。
- 3.1.2 作用機作：細胞質内に存在するFK506結合蛋白と複合体を形成してCa-dependent蛋白脱リン酸化酵素( calcineurin, CN )活性を阻害し、その結果IL-2遺伝子のエンハンサー領域DNAへの転写因子( NF-AT )の結合が阻止されて免疫抑制が発現する<sup>11)</sup>。NF-ATは

核内因子 ( AP1 = Jun/Fos ) と細胞質内因子の 2 つの subunit から成り、後者の核内転送に CN が何らかの働きをしていると考えられている<sup>12)</sup>。CYA の場合も CYA 結合蛋白と複合体を形成した後 CN 活性を阻害すると考えられており、同様のメカニズムを介すると思われる。両者の違いは細胞内結合蛋白の機能の違いに起因する。

3.1.3 体内動態：肝で代謝され、胆汁排泄が主体。血中半減期は約 8 時間。水に対する溶解度は低い。

### 3.2 用法 (内服薬 (1 cap = 1 mg)、注射液 (1 vial = 5 mg/1 ml))

3.2.1 通常投与量：経口初期投与量は 0.15 ( - 0.30 ) mg/kg/day、2 回に分けて投与。非経口の場合は初期投与量は 0.02 - 0.03 mg/kg/day 24 時間持続点滴、または 6 時間前後かけて 1 日 2 回投与。

3.2.2 0.05 mg/kg/day では高率に早期に腎障害を呈する。CYA との併用は腎障害の発生確率高いため、CYA を 1 日中止した後開始する。

### 3.3 血中濃度

3.3.1 治療濃度域と安全域が狭いため血中濃度測定は必須。AUC 値の方が信頼性高いが、便宜上 trough 値を測定し、10 - 20 ng/ml の範囲内に収まるよう調節する。5 ng/ml 以下では無効、30 ng/ml 以上では毒性強い。但し 20 ng/ml 以上が続く場合腎障害の頻度が高い。

3.3.2 血中濃度に影響を及ぼす薬剤に関しては CYA との共通点が多い。acyclovir, gancyclovir との併用は FK506 の活性が低下する。

### 3.4 副作用<sup>13)</sup>

3.4.1 腎機能障害 ( 30 - 90% )、膵ランゲルハンス島細胞障害による血糖上昇 ( インスリン治療を要する、20 - 45% )、中枢神経障害 ( < 60% )、高血圧症 ( 20 - 60% )、TMA / MAHA、低 Mg 血症、高 K 血症、高コレステロール血症、悪心、腹部膨満感、下痢、多毛、肥大型心筋症<sup>14)</sup> ( うっ血性心不全、心膜液貯留、肝腫大など )。

3.4.2 CYA と比較して、高血圧は少なく、高血糖は多い傾向にある<sup>15)</sup>。平岡らの報告<sup>16)</sup>によると、高血糖は FK506 群、CYA 群で、66.7%、45.1%、クレアチニン上昇は 39.4%、24.2%、感染症合併は 17.9%、21.1% である。

## 4. ATG

### 4.1 用法・用量

4.1.1 十分な問診と試験投与 ( リンフォグロブリン 20 mg in 100 ml 生食液あるいはサイモグロブリン 2.5 mg in 100 ml 生食液を 1 時間以上かけて点滴静注 )

4.1.2 GVHD 予防：世界的に GVHD 予防として ATG を使用したという報告は稀であり、確立された用法はない。拒絶予防としての用法に準じた方法が試行されている。ウサギ ATG ( サイモグロブリン ) 1.25 - 2.5 mg/kg 3 - 4 日間連日。移植前 day -5 ~ -2。

4.1.3 GVHD 治療：ウマ ATG ( リンフォグロブリン ) 10 - 15 mg/kg あるいはウサギ ATG ( サイモグロブリン ) 1.25 - 2.5 mg/kg 5 - 6 日間連日あるいは隔日投与。

4.1.4 点滴静注は 1 回 12 時間以上 ( できれば 24 時間持続 ) かける。投与時に抗ヒスタミン剤および mPSL 2 mg/kg を投与する。

4.1.5 血小板輸血時の同時投与は避ける。

4.1.6 他の薬剤との相互作用は未知数である。

### 4.2 副作用

4.2.1 アナフィラキシーショック、過敏症 ( 発疹、膨疹、関節痛など )

4.2.2 発熱・感冒様症状

4.2.3 血小板減少、白血球減少

4.2.4 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。

## 5. 副腎皮質ステロイド剤

### 5.1 用法・用量

5.1.1 GVHD予防：PSL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に示す。

5.1.2 GVHD治療：本文中に記載。

### 5.2 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

## 文 献

- 1) Nevil TJ, 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* **9**: 349–354, 1992
- 2) Storb R, et al.: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* **314**: 729–735, 1986
- 3) Yee GC, et al.: Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation: influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation* **46**: 399–402, 1988
- 4) Yee GC, et al.: Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* **319**: 65–70, 1988
- 5) Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al.: Clinically significant drug interaction with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* **30**: 141–179, 1996.
- 6) Wadhwa NK, et al.: Cyclosporine drug interactions: a review. *Ther Drug Monitor* **9**: 399–406, 1987
- 7) Kennedy MS, et al.: Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. *Transplantation* **40**: 249–253, 1985
- 8) June CH, et al.: Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation* **41**: 47–51, 1986
- 9) Azuma E, Hirayama M, Nakano T, et al.: Acute hemolysis during cyclosporine therapy successfully treated with vitamin E. *Bone Marrow Transplant* **16**: 321–322, 1995
- 10) Thompson CB, June CH, Sullivan KM, et al.: Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* **ii**: 1116–1120, 1984
- 11) 高橋信広：免疫抑制剤による細胞内情報伝達障害。 *医学の歩み* **167**: 414–418, 1993
- 12) Jain J, et al.: The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interact with Fos and Jun. *Nature* **365**: 352–355, 1993
- 13) 正岡 徹：骨髄移植とFK506。 *医学の歩み* **168**: 284–287, 1994
- 14) Atkison P, et al.: Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet* **345**: 894–896, 1995
- 15) Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, et al.: Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **20**: 1095–1098, 1997
- 16) Hiraoka AF: Results of a phase III study on prophylactic use of FK506 for acute GVHD compared with cyclosporin in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **90**: 561, 1997

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会  
GVHD 作業部会

(五十音別、敬称略)

- 部 員：** 小島 勢二 (名古屋大学医学部 小児科)  
高橋 聡 (東京大学医科学研究所 内科)  
土田 昌宏 (茨城県立こども病院 小児科)  
手嶋 博文 (大阪成人病センター 内科)  
森下 剛久 (愛知県厚生連昭和病院 内科)  
八木 啓子 (大阪母子保健総合医療センター 小児科)

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(五十音別、敬称略)

- 委員長：** 森島 泰雄 (愛知県がんセンター 血液化学療法部)  
**委 員：** 秋山 秀樹 (東京都立駒込病院 血液内科)  
岡本真一郎 (慶應義塾大学医学部 血液内科)  
小島 勢二 (名古屋大学医学部 小児科)  
権藤 久司 (九州大学医学部 第一内科)  
高橋 恒夫 (東京大学医科学研究所 細胞プロセッシング研究部門)  
森下 剛久 (愛知県厚生連昭和病院 内科)  
矢部 普正 (東海大学医学部 小児科)