総 説

移植片対宿主病 (GVHD)

篠 原 正 徳 中 村 誠 司

Graft-versus-Host Disease

Masanori SHINOHARA, Seiji NAKAMURA

はじめに

骨髄移植は造血系疾患、免疫不全症等の根治的治療として、その有用性が認められ現在盛んに行われている^{1,2)}。しかし、それにともない本治療の合併症である移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) への臨床的対応が重要な問題となり、いかにこの合併症をコントロールするかが移植の成否の鍵となっている。それゆえ、これに関する多くの研究と臨床成績が近年報告されてきている。

GVHDの本態はドナー (骨髄提供者) の免疫系がレシピエント (宿主) の細胞を異物と認識して生じる生体反応である。すなわち、移植骨髄液中に混入したリンパ球 (T細胞) あるいはドナー幹細胞から分化したリンパ球が宿主の組織適合抗原を認識して引き起こす反応で²⁻⁷⁾、それに伴い広範な臓器が障害され、病態としては自己免疫疾患様病像を呈する。そのため、口腔組織も例外でなく、各種の障害をうける。

さらに、本疾患はその発症時期ならびに病態より、同種骨髄移植直後、早期に発症する急性GVHDと100日前後以降に発症し、自己免疫疾患に類似した病態を呈する慢性GVHDに大別される^{8,9)}。

しかし、本疾患は必ずしも骨髄移植特有の合併症ではなく、輸血や臓器移植 (小腸、心臓、肺臓、肝臓移植など) に伴ってリンパ組織が輸注、移植された後にも認められる。

特に、輸血後移植片対宿主病 (post-transfusion GVHD) は、輸血によって輸注されたリンパ球が宿主に拒絶されずに生着増殖し、被輸血患者 (宿主) を攻撃することによって発症する疾患で予後が極めて悪く、輸血に伴う合併症として近年注目されてきている¹⁰⁻¹³⁾。

しかし、口腔外科領域での臨床報告ならびに研究はあま

り盛んでなく、一般的関心は必ずしも高いとは言えない現状である。本編においては骨髄移植後の急性GVHD、慢性GVHDならびに輸血後GVHDについて、各GVHDの発症機序、病態ならびに治療法に関する最近の知見について紹介する。また、本疾患の診断法の1つとしての口腔診査の意義についても言及する。

1. 骨髄移植後GVHDの発症について

GVHDは組織適合抗原が異なる免疫担当細胞を宿主に移入することによって発症する疾患であり、その発症には以下の3つの条件が満たされることが必要である⁷⁾。

1) 移植骨髄細胞中に免疫担当細胞 (主に成熟T細胞) が含まれていること。一般に、混入率が増せばGVHDの発症率や重症度が高くなるとされている¹⁴⁾。

2) ドナー (骨髄提供者) とレシピエント (宿主) の組織適合抗原が異なること。すなわち、レシピエントの組織がドナー由来の免疫担当細胞により認識される組織適合抗原を発現していること。組織適合抗原としては主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 抗原が最も重要であり、ヒトではhuman leukocyte antigen (HLA) 抗原と呼ばれている。HLA抗原は最も強いallogeneic (同種異系) な抗原性があり、HLA抗原が異なると容易にT細胞によって認識される。HLA抗原以外の組織適合抗原もあり、それらはnon-HLA抗原あるいはマイナー組織適合抗原とも呼ばれており、ヒトではmale-specific H-Y抗原に関連する分子、cellularly defined MiHC (HA-1-7)^{15,16)}、myxovirus関連蛋白^{17,18)}などが報告されている。MiHCは多型性を有する細胞内蛋白由来のペプチドで、MHC分子と複合体を形成する¹⁹⁾。抗原提示細胞 (antigen presenting cells, APC) である樹状細胞はこの複合体を細胞表面に提示し、T細胞はT細胞レセプターを介してこの複合体を認識する。一般に骨髄移植はHLAが一致した同胞間の移植を原則としており、

九州大学歯学部口腔外科学第二講座 (主任: 白砂兼光教授)
Second Department of Oral & Maxillofacial Surgery,
Faculty of Dentistry, Kyushu University (Chief: Prof.
Kanemitsu SHIRASUNA)

HLA 抗原以外の組織適合抗原の違いを認識して GVHD が起こると考えられる²⁰⁾。実際に、急性 GVHD で MiHC 特異的な細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が認められており、この細胞が存在するかどうかは急性 GVHD の重症度を決定するとの報告もある^{21, 22)}。また、稀にはあるが、ドナー由来の免疫担当細胞が自己の抗原を誤って認識するという自己免疫的な過程によって GVHD が発症するという報告もある²³⁾。

3) ドナーの免疫担当細胞がレシピエントに拒絶されずに生着し、異なる組織適合抗原を認識して分裂増加すること。胸腺内外における免疫学的寛容状態の誘導機構に破綻が生じた場合、レシピエントに対する反応性を有する T 細胞が増殖し、GVHD を発症することになる。急性 GVHD はドナーの骨髄あるいは末梢血に含まれている成熟型 T 細胞がその主役を担うとされており、peripheral tolerance が重要と考えられる。一方、慢性 GVHD は T 細胞の成熟あるいは分化過程でレシピエントに反応する T 細胞が排除される central tolerance が胸腺内でうまく行なわれないこと、さらにそれを補助する peripheral tolerance も機能しなかったことに起因すると考えられる。

(注) 免疫学的寛容状態の成立には 2 つあり、central tolerance と peripheral tolerance がある。central tolerance は胸腺における自己反応性 T 細胞クローンの排除 (clonal deletion) が主体である^{24, 25)}。一方、peripheral tolerance は以下ものが考えられる。a) clonal anergy: 内皮細胞などの不十分な nonprofessional APC によるレシピエントの抗原提示によって誘導されるもの。b) clonal suppression: veto 細胞, natural suppressor 細胞, 免疫抑制サイトカイン (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β) などによる抑制²⁶⁻²⁸⁾。c) clonal expansion: 一過性の clonal expansion の後に生じるクローンの排除。d) ignorance: 活性化状態でも寛容状態でもない単に無視した状態。

2. GVHD の発症機序について

A. 急性 GVHD

急性 GVHD の発症には T 細胞の役割のみが重要視されてきたが、最近では各種サイトカインの重要性も明らかにされてきた^{29, 30)}。GVHD の病変部に浸潤している細胞は CD8 陽性の CTL が主体と考えられていたが、実際は大部分が NK 様細胞であることが判明し³¹⁾、そこから T 細胞が主体であるとする従来の理論の見直しが始まった。また、GVHD によって生じる複雑な免疫異常は、移植されたドナー由来の細胞だけでなく、レシピエント側の免疫担当細胞も複雑にからみあう反応であることもわかってきた³²⁻³⁵⁾ (図 1)。

図 1 急性 GVHD の発症機序

文献 35 より改変

急性 GVHD の発症に関しては afferent phase と efferent phase の 2 段階の機構が関与していると考えられている³⁶⁾。

1) afferent phase は APC による T 細胞への抗原提示と、それに続く T 細胞の活性化、クローナルな分化および増殖が起こる段階である。

抗原提示については、レシピエントは骨髄移植前の治療のために深い免疫抑制状態にあり、ドナー由来の細胞を拒絶できない。そこで、ドナー由来の T 細胞はレシピエントの組織適合抗原の違い (allogeneic な抗原) を T 細胞レセプターにより認識し^{37, 38)}、各種サイトカインを放出する。この際のレシピエント側の APC は樹状細胞である。抗原認識後に産生されるサイトカインにより T 細胞はさらに活性化され、さらに CTL や種々のサイトカインを産生する T 細胞へと増殖、分化する。

IL-12 により活性化される CD4 陽性のヘルパー T 細胞である Th1 は IL-2 や IFN γ などのサイトカインを産生し³⁹⁾、単球を刺激し、GVHD 発症に重要なエフェクター分子であるモノカイン (TNF α , IL-1) の産生を誘導する^{29, 30)}。また、単球、マクロファージは移植前処置によ

る腸管粘膜障害に伴う微量のエンドトキシンによっても刺激され $\text{TNF}\alpha$ を放出する。 $\text{TNF}\alpha$ 、 IL-1 は組織の MHC 分子の発現を増強し、positive feedback を形成する。急性 GVHD の発症や重症度を決定する要因として標的細胞上の特に MHC クラス I 分子の発現が重要であり、 $\text{IFN}\gamma$ は MHC クラス I 分子の発現を増強することによって急性 GVHD の発症に関与する。また、GVHD においてどの臓器が障害を受けやすいかは $\text{IFN}\gamma$ により MHC クラス I 分子が発現されやすいかどうかにかかっている⁴⁰⁾。

(注) この際、MHC class I 抗原やマイナー組織適合抗原の認識には CD8 陽性 T 細胞が、また MHC class II 抗原の認識には CD4 陽性 T 細胞が関与する。

IL-4 により活性化された CD4 陽性 T 細胞の一つである Th2 は IL-4 、 IL-5 、 IL-6 、 IL-10 などのサイトカインを産生し、主に B 細胞の分化、増殖を促して液性免疫を誘導するが、急性 GVHD の発症においてはむしろ抑制的に作用する。 IL-10 はマクロファージ、NK 細胞、T 細胞の機能を抑制するサイトカインで、 IL-2 や $\text{IFN}\gamma$ の産生を抑制したり⁴¹⁾、costimulatory 分子である CD80 や CD86 の発現を抑制する⁴²⁾。このため、慢性 GVHD の際に生じる自己免疫疾患様病態や免疫不全状態を誘導する key factor と考えられている^{43,44)} (図 2)。

2) efferent phase は自己反応性に増殖した CTL によって種々の障害が出現する段階である。

急性 GVHD を発症している患者の末梢血から CD8 陽性の CTL クローンが樹立されており⁴⁵⁾、CD8 陽性の CTL による直接的組織障害作用が重要である。この他にも、afferent phase で放出された $\text{TNF}\alpha$ ⁴⁶⁾、 IL-1 ⁴⁷⁾、 IL-12 などの各種サイトカインによる複雑なネットワーク機構 (cytokine storm) により、マクロファージや NK 細胞などのエフェクター細胞がさらに活性化され、さらに IL-1 、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IFN}\gamma$ などを産生することにより組織の障害が起こる^{48,49)} (図 3)。例えば、 $\text{TNF}\alpha$ は白血球の内皮細胞への接着性を高め、炎症細胞の浸潤を誘導したりする。このように、炎症性サイトカインの組織局所における反応などによって多様な GVHD の像が完成される。

B. 慢性 GVHD

慢性 GVHD の発症機序は複雑であり、数多くの報告があるとはいえ、未だ十分には解明されていない⁵⁰⁻⁵³⁾。慢性 GVHD の発症要因としては、レシピエントの組織適合性抗原を認識することによるドナー由来の T 細胞の活性化とその持続が第一に考えられていたが、これだけでは自己免疫疾患類似の多彩な病態に対する説明は困難である。その後の研究により、慢性 GVHD で死亡した小児に胸腺萎縮が認められること、慢性 GVHD 患者では胸腺上皮の

図 2 急性 GVHD における T 細胞の活性化機構

文献 35 より改変

Stage I : Induction phase (afferent phase)
 Stage II : Hematopoietic cell proliferation
 Stage III : Effector phase
 Stage IV : Feedback signals
 (単球、NK細胞、肥満細胞によるサイトカインの放出)
 Stage V : Autoimmune phenomenon (B細胞により抗体産生)

図 3 サイトカインストーム

文献 35 より改変

図4 慢性GVHDの発症機序

文献35より改変

分泌機能が低下していること、慢性GVHD患者では非特異的抑制細胞が高率にみられるものの、ドナー由来のT細胞のレシピエントに対する反応を特異的に抑制する細胞が認められず、免疫学的寛容状態が誘導されていないことなどより、最近では骨髓移植後の胸腺微小循環の異常が中心的役割を果たしているという考えが有力である(図4)。

以下の機構が働いていると考えられる。

1) 骨髓移植の前処置、免疫抑制剤(シクロスポリン, CYA)などの薬剤、急性GVHDの発症を含めた種々の要因のため、T細胞を分化成熟させるのに重要な胸腺の機能が障害され、T細胞による自己と非自己の区別がうまくできずに自己に対する寛容状態の維持が困難になる。すなわち、幹細胞からのT細胞の分化成熟過程が障害され、そのために自己反応性T細胞が排除されずに、そのまま血中に出て標的臓器に到達する。

T細胞の胸腺での分化成熟過程では自己MHC拘束性と自己抗原に対する寛容性を獲得する。同種骨髓移植の場合、移植されたドナーの骨髓幹細胞から誘導されるT細胞の前駆細胞はレシピエントの胸腺に入り、ドナーおよびレシピエントの両者の抗原に対して寛容となり、ドナーという遺伝的自己ではなくレシピエントのMHCに拘束されるようになる^{24, 26, 57-60}。

(注) 自己寛容状態の獲得：自己に対する寛容状態の獲

得には胸腺内で自己反応性T細胞クローンが排除されること(negative selection)が重要である^{24, 57, 58, 61}。自己を表現する胸腺中の樹状細胞からの刺激によってT細胞(胸腺細胞)はアポトーシスを起こす。T細胞の表面に発現されるFas抗原を介してT細胞のアポトーシスは誘導され、胸腺および末梢での自己反応性T細胞クローンの排除にはFas抗原の発現、活性化が重要である⁶²。胸腺内のT細胞の95%以上がアポトーシスで死滅するとされている⁶³。

慢性GVHDがみられない患者では、慢性GVHDを合併した生存患者には見い出されない特異的抑制性T細胞が存在し、allogeneicな抗原に対する免疫反応が抑制されており、安定な免疫寛容がもたらされている。これについても胸腺は重要な働きをしている^{55, 56}。

2) 自己反応性T細胞は標的臓器で各種サイトカイン(TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10など)を産生し、自己免疫的な組織障害を引き起こす。特に、IL-10はマクロファージ, NK細胞, T細胞の機能を抑制するサイトカインで、IL-2とIFN γ の産生を抑制し⁴¹、CD80やCD86の発現を抑制するので⁴²、慢性GVHDの際にみられる自己免疫疾患様病態あるいは免疫不全状態のkey factorと考えられる^{43, 44}。

最近、胸腺外で分化したT細胞も慢性GVHDの発症に関わっていることが判明されつつある。自己寛容状態の獲得には胸腺内での自己反応性T細胞のnegative selectionが主体であるが、胸腺内で提示されなかった抗原に対しては胸腺外でのT細胞の分化成熟により寛容状態が誘導される(peripheral tolerance)^{64, 65}。このような胸腺外でのT細胞の分化が障害されると、免疫学的寛容状態が破綻し、その結果として自己免疫疾患に類似の病態を生じる可能性がある⁶⁶⁻⁶⁸。MHCクラスIIが異なることによって引き起こされるGVHDの場合には、胸腺外でのT細胞分化が活性化されることによりドナー由来の自己反応性T細胞クローンが出現し、免疫学的寛容状態が破綻した結果、自己免疫疾患類似の病態を形成する。

T細胞分化が起こる胸腺外の部位としては、肝臓⁶⁷、腸管上皮、粘膜固有層⁶⁹、骨髓などがある。胸腺外で分化したT細胞はNK細胞と似た顆粒リンパ球の形態を示し、CD3陽性、CD56あるいはCD57陽性の表面マーカーを有する。このT細胞は慢性GVHDの発症や進展に関与しているだけでなく、加齢とともに胸腺が退縮してきた場合にも過剰となることがあり、自己免疫疾患の発症を誘導する。

(注) syngeneic GVHD³²⁻³⁴：自己あるいは同系の骨髓移植の場合には、組織適合抗原が一致しているにもかかわらず

らず、移植後に GVHD 様の症状が出現することがある。これは骨髓移植後の免疫系の再構築の過程で自己と非自己を区別する免疫学的寛容状態に何らかの破綻をきたし、自己攻撃的な状態になるからだと考えられている。発症のメカニズムとしては、術前治療による胸腺髄質上皮細胞の減少および MHC クラス II 抗原の発現の低下により、胸腺での自己の MHC クラス II 抗原に反応する自己反応性 T 細胞の negative selection が障害され、その結果 GVHD が生じるとされている²³⁾。

C. 輸血後 GVHD

輸血後 GVHD はもっぱら T 細胞によって引き起こされる疾患とされてきたが、B 細胞も関与していることがわかってきた。典型的な輸血後 GVHD を発症した患者の末梢血からドナー由来のリンパ球株を分離培養したところ、T 細胞株だけでなく、B 細胞株も得られた⁷⁰⁾。このことは B 細胞によっても GVHD 現象がおこっている可能性を示している。

発症には以下の条件がととのうことが必要である。

1) リンパ球が $1 \times 10^7/\text{kg}$ 以上輸注されること⁷¹⁾。新鮮血、濃厚赤血球、濃厚血小板に含まれるリンパ球数は各々 5.5×10^8 , 5.2×10^8 , 10^6 – 10^8 /単位程度である。1 単位の新鮮血、濃厚赤血球、 10 – 20 単位の濃厚血小板輸血で $1 \times 10^7/\text{kg}$ 以上のリンパ球が輸注されることになる。

2) レシピエントと輸注リンパ球の間で HLA が異なること。輸血後 GVHD は、患者の HLA と同じものを homozygous な形で持つ血液が輸血された場合に、つまり、供血者の有する HLA を全て患者が持ち、逆に供血者の HLA の一部を患者が持たない場合に生じる（例えば、A24A33B44B52DR2DR13 の患者に A24A24B44B44DR-2DR2 の血液が輸血される場合）。患者側からみると輸血される血液は自分と共通の HLA しか持っていないので非自己とは認識せずに攻撃の対象とはならないが、輸血される血液側からみれば患者は自分とは異なる HLA をもっているので攻撃の対象となる（一方向適合：one-way matching）。こういう組み合わせで輸血される確率は日本人では約 $1/300$ 人とされている⁷²⁾。

3) レシピエントが免疫不全状態にあり、輸注リンパ球を排除できないこと。臨床的にみても免疫能の低い高齢者や新生児に発生率が高く、成人には少なくなっている。

3. GVHD の臨床所見、診断について

A. 急性 GVHD

発症頻度：HLA 適合同胞間移植の成績はメソトレキセート (MTX) とシクロスポリン A (CYA) による併用療法導入以前では 15 – 45 % 程度 (CYA 単独では 25 %, MTX

単独では 32.7 %⁷³⁾) とその発症頻度は高かったが、短期 MTX+CYA 法施行後は 5 – 30 %^{75, 76)} と改善されてきている。しかし、HLA 適合同胞以外の移植では、血縁者間 HLA 表現型適合症例で約 24 %, 不適合症例で 49 %, 骨髓バンクにおける非血縁者間骨髓移植では HLA-A, B, DR 適合症例で 32 % とその発症頻度は依然として高い。

発症時期：一般的に急性 GVHD は HLA 一致同胞移植の場合、移植後 2 – 8 週のあいだ、特に 2 – 3 週目に好発する。しかし、HLA 不一致移植や HLA 一致同胞移植の場合でも免疫抑制剤を投与しないと移植後数日で発現してくることがある (hyperacute GVHD と呼ばれる)⁷⁷⁾。また、免疫抑制剤、特に CYA の減量に伴い 2 カ月以降に発症することもある。一般的には骨髓の生着後に起こるが、時に骨髓が生着しなくてもリンパ球のみが生着して急性 GVHD が起こることもある⁷⁸⁾。

臨床病像：急性 GVHD の標的臓器は主に皮膚、腸、肝、リンパ節であり、その他、口腔粘膜、結膜、外分泌腺などが障害をうける。病理組織学的には標的臓器の上皮細胞障害が GVHD の必須条件となっている⁷⁹⁾。特に障害を受けやすい皮膚、腸、肝における標的部位は、皮膚基底層の上皮脚の先端部、腸陰窩基部、小胆管上皮などである。これらの部位は組織学的に幹細胞が多く、このことより GVHD の標的は primitive な表面抗原をもった未分化上皮細胞の可能性が高いと考えられている⁸⁰⁾。

臓器別の障害の状態を以下に示す。

皮膚病変：急性 GVHD の初発症状であることが多く、手掌、足底、顔面に好発し、その他前胸部、背部や放射線照射部位にも発症する。形態的には斑状丘疹や紅斑性丘疹が多く、掻痒感を伴う。まず、手掌や足底に出現し、中等度、重症の GVHD に進行すると、全身の紅皮症、水疱形成、表皮剥離を起こす。皮疹の範囲によって stage (病期) がきめられている (表 1)。

急性 GVHD の組織所見は表皮基底層の細胞壊死と周囲のリンパ球の浸潤が特徴である^{81, 82)}。Lerner らは病期を組織学的所見によって以下の 4 段階に分類している^{82–84)}。

grade I：表皮基底層細胞の空胞変性ないし非特異的变化を呈するもの。

grade II：grade I の変化に加えて、変性壊死に陥った細胞を表皮内あるいは表皮真皮内に認め、また、さらにこれらの細胞周囲にリンパ球の浸潤を認めるもの。

grade III：grade II の変化に加えて、真皮と表皮との間に bulla を生じるもの。

grade IV：grade III の変化がさらに進行し、表皮が脱落するもの。

肝障害：高ビリルビン血症、胆道系酵素 (アルカリフォ

表 1 急性 GVHD の病期, 重症度診断

臓器	病期分類		病期 (stage)	臨床病期分類					
	病変の程度			I	II SLI	II S	II LI	III	IV
皮膚	紅斑 (体表%)	<25	1+	○	○				
		25-50	2+	○	○			○	○
		>50	3+		○			○	○
	水疱, 表皮剥離		4+			○			○
肝臓	ビリルビン値 (mg/dl)	2-3	1+		○		○		
		3.1-6	2+					○	○
		6.1-15	3+					○	○
		15-	4+						○
腸管	下痢 (ml/day)	>500	1+		○		○		
		>1000	2+					○	○
		>1500	3+					○	○
	腹痛／麻痺性イレウス		4+						○
自発的処理能力の低下		1+	○						
		2+						○	
		3+							○

文献78より改変

スファターゼ, γ -GTP) 上昇, 軽度のトランスアミラーゼ (GOT, GPT) の上昇が認められる。それゆえ, ビリルビン値の程度で病期分類されている (表1)。一般的には肝不全や腹水, 肝性脳症などは認められない。急性 GVHD の主たる標的組織は HLA-Class II 抗原を発現している胆管上皮細胞である。急性 GVHD による肝臓の組織学的変化は胆管上皮, 肝細胞, 内皮細胞全てに生じ, 最も特徴的な変化はリンパ球浸潤を伴う小葉間胆管の破壊像である⁸⁵⁾。障害胆管の割合によって組織学的 grade 分類がなされている⁸⁶⁾。

grade I : 障害胆管が 25 % 以下のもの。

grade II : 障害胆管が 25~50 % のもの。

grade III : 障害胆管が 50~75 % のもの。

grade IV : 障害胆管が 75 % 以上のもの。

腸の病変: 腸 GVHD の主病変部は小腸遠位側から大腸であるが, 胃十二指腸に病変が認められることもある⁸⁷⁾。皮疹の出現に少し遅れて出現し, 主症状は食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 腹痛, 麻痺性イレウスなどである。下痢は茶緑色, 水様で粘液, 蛋白, 壊死細胞残渣物や時には血液を混じ, その量は一日に 10-15 l に及ぶことがある。一日の下痢の量によって病期分類されている (表1)。しかし, 消化管単独の GVHD はまれで, 発症は高齢者に好発する傾向がある⁸⁸⁾。

消化管の急性 GVHD の組織学的所見は上皮細胞の壊死で, 小腸, 大腸の腸腺が, 胃では腺頸が障害される^{88, 89)}。また, 小腸, 大腸粘膜では腺腔の拡大, 粘膜剥離, 陰窩膿

瘍, 単核細胞の浸潤像が認められる。生検は直腸部組織から行われる。

消化管 GVHD の組織学的 grade 分類は以下のとおりである。

grade I : 腸腺上皮細胞の壊死変化を認めるもの。

grade II : 連続して 3 つ以上の腸腺の消失を認めるもの。

grade III : 4 つ以上の腸腺の消失を認めるもの。

grade IV : 粘膜上皮細胞の完全な脱落を認めるもの。

口腔病変: 口腔病変は口腔粘膜の扁平苔癬類似の網状線条病変として始まり, 病状の進行に伴って発赤, ビラン, 潰瘍形成と進展していく^{77, 91, 92)}。組織学的には上皮層の肥厚, 基底細胞の変性, 壊死が認められる。また, 粘膜固有層にはリンパ球の浸潤を認めるが, 扁平苔癬ほど浸潤像は強くない。免疫組織学的には浸潤リンパ球は CD3 陽性 T 細胞が少なく, また, 上皮細胞での HLA-DR 等のクラス II 抗原の発現が低いとの報告もある⁹³⁾。

唾液腺も口腔粘膜と同時に障害され^{77, 91, 94)}, 軽度の症例では導管周囲性のリンパ球の浸潤のみであるが, 進行例では腺組織全体に及ぶビマン性のリンパ球の浸潤を認め, それに伴い腺組織は高度に変性, 壊死を来す。

その他の異常所見としては, 微熱から 39℃ に及ぶ発熱, 骨髓抑制 (同胞間の通常の移植では稀であるが, 非血縁者間移植では時に起こる), 結膜炎, 食道炎⁹⁵⁾などの報告がある。

臨床的重症度診断基準: 急性 GVHD の重症度は各臓器 (皮膚, 腸, 肝) の重症度の組み合わせによって決定され

表 2 急性 GVHD の重症度分類 (スコア化)

Grade	皮膚	消化管	肝臓	スコア合計
0	0	0	0	0
I	1-2	0	0	1-2
II	1-3	1	1	3-4*
III	2-3	2-3	2-3	≥5
IV	2-4	2-4	2-4	≥5

Stage 1-4 をそれぞれスコア 1-4 として加算

* : 各臓器のスコアが1つでもあれば Grade III
文献99より改変

る。診断基準としては、Seattle group による分類⁹⁶⁾などが汎用されていたが、この臨床診断基準ではいくつかの問題点もあり、それに伴う移植施設間での診断率の不一致などの問題が生じた⁹⁷⁾。そこで、1994 年 Consensus conference on Acute GVHD grading がもたれ、重症度分類の見直しがなされた結果⁹⁸⁾、現在表 1, 2 に示すシステムが推奨されている^{79, 98, 99)}。

B. 慢性 GVHD

発症頻度：HLA 適合同胞間移植では、慢性 GVHD は長期生存例の 25-50 % に、非血縁者間骨髄移植の場合は 55-70 % に発症する^{100, 101)}。また、治療別では、慢性 GVHD の発症頻度は HLA 適合同胞間移植においては、MTX 単独使用症例で 56.6 %、CYA 単独使用症例で 46.4 %、MTX+CYA 併用症例で 32.1 % である³⁵⁾。

発症時期：慢性 GVHD は骨髄移植後、100 日前後以降に発症する。例外的に 50 日前後に発症したり、1 年位たって発症してくることもある。

臨床病像：慢性 GVHD は先行する急性 GVHD との関連から以下の 3 つに大別される。

a) Progressive type : 活動性の急性 GVHD から移行したもの。

b) Quiescent type : 急性 GVHD が軽快した後に発症したもの。

c) De novo type : 先行する急性 GVHD のないものである。

しかし、大部分は急性 GVHD の既往があり、先行する急性 GVHD のないものは 20-30 % にすぎない。

さらに、病態によって慢性 GVHD は限局型 (limited type) と全身型 (extensive type) に分類される (表 3)。しかし、慢性 GVHD の 90 % は全身型の病像をとる。臨床的には、限局型は全身型に比べて予後は良好で無治療で改善するが、全身型では無治療で生存出来る可能性は 20 % 未満である¹⁰²⁾。

また、慢性 GVHD の中には、臨床的に明らかではない

表 3 慢性 GVHD の分類

1. 限局型 (Limited type)

- 1) 局所性皮膚病変
- 2) 慢性 GVHD による肝障害
上記の 1 つか 2 つが認められる場合

2. 全身型 (extensive type)

- 1) 全身性皮膚病変
- 2) 局所的皮膚病変あるいは慢性 GVHD による肝機能障害
- 3) A. 生検組織で壊死あるいは硬変を伴う活動性慢性肝炎
B. 眼病変 (Schirmer's test で 5mm 以下)
C. 口唇腺検査で小唾液腺あるいは口腔粘膜の病変
D. その他の標的臓器病変

上記の 1) か 2) に 3) のどれかが加わったもの

が、皮膚生検や口唇腺生検で初めて慢性 GVHD と診断されるもの (subclinical extensive chronic GVHD) もみられる。しかし、これらの症例もその後、適切な治療がなされなければ約 70 % は数カ月後に臨床的に明らかな慢性 GVHD としての臨床症状を発症してくる。

臨床症状^{54, 103-106)}：慢性 GVHD は、広範な T cell, B cell 機能障害、顆粒球走化性の障害、脾機能障害などを伴う複合型後天性免疫不全状態であり、免疫寛容状態に至らない限り、これらの不全状態が続くことになる。それゆえ、慢性 GVHD の臨床症状は強皮症、SLE、RA、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変症などの自己免疫疾患に類似し、その病変は多臓器におよぶ。また、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体やリウマチ因子、クームステスト陽性などの所見もみられる。しかし、腎臓、中枢神経系病変は稀である^{107, 108)}。

臓器別の障害の状態を以下に示す。

皮膚病変：慢性 GVHD ではほとんど全例で認められる。掻痒感を伴う扁平苔癬様皮疹として出現、毛細血管拡張、色素沈着ないし色素脱色を伴う皮膚萎縮、さらには真皮の線維化から強皮症様の病態に移行し関節硬縮をきたし皮膚潰瘍形成もみる。その他、爪周囲の紅斑、爪の変形、萎縮、脱毛、発汗障害などを伴う (図 5)。組織学的には扁平苔癬に特徴的な変化や汗腺周囲の炎症所見をともなった表皮萎縮、上皮、真皮接合部における IgG や C3 の沈着、真皮下の線維化が認められる。浸潤リンパ球については大部分が T 細胞で、そのサブセットでは表皮内には CD8 陽性細胞が、真皮内には CD4 陽性細胞が多く浸潤するとの報告が多い¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾。一般的に表皮内リンパ球は慢性 GVHD では CD8 陽性細胞が主体であり、急性 GVHD では CD4 陽性細胞も出現すると言われている¹¹²⁾。さらに、急性 GVHD では浸潤リンパ球の多くを CD4 陽性細胞が占めることの報告もある¹¹³⁾。なお、急性 GVHD では NK 細胞が

図 5 慢性 GVHD 患者の手指

A. 皮膚、爪の色素沈着ならびに爪の変形が認められる。
B. 掌に扁平苔癬様皮疹が認められる。C. 口唇周囲皮膚ならびに口唇に著明な色素沈着が認められる。

浸潤することも報告されている¹¹⁴⁾。

肝臓病変；慢性 GVHD の 80-90 % に認められ、胆汁うっ滞の症状を呈し、ALP, γ -GTP, GOT, GPT, ビリルビンの上昇を認める。組織学的には胆管上皮変性および基底膜肥厚と胆汁鬱滞を伴う慢性活動性肝炎像を呈し、進行例では portal triads での小胆管の欠失も認めるが、肝硬変に移行することはまれであり、肝硬変のみの慢性 GVHD もまれである。

口腔病変；慢性 GVHD の 80 % に認められ、病変は粘膜上皮にとどまらず、唾液腺にもおよび同時に生じることが多い^{77, 91, 94, 115)}。口腔乾燥感の訴えと唾液分泌量の明らかな減少を認める。しかし、耳下腺の造影検査では明らかな異常所見は認められない¹¹⁶⁾。その他に症状として味覚異常、疼痛などの訴えもある。口腔粘膜の異常所見としては、白色線状の扁平苔癬様病変が主に頬粘膜、舌、口唇粘膜に認められる^{77, 91, 92, 117, 118)} (図 6)。進行例では口腔粘膜の委縮、潰瘍形成さらに広範囲のビラン形成などをみることもある (図 7)。病理組織学的には扁平苔癬ほどに著明ではないが、粘膜固有層へのリンパ球の浸潤を認める。粘膜上皮は肥厚もしくは萎縮し、細胞間浮腫、基底細胞の変性像を認める。上皮脚の鋸歯状配列は軽度である^{115, 116, 118)}。

唾液腺の病理組織所見は慢性 GVHD の程度によって異なる^{116, 120)}。軽度の症例では腺組織への軽度びまん性のリンパ球の浸潤を認めるが、腺組織の萎縮、変性所見は軽度である (図 8 B)。進行例ではリンパ球の浸潤程度が強くなり、それにとまって腺組織の変性 (腺房の萎縮、変性、導管の拡張、扁平化、変性) が進行してくる (図 8 C)。高度進行例ではリンパ球の浸潤が高度で腺組織はほとんど変性、消失し炎症性組織で置換される (図 8 D)。

眼病変；乾燥性角結膜炎 (KCS) を 80 % の認める¹²¹⁾。涙腺障害に伴う涙液分泌低下に起因した乾燥性角結膜炎が主病変であり、羞明、灼熱感、眼球乾燥、結膜浮腫を認め、重症化すると角膜ビラン、潰瘍形成をみる。Schirmer's test は陽性で、涙液中に IgG の上昇を認める。

消化管病変；食道病変は 10 % に認め、臨床的には嚥下障害、嚥下痛を訴え、組織学的には剥離性食道炎、粘膜下の線維化を伴う炎症像を認める^{102, 107, 108)}。小腸病変は慢性下痢、腹痛、吸収障害による体重減少である。しかし、急性 GVHD に比べると胃や腸管の障害はまれである。

呼吸器病変；閉塞性肺疾患 (閉塞性細気管支炎) が大部分であり¹²²⁾、慢性 GVHD の 10 % に見られる。病理組織学的には細気管支へのリンパ球の浸潤ならびにそれに伴う粘膜上皮の変性、線維性肉芽組織の増生、瘢痕化による細気管支の非可逆的な閉塞像を呈する¹²²⁻¹²⁵⁾。

その他の病変；造血器障害、自己抗体産生異常、リンパ系組織障害、膣の炎症、狭窄、多発性関節炎、多発性漿膜炎、多発性筋炎などが認められる。

臨床的重症度診断基準；慢性 GVHD の臨床的重症度を表 3 に示す。しかし、総合的な重症度の指標としては患者の機能的活動能力を表わす Karnofsky score¹²⁶⁾ や performance status が用いられることが多い (表 4, 5)。

早期診断のための検査および異常所見；慢性 GVHD の治療には早期発見が重要であり、それゆえ臨床的に移植後

図 6 慢性 GVHD 患者の口腔所見 (中等度症例)

- A. 頬粘膜に網状，線状の扁平苔癬様病変が認められる。
 B. 口唇粘膜にの発赤と扁平苔癬様の白斑が認められる。
 C. 舌背中央部に斑状の白色病変が認められる。

3カ月前後での各種の定期検査が行われている^{54,103-105,127)}。各種検査での一般的異常所見のまとめを表6¹⁰³⁾に示す。慢性GVHDの診断はこれまで皮膚，肝などの臨床所見が主になされてきたが，これらの検査の中で特に皮膚ならびに肝の検査がこれまで重きをなしてきた。しかし，近年，口腔粘膜，口唇腺の診断的価値が認められ，臨床的に重要な検査の1つとして評価されてきている^{127,128)}。

慢性GVHDの診断における口腔粘膜ならびに口唇腺生

図 7 慢性 GVHD 患者の口腔所見 (高度症例)

- A. 歯肉粘膜に著明な斑状の白色病変が認められる。B. 頬粘膜は発赤，萎縮し，頬粘膜部全体に著明なビラン，潰瘍が認められる。

検の有用性：慢性GVHDの診断は皮膚，肝などの臨床所見が主になされてきたが，どちらも移植前処置による影響やその他の影響を完全には判別出来ず，診断に苦慮することが多かった¹⁰⁸⁾。一方，口腔粘膜や口唇腺は化学療法や放射線照射の影響を受けにくく，特に口唇腺はその影響が少ない。また，口唇腺の組織変化は耳下腺の組織変化と相関するとの報告もあり，これらのことより口唇腺の所見は慢性GVHDの診断に適していると考えられている^{94,116,120,129)} (図9)。口唇腺の組織所見は，腺組織へのリンパ球のびまん性の浸潤と導管上皮の破壊像が基本病像で，導管周囲性のリンパ球の集簇とそれにとまう導管組織の変性を特徴とするシェーグレン症候群の口唇腺所見とは異なる^{116,120)} (図8)。さらに，浸潤リンパ球の性状でもCD3陽性T細胞が主体でCD20陽性B細胞の浸潤は稀である (図10A, B)。さらに，T細胞のサブセットではCD4陽性細胞とCD8陽性細胞がほぼ同じ程度認められている (図10C, D)。一方，シェーグレン症候群においては，初期段階ではCD3陽性T細胞が主体であるが，病期の進行にともないCD20陽性B細胞が増加し，GVHDの所見とは異なっ

図 8 慢性 GVHD の口唇腺組織像 (HE 染色)

A. 慢性 GVHD 否定症例：リンパ球の浸潤も腺組織の変性像も認められない。B. 軽度陽性症例：リンパ球の軽度浸潤が認められるが、腺組織の変化は軽度である。C. 中等度陽性症例：腺葉全体に及ぶリンパ球の浸潤を認め、腺組織も半分以上が変性している。D. 高度陽性症例：腺房は全て変性し、導管も拡張、変性している。

表 4 Karnofsky score

(%)	症 状
100	正常，臨床症状なし
90	軽い臨床症状はあるが正常の活動が可能
80	かなり臨床症状があるが努力すれば正常の活動が可能
70	自分自身の世話はできるが正常の活動，労働は不能
60	自分に必要なことはできるが，時に介助が必要
50	病状を考慮した看護および定期的な医療が必要
40	動けず，適切な医療，看護が必要
30	全く動けず入院が必要だが，死は差し迫っていない
20	非常に重症で精力的治療が必要
10	死期が切迫している
0	死

文献126より改変

表 5 Performance status

Grade	症 状
0	無症状で社会活動ができ，制限を受けることなく，発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり，肉体労働は制限をうけるが，歩行，軽労働，坐業はできる。軽い家事，事務作業など。
2	歩行や身の回りのことはできるが，時に少し介助が必要。軽労働は出来ないが，日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのことはある程度出来るが，しばしば介助が必要。日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのことも出来ず，常に介助が必要で，終日就床を必要としている。

ている。また，T細胞のサブセットについてもシェーグレン症候群ではCD4陽性細胞が大部分を占めCD8陽性細胞が半数を占める慢性GVHDとは異なっている^{116,130)}。唾液腺腺組織の変化は慢性GVHDの病態程度と良く相関し，病像の進行に比例してリンパ球の浸潤が著明化し，加えて

腺組織の破壊が高度になる^{94,116,131)}(図8)。また，慢性GVHDの組織所見として口唇腺内のIgA陽性細胞の減少が特徴的との報告もある¹²⁷⁾。以上の組織所見より，慢性GVHDの診断や発症予測法の1つとして骨髄移植後100日前後の口唇腺の検査の重要性が示唆されている¹²⁸⁾。一

方、口腔粘膜の組織所見については粘膜固有層へのリンパ球の浸潤と基底細胞の変性が主体である¹¹⁶⁾。浸潤リンパ球は粘膜固有層に認められるがその量は扁平苔癬ほど著明ではなく、帯状の浸潤像を形成することは稀である。しかし、慢性 GVHD の病像の進行にともなってリンパ球の浸潤程度は増加する (図 11)。浸潤リンパ球の性状は CD3 陽性 T 細胞が主体で CD20 陽性 B 細胞はほとんど認められない。T 細胞のサブセットでは CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞は同程度に認められる¹¹⁶⁾ (図 12)。しかし、浸潤細胞には CD3 陽性細胞が少ないとの報告もある¹³¹⁾。上皮については、扁平苔癬では HLA-DR 抗原が発現するのに

対して、GVHD では発現しないとの報告がある¹³¹⁾一方で、炎症細胞の浸潤している部位では同様に HLA-DR の発現を認めるとの報告もあり、意見の一致をみていない。一方、粘膜上皮の変化もリンパ球浸潤程度と同様に、慢性 GVHD の病態を良く反映し、病態の進行にともなって粘膜上皮の肥厚もしくは萎縮、細胞間浮腫の出現、基底細胞の変性などの像が著明化する¹¹⁶⁾ (図 11)。それゆえ、粘膜上皮の変化も慢性 GVHD の診断所見として有用である。

C. 輸血後 GVHD

発症頻度：一方向適合の可能性は日本人では通常の輸血で約 1/300、親子間では 1/50 の確率である^{72, 132)}。この確率は約 1/1000 の欧米の確率より高い⁷²⁾。

臨床症状：輸血後 1-2 週間平穏な時期が続いたの後に発症してくる。症状は以下の順序で進行する¹³³⁻¹³⁵⁾。輸血後 12 日前後で発熱し (38 度以上の弛張熱が持続)、14 日前後に紅斑が出現 (丘疹紅斑型皮疹が数日で全身に広がり、癒合して紅皮症型皮疹となる)、16 日前後にトランスアミンナーゼが上昇、17 日前後で下痢が出現し、20 日前後で白血球減少 (<1000/cmm)、血小板減少、赤血球数減少を示す汎血球減少症に至り (骨髓は極度の骨髓無形成状態)、26 日前後で敗血症、出血、多臓器不全でほぼ全例が死亡する。慢性 GVHD と輸血後 GVHD の症状の比較を表 7 に示す。

本症が輸血後すぐに発症しないのは、輸注されたリンパ球が患者組織内で生着し、十分増殖してから症状を発現させてくるからと考えられる¹³⁶⁾。

診断法：確実に診断し得る方法は未だ確立されていないが、以下のような検査法が有用である。a) 女性患者での Y 染色体の出現の有無を確認する。しかし、男性患者では適応出来ない。b) HLA-DRB1 遺伝子¹³⁷⁾、Y 染色体 4SR Y 領域¹³⁸⁾による遺伝子診断。c) microsatellite を用

表 6 慢性 GVHD の早期診断基準

臨床検査	異常所見
皮膚生検	
(組織検査)	コロイド小体 (Civatte bodies), 上皮細胞の好酸性壊死, 基底細胞の液状変性等
(免疫組織検査)	上皮, 真皮接合部における IgG や補体 (C3) の沈着
口腔, 口唇生検	
(組織検査)	基底細胞壊死, 粘膜固有層へのリンパ球浸潤 唾液腺炎
(免疫組織検査)	IgG や補体 (C3) の沈着
涙流量検査	Schirmer's test で 10mm 以下
細隙灯検査	点状の角膜潰瘍, ビラン
肝機能検査	胆道系酵素値, ビリルビン値の上昇
肺機能検査	閉塞性肺病変が特徴で機能は低下
上部消化管検査	食道炎, Web 形成, リング状狭窄, 内腔の狭小化
下部消化管検査	小腸絨毛や大腸壁の平坦化, 腺の変性, 線維化
便検査	便脂肪量の増加

文献103より改変

図 9 慢性 GVHD 患者の口唇腺と耳下腺像 (HE 染色)

A. 口唇腺：腺葉全体に及ぶリンパ球の浸潤を認め、腺組織にも変性がみられる。B. 同一患者の耳下腺：腺組織へのリンパ球の浸潤がみられ、同部の腺組織は変性している。

図 10 慢性 GVHD の口唇腺の免疫組織像

A. 浸潤リンパ球は CD3 陽性 T 細胞である。B. A の連続切片。CD20 陽性細胞は認められない。C. CD4 陽性細胞。D. C の連続切片。CD8 陽性細胞。CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞は同程度認められる。

図 11 慢性 GVHD 症例の口腔粘膜組織像 (HE 染色)

A. 慢性 GVHD 否定症例：粘膜固有層へのリンパ球の浸潤も上皮細胞の変性像も認められない。B. 軽度陽性症例：粘膜固有層へのリンパ球の軽度浸潤が認められ、上皮細胞にも変性像が認められる。C. 高度陽性症例：粘膜固有層に帯状のリンパ球の浸潤を認め、基底細胞の変性像も認められる。

図 12 慢性 GVHD の口腔粘膜の免疫組織像 (連続切片)

A. 粘膜固有層へのリンパ球の浸潤と上皮細胞の変性像を認める。B. 浸潤リンパ球は CD3 陽性細胞である。C. CD4 陽性細胞。D. CD8 陽性細胞。CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞が同程度認められる。

表 7 骨髄移植後 GVHD と輸血後 GVHD の比較

	骨髄移植後 GVHD	輸血後 GVHD
急性 GVHD 反応		
発症頻度	70-80%	0.1-1%
発症時期	5-60日後	2-30日後
慢性 GVHD 反応	25-40%	ほとんどなし
汎血球減少	まれ	必発
骨髓低形成	まれ	必発
発熱	低頻度	必発
皮膚病変	必発	必発
肝障害	高頻度	必発
下痢	高頻度	ほとんど必発
治療の反応性	反応良好	反応不良
死亡頻度	10-15%	90-100%

文献³⁵より改変

いた遺伝子確定診断¹³⁹⁾：爪の DNA が患者本来のものであるのに対して、GVHD の場合は末梢血の DNA は供血者由来の細胞に置き換わっていることより、両者の DNA を調べ、キメラ状態が証明されれば GVHD と確定できる。

4. GVHD 発症の危険因子について

A. 急性 GVHD

発症の危険因子^{140, 141)}：これまでに以下のような多くの危険因子が報告されている。

1) HLA の不適合移植：不適合度が増すほど GVHD の発症頻度、重症度は高くなる¹⁴²⁾。grade II 以上の GVHD の発症頻度は HLA 表現型一致血縁間移植では HLA 遺伝子型一致同胞間移植で同じ (約 35 %) であるが、HLA の 1~3 抗原不一致移植では有意に高くなり、それぞれ 60 %, 75 %, 90 % になる¹⁴³⁾。

HLA class I 遺伝子 (HLA-A, B, DR) が一致することにより、Ⅲ度以上の GVHD の発症が有意に減少する¹⁴⁴⁾。それゆえ HLA class I 遺伝子のマッチングが重要である。

2) 性不一致移植：女性から男性への移植の場合に GVHD の頻度が高くなる。特に、妊娠歴のある女性がドナーの場合に高い。これは Y 染色体上に存在する minor 組織適合抗原の認識によると考えられている。

3) 高齢者の移植：高齢者ほど以下の理由で発症頻度が高くなる。a) ドナー幹細胞から分化していく T 細胞の

education に関与している胸腺機能が退縮していること、b) 前処置や GVHD の予防薬剤に対する耐性が弱く、腸内の無菌化が十分でないこと、c) 組織の修復力が低下しており、感染症の頻度が高いこと、d) ドナーも高齢であり、virus 特に herpes virus の前感作を受けている可能性が高いこと¹⁴⁵⁾など。

4) 無菌管理：完全無菌化によって GVHD が予防出来るが、十分な無菌管理をしない場合には発症頻度は高くなる¹⁴⁶⁾。

5) ヘルペス群ウイルス陽性の場合：herpes simplex virus 抗体陽性ドナーからの移植や cytomegalovirus 抗体陽性レシピエントの移植では GVHD の頻度は高くなる¹⁴⁵⁾。

6) 輸注骨髓細胞に混入している T 細胞の数が多い場合発症の危険性は増加する¹⁴⁾。

7) GVHD に対する十分な予防的薬剤投与がなされなかった場合はほぼ全例において GVHD を発症する。

8) performance status が悪い場合：移植前の performance status が悪い症例では GVHD を発症する頻度が明らかに高い。

発症予測法：急性 GVHD の発症を予測することは治療成績の向上を計る上で重要であり、これまでに in vitro での各種の検査がなされている。

a) あらかじめ放射線照射を受けたレシピエントリンパ球で感作したドナーリンパ球をレシピエントの皮膚と混合培養して、その陽性度で判定する方法^{8,147,148)}。HLA 一致ドナー、患者の組み合わせで移植後の急性 GVHD 発症との関連性では 85 % の確率で予測出来ると報告されている¹⁴⁷⁾。

b) Limiting dilution 法による CTL precursor frequency の測定による方法⁹⁾。

c) T helper precursor frequency 測定による方法¹⁴⁸⁾。

d) 患者、ドナー間の mixed lymphocyte culture (MLC) の上清中の TNF α および INF γ 値を測定する方法。TNF α および INF γ 値が高値の場合、有意に grade II 以上の急性 GVHD 発症頻度が高い¹⁴⁹⁾。

e) 移植前治療中の血清 TNF α レベル値を測定する方法。血清 TNF α レベル値が高い症例は、移植後、重症急性 GVHD の発症する確率が高い¹⁵⁰⁾。

B. 慢性 GVHD

発症の危険因子^{36,54,103,104)}：先行する急性 GVHD およびその重症度をもっとも重要な risk factor となる。

a) 慢性 GVHD の発症頻度は急性 GVHD 0-I 度合併例の 19 %, 38 % (HLA 適合同胞間移植で成人血液悪性腫瘍患者)、急性 GVHD II-IV 度合併例の 57 %, 50 % (HLA 適合同胞間移植で成人血液悪性腫瘍患者) である。

表 8 慢性 GVHD の予後因子

	良好症例	不良症例
臨床病態	限局型	全身型
臨床病像	de novo type	progressive type
急性 GVHD の程度	0-I grade	II-IV grade
血小板数 (/mm ³)	$>1 \times 10^5$	$<1 \times 10^5$
患者年齢	20歳未満	20歳以上
治療への反応態度	早期に反応 (9カ月以内)	長期にわたり反応不良 (9カ月以上)
肝機能障害	なし、軽度	発現
皮膚病変 (扁平苔癬)	発現なし	発現

文献35より改変

b) 急性 GVHD を発症しなかった症例では、患者が高年齢であること、再生不良性貧血例で donor buffy coat cells 輸注を行っていること、移植前に corticosteroid 療法¹⁵¹⁾を行っていることなどが問題である。

c) 原疾患別では ALL < AML < CML < SAA の順に発症頻度が高い¹⁵²⁾。

d) HLA 不適合同胞ないし HLA 適合非縁者¹⁵³⁾よりの骨髓移植は HLA 適合同胞間移植に比べて、急性 GVHD 同様、発症頻度が高い。

e) 生着不全に対する 2 度目の骨髓移植症例では発症頻度が高い。

f) Complete chimerism は mixed chimerism より high risk である。

予後の危険因子^{54,103,154-156)}：慢性 GVHD の予後因子は高齢者での移植、急性 GVHD が重症であった progressive type、血小板減少症合併例などで、これらは治療への反応性が悪く予後不良である。慢性 GVHD の予後因子を表 8 に示す。

一方、Seattle group での多変量解析の結果では¹⁵⁶⁾、progressive type の慢性 GVHD 患者、皮膚生検での病理学的扁平苔癬様病変の存在した患者、血清ビリリビン $> 1.2 \text{ mg/dl}$ であった患者で予後が悪く、この 3 つが 3 大予後不良因子とされる。

また、GVL 効果 (graft versus leukemia effect) (移植 donor リンパ球が白血病細胞の移植抗原を認識し、宿主に残存する白血病細胞を攻撃する効果) が慢性 GVHD の予後に反映する。GVHD 合併例では明らかに白血病再発が少なく^{157,158)}、GVHD 予防法 (T cell depletion, high dose CYA, MTX+CYA 療法など) が強ければ強いほど白血病再発が多くなる¹⁵⁹⁾。それゆえ、移植後に IL-2 を投与して、GVL 効果をねらう試みもなされているが、良好な結果は得られていない¹⁶⁰⁾。最近、ヒトにおいて、

cloned CD4+T 細胞が GVHD とは異なるスペクトラムを示すことが認められ、GVL 効果を引き起こす細胞として注目されている¹⁶¹⁾。

C. 輸血後 GVHD

発症の危険因子：危険因子としては、新生児、未熟児、男性、開胸術、担癌症例、新鮮血、血縁者間輸血などである¹⁶²⁾。

5. GVHD の予防法、治療法について

A. 急性 GVHD

GVHD の予防法：同種骨髄移植においてなんらかの GVHD 予防を行わないと、高頻度で重症の hyperacute GVHD が発症する⁷⁷⁾。このためさまざまな急性 GVHD 予防法が検討されてきた。GVHD の予防法は GVHD 反応の afferent phase を妨げるように向けられるものであり、大別して以下の 3 つがある。1) 移植直前あるいは直後から免疫抑制剤を投与する方法。2) 移植骨髄液中の T 細胞を除去する方法。3) その他。

1) 移植直前あるいは直後から免疫抑制剤を投与する方法

骨髄移植の初期にはメソトレキセート (MTX)¹⁶³⁾ やシクロスポリン A (CYA) の単独投与が行われていたが、この方法では grade II 以上の GVHD が 40-60 % の頻度で認められた。それゆえ現在では併用療法が主体¹⁴⁾で、CYA と MTX の併用療法^{73, 75, 164)} や CYA とメチルプレドニゾロン (mPSL) の併用療法^{165, 166)} がおもに使用され発症頻度は 20 % 以下に抑えられている。しかし、併用療法を行っても、GVHD の発症頻度は減少したが生存期間の延長は得られなかった¹⁶⁷⁾。また、これらの予防法を行っても HLA 不適合の場合や非血縁者間移植では GVHD の予防は不十分である¹⁶⁸⁾。

2) 移植骨髄液中の T 細胞を除去する方法 (T cell depletion, TCD)

移植骨髄液中の T 細胞が急性 GVHD の発症に主に関与していることより、T 細胞を除去することで急性 GVHD を予防しようとする方法である¹⁶⁹⁾。骨髄有核細胞中には T 細胞が約 10 % 含まれ、もしこれを除去しないで移植した場合、 $1-3 \times 10^7/\text{kg}$ の T 細胞が輸注されることになる。HLA 適合同胞間の移植において、T 細胞を $10^5/\text{Kg}$ まで減らすと急性 GVHD の発症頻度を有意に低下させることができ^{74, 170)}、また慢性 GVHD の発症頻度も有意に低下させることができる¹⁷¹⁾。しかし、本法は急性 GVHD の発症頻度は減少させるが移植の失敗 (生着率の低下) や白血病の再発の増加 (GVL 効果の抑制) などまねき生存率は必ずしも向上していない。それゆえ同胞間移植では施行され

ず、HLA 不一致血縁者間移植や非血縁者間移植で行われている。

T 細胞除去法としては当初は soybean agglutinin とヒツジ赤血球を用いた方法が使用され、その後 Campath-1 というモノクローナル抗体 (IgM) による処理法が開発された⁸⁵⁾。これらの方法は T 細胞を 2-3 log 低下させる反面、T 細胞以外のリンパ球や単球も除去され、これに伴う拒絶や生着不全、さらに GVL 効果の発現低下にともなう再発^{170, 172)}などが問題となった。そこで現在は T 細胞に特異的な抗原を認識する抗体 (CD2, CD3) や特定の T 細胞サブセット (CD5, CD6, CD7, CD4, CD8, CD28, CD34) だけを認識する抗体や接着分子 (LFA-1) に対する抗体で処理して、特定の T 細胞だけを除く方法が行われている。骨髄細胞処理法には partial TCD using elutriation⁸³⁾、Fixed low number of T cells⁸⁴⁾、Selective T cell depletion (CD6 or CD25⁸⁶⁾, CD5⁸⁹⁾, CD8⁹⁰⁾) などがある。

3) その他

TNF α 阻害薬の使用、各種抗体の投与、ドナー骨髄への紫外線照射などがなされている。a) TNF α 阻害薬としては pentoxifylline が GVHD や VOD (hepatic veno-occlusive disease, 肝中心静脈閉鎖症) 予防効果¹⁷³⁾が期待されているが、その治療効果については未だ結論が得られていない^{174, 175)}。b) 各種抗体の投与としては以下のものが検討されている。CD25 抗体 (抗 IL-2 抗体)：GVHD の発現頻度を減少させるが、使用を中止すると GVHD が発症する問題点もある^{176, 177)}。Campath-1G (CD52 specific antibody)：残存リンパ球を減少させ、移植失敗や急性 GVHD を減少させ、生存率の向上をもたらしている^{178, 179)}。抗 CD5 MoAb に ricin A を結合した immuno-toxin：MTX/CYA に加えて使用すると急性 GVHD の発症頻度を低下させる^{180, 181)}。抗 CD11a (抗 LFA1)：急性 GVHD の予防効果がある。c) ドナー骨髄への紫外線照射：移植骨髄液中の抗原提示細胞および T 細胞の機能を停止させて急性 GVHD の重症度の低下をはかる¹⁸²⁾。

GVHD の治療法：急性 GVHD 予防に用いられる免疫抑制剤が主に用いられるが、一般的には治療開始時にはアロ抗原に反応した T 細胞のクローナルな増殖、分化が進行しているため予防投与ほどの効果は期待できない。治療薬としては、PSL, ATG, mPSL, FK506, 各種モノクローナル抗体である。一般的に、grade I の急性 GVHD は治療を必要としないが、grade II 以上の急性 GVHD には早期治療が必要である^{106, 121, 183)}。

急性 GVHD に対して最も効果があるのはステロイド剤で副作用も少ない^{106, 121)}。ステロイド剤抵抗性の重

症 GVHD については ATG (抗胸腺リンパ球グロブリン)¹⁸⁴⁾, FK506¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾, 抗 T リンパ球モノクローナル抗体 (CD3, CD5, CD2, CD7, CD8)¹⁸⁸⁻¹⁹²⁾, CD25 抗体 (IL-2R 抗体)^{193,194)}, TNF- α 抗体¹⁹⁵⁾, IL-1 receptor 抗体¹⁹⁶⁾ あるいは antagonist¹⁹⁷⁾, 15-Deoxyspergualin (DGS)¹⁹⁸⁾, Rapamycin¹⁹⁹⁾, Photopheresis²⁰⁰⁾ などの投与が行われている。しかし, grade IV の急性 GVHD に進展すればほとんど致命的である。

B. 慢性 GVHD

GVHD の予防法: 慢性 GVHD を直接予防することは困難である。胸腺機能不全を改善する目的で胸腺液性因子である thymosin fraction 5 の投与や胸腺組織の移植が行われたが, 慢性 GVHD の予防効果は得られなかった。また, 急性 GVHD が慢性 GVHD の危険因子であることより, 急性 GVHD の予防が慢性 GVHD の予防につながると考えられるが, 現在のところ T 細胞除去移植は拒絶や再発の頻度を増して生存率の向上は得られず, また免疫抑制剤での急性 GVHD 予防効果は慢性 GVHD の減少につながっていない¹⁶⁴⁾。さらに, subclinical GVHD に対し免疫抑制剤を投与しても, 約 70 % の症例が慢性 GVHD を発症し, 予防効果はみられなかった^{146,164)}。

GVHD の治療法^{54,103-105)}: 慢性 GVHD は通常予後良好であるが, 全身型で karnofsky score 70 % 以上では無治療で生存できる可能性は 20 % 未満である。それゆえ, 早期診断, 早期治療が重要である。慢性 GVHD は治療中止後 20 % 前後の患者で再燃をみるが, 6 カ月以上再燃しなければ, まず再燃はなく寛容状態にいたる。以下の治療法がある。a) プレドニゾロン (PSL) の投与; standard risk 群に用いられ, 良好な結果を得ている¹⁵⁴⁾。b) CYA+PSL の併用療法: high risk 群 (血小板減少症合併症群や初回治療無効群) で PSL 単独療法より良好な結果が得られた¹⁵⁵⁾。治療反応例では, 治療開始 9-12 カ月後に皮膚, 口唇腺の生検を含む治療効果の評価を行い, 完全寛解例以外では, さらに 1 年程度の追加治療が必要である。c) その他: 薬剤抵抗性の慢性 GVHD 例の治療には FK506²⁰¹⁾, thalidomide²⁰²⁾, low dose (1 Gy) の全身放射線照射²⁰³⁾, PUVA 療法²⁰⁴⁾ などが試みられている。

C. 輸血後 GVHD

GVHD の予防法: 輸血後 GVHD の予防法としては以下の方法や注意がなされている。a) 新鮮血, 血縁者間輸血をさける。白血球除去輸血フィルターの使用は完全な予防策とはならない^{205,206)}。b) 自己血輸血を行う。c) 放射線照射 (15-50 Gy の照射)²⁰⁷⁾, 紫外線照射 (6000-13000 J/m² の照射)²⁰⁸⁾ によって移注されるリンパ球の機能を障害など。

GVHD の治療法: 輸血後 GVHD の治療法としては以下の方法が行われている。a) 大量の免疫抑制剤 (cyclosporin A, steroid) と G-CSF の投与²⁰⁹⁾。b) proteinase 阻害剤 (フサン) の投与²¹⁰⁾。c) 抗 CD3 抗体投与。しかしながら, 発症すると有効な治療法はなく, ほぼ全例死亡しているため現状では予防策を確実に行うことが重要である。

おわりに

GVHD の発症機序から治療法まで現在知られている知見について概説した。本疾患は未だ不明の点が多く, 今後さらに多くのことが解明されていくと考えられる。また, GVHD は全身性の疾患で, それゆえ口腔粘膜, 唾液腺にも様々な症状を呈することより, 口腔外科医にとって興味ある疾患と考えられる。特に, 慢性 GVHD の診断においては, 口腔組織の生検は重要な検査項目の 1 つであることから, 今後注目すべき疾患と考える。これを契機に多施設で検索がなされ, さらに解明がなされることが望まれる。

稿を終えるにあたり, 本総説の執筆の機会をお与えくださった昭和大学歯学部口腔外科学第二講座, 南雲正男教授に深謝致します。

文 献

- 1) Good RA: Toward safer marrow transplantaion. *New Engl J Med* 306: 421-423, 1982.
- 2) 小野江和則: GVHD と GVL 反応—その細胞学. 今日移植 4: 15-22, 1991.
- 3) Gleichmann E, Pals ST, Roling AG, et al.: Graft-versus-host-reactions: Clues to etiopathology of a spectrum of immunological diseases. *Immunol Today* 5: 324-332, 1984.
- 4) Gale AP: Graft-versus-host disease. *Immunol Rev* 88: 193-214, 1985.
- 5) Sykes M, Sheard MA, Sachs DH.: Effects of T cell depletion in radiation bone marrow chimeras II. Requirement for allogeneic T cells in the reconstituting bone marrow inculum for subsequent resistance to breaking tolerance. *J Exp Med* 168: 661-673, 1988.
- 6) Simonsen M.: Graft-versus-host reactions. Their natural history and applicability as tools of research. *Prog allergy* 6: 349-467, 1962.
- 7) Billingham RE.: The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lecture* 62: 21-78, 1966-1967.
- 8) Dickinson AM, Sviland L, Carey P, et al.: Skin explant culture as a model for cutaneous graft-versus-host disease in humans. *Bone Marrow Transplant.* 3: 323-329, 1988.
- 9) Kaminski E, Sharrock C, Hows J, et al.: Frequency

- analysis of cytotoxic T lymphocyte precursors-possible relevance to HLA-matched unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 3 : 149-165, 1988.
- 10) Sakakibara T, Juji T. : Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. *Lancet* II 1099, 1989.
 - 11) Matsushita H, Shibata Y, Fuse K, et al. : Sex chromatin analysis of lymphocytes involving host organs in transfusion association graft-versus-host disease. *Virchows Arch B* 55 : 237-239, 1988.
 - 12) Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, et al. : Change of HLAphenotype in postoperative erythroderma. *Lancet* I : 413-414, 1988.
 - 13) 11-26) Greenbaum BM. : Transfusion associated graft-versus-host disease : Histological perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 9 : 1889-1902, 1991.
 - 14) Kernan NA, Collins NH, Juliano L, et al. : Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-versus-host disease. *Blood* 68 : 770-773, 1986.
 - 15) Goulmy, E. : Minor histocompatibility antigens in man and their role in transplantation. *Transplant. Rev.* 2 : 29-38, 1988.
 - 16) Perreault C, Decary Y, Brochu S, et al. : Minor histocompatibility antigens. *Blood* 76 : 1269-1280, 1990.
 - 17) Speiser DE, Zurcher T, Ramseier H, et al. : Nuclear myxovirus resistant protein Mx is a minor histocompatibility antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* : 2021-2025, 1990.
 - 18) Wallny HJ, Rammensee HG : Identification of classical minor histocompatibility antigen as cell derived peptide. *Nature* 343 : 275-278, 1990.
 - 19) Theobald M. : Alloantigen and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 15 : 489-498, 1995.
 - 20) Goulmy E, Schipper R, Pool J. et al. : Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 334 : 281-285, 1996.
 - 21) Marijt WA, Veenhof WF, Goulmy E, et al. : Minor histocompatibility antigens HA-1-, -2-, and -4-, and HY-specific cytotoxic T-cell clones inhibit human hematopoietic progenitor cell growth by a mechanism that is dependent on direct cell-cell contact. *Blood* 82 : 3778-3785, 1993.
 - 22) van Els CA, Zantvoort E, Jacobs N, et al. : Graft-versus-host disease associated T helper cell responses specific for minor histocompatibility antigens mainly restricted by HLA-DR molecules. *Bone Marrow Transplant.* 5 : 365-372, 1990.
 - 23) Hess AD and Fischer AC. : Immun mechanisms in cyclosporine-induced syngeneic graft-versus-host disease. *Transplantation* 48 : 895-900, 1989.
 - 24) Kappler JW, Roehm N, Marrack P, et al. : T-cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 49 : 273-280, 1987.
 - 25) Sprent J, Kosaka H, gao EK, et al. : Intrathymic and extrathymic tolerance in bone marrow chimeras. *Immunol Rev* 133 : 151-176, 1993.
 - 26) Maier T, Holda JH, Claman HN, et al. : Graft-versus-host reactions (GVHR) across minor murine histocompatibility barriers. II. Development of natural suppressor cell activity. *J. Immunol.* 135 : 1644-1651, 1985.
 - 27) Muraoka S, Ehman DL, Miller RG, et al. : Irreversible inactivation of activated cytotoxic T lymphocyte precursor cells by "anti-self" suppressor cells present in murine bone marrow T cell colonies. *Eur J Immunol* 14 : 1010-1016, 1984.
 - 28) Imamura M, Tanaka J, Hashino S, et al. : Immunopathogenesis of GVHD. *Transplant Proc* 28 : 1181-1183, 1996.
 - 29) Ferrare JLH : Paradigm shift for graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 14 : 183-184, 1994.
 - 30) Volglsang GB, Hess AD : Graft-versus-host disease : New direction for a persistent problems *Blood* 84 : 2061-2067, 1994.
 - 31) Korngold R, Sprent J : T cell subsets and graft-versus-host disease. *Transplantation* 44 : 335-1987.
 - 32) Ikarashi Y, Kawai K, Watanabe H, et al. : Immunosuppressive activity of macrophages in mice undergoing graft-versus-host reaction due to major histocompatibility complex class I plus II difference. *Immunology* 79 : 95-102, 1993.
 - 33) Ikarashi Y, Matsumoto Y, Omato S, et al. : Recipient-derived T cells participate in autoimmune-like hepatic lesions induced by graft-versus-host reaction. *Autoimmunity* 20 : 121-127, 1995.
 - 34) Saitoh T, Ikarashi Y, Ito S, et al. : Depletion of CD8+ cells exacerbates organ-specific autoimmune disease induced by CD4+ T cells in semiallogeneic host with MHC class II disparity. *J Immunol* 145 : 3268-3275, 1990.
 - 35) 森下剛久, 堀部敬三, 森島泰雄 : GVHD, 小寺良尚, 斎藤英彦 監修 ; 造血幹細胞移植マニュアル, 第1版, 日本医学館, 東京, 1996, 107-160 頁.
 - 36) Ferrara JLM, Deeg HJ. : Graft-versus-host disease. *N. Eng J. Med.* 324 : 667-674, 1991.
 - 37) Simon JC, Cruz PDJr, Tigelaar RE, et al. : Adhesion molecules CD11a, CD18, and ICAM-1 on human epidermal Langerhans cells serve a functional role in the activation of alloreactive T cells. *J Invest Dermatol* 96 : 148-151, 1991.
 - 38) Koulova L, Clark EA, Shu G, et al. : The CD28 ligand B7/BB1 provides costimulatory signal for alloactivation of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 173 : 759-762, 1991.
 - 39) Wolf SF, Sieburth D, Sypek j, et al. : Interleukin 12 : A key modulator of immune function. *Stem Cells.* 12 : 154-168, 1994.
 - 40) Niederwiser D. : Role of lymphokines in the

- induction of graft-versus-host disease. *Exp. Hematol.* 13 : 131-136, 1985.
- 41) Nestel FP, Price KS, Seemayer TA, et al.: Macrophage priming and lipopolysaccharide-triggered release of tumor necrosis factor during graft-versus-host disease. *J. Exp. Med.* 175 : 405-413, 1992.
 - 42) Schwartz RH.: Costimulation of T lymphocytes: The role of CD28, CTLA-4, and B7-1/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell* 71 : 1065-1068, 1992.
 - 43) Moore KW, O'garra A, de Waal Malefyt R, et al.: Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunol.* 11 : 165-190, 1993.
 - 44) Bogdan CN.: Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleukin-10. *Ann. NY Acad. Sci.* 685 : 713-739, 1993.
 - 45) Niederwieser D, Grassegger A, Aubock J, et al.: Correlation of minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocytes with graft-versus-host disease status and analysis of tissue distribution of their target antigens. *Blood* 81 : 2200-2208, 1993.
 - 46) Holler E, Kolb HJ, Hintermeier-Knabe R, et al.: Role of tumor necrosis factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant. Proc.* 25 : 1234-1240, 1993.
 - 47) Abhyankar S, Gilliland DG, Ferrara JL, et al.: Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation and graft-vs-host disease to minor histocompatibility antigens. *Transplantation* 56 : 1518-1523, 1993.
 - 48) Holler E, Kolb HJ, Moller A, et al.: Increased serum levels of tumor necrosis factor precede major complication of bone marrow transplantation. *Blood* 75 : 1011-1016, 1990.
 - 49) Jadus MR, Wepsic HT.: The role of cytokines in graft-versus-host reactions and disease. *Bone Marrow Transplant* 10 : 1-14, 1992.
 - 50) Parkman R.: Chronic graft versus host disease is an autoimmune disease. *Progress in bone marrow transplantation.* (eds. Gale RP, Champlin RE.), Alan R Liss, New York, 1987, p 497-504.
 - 51) Korngold R, Sprent J.: Role of T cell subsets in lethal graft-versus-host disease in mice. *Bone Marrow Transplantation.* ed. Gale RP, Champlin RE, Alan R Liss, New York, 1989, p 395-404.
 - 52) Hamilton BI.: Effect of H-2 type on the T cell subsets that initiate minor antigen graft-versus-host disease in mice. *Bone Marrow Transplantation.* ed. Gale RP, Champlin RE, Alan R Liss, New York, 1989, p 405-409.
 - 53) Fukushima N, Arase N, Wang B, et al.: Thymus: A direct target tissue in graft-versus-host reaction after allogeneic bone marrow transplantation that results in abrogation of induction system of self-tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 6301-6305, 1990.
 - 54) Klingemann HG.: Chronic graft-versus-host disease. A guide to bone marrow transplantation. (eds. Deeg HJ, et al.), Springer-Verlag, New York, 1992, p 237-256.
 - 55) Tutschka PJ, Hess AD, Beschoner WE, et al.: Suppressor cells in transplantation tolerance. I. Suppressor cells in the mechanism of tolerance in radiation chimeras. *Transplantation* 32 : 203-209, 1981.
 - 56) Santos GW, Hess AD, Vogelsang GB, et al.: Graft-versus-host reactions and disease. *Immunol. Rev.* 88 : 169-192, 1985.
 - 57) Marrack P, Lo D, Brinster R, et al.: The effect of thymus environment on T cell development and tolerance. *Cell* 53 : 627-634, 1988.
 - 58) MacDonald HR, Glasebrook AL, Schneider R, et al.: T-cell reactivity and tolerance to Mls-encoded antigens. *Immunol. Rev.* 107 : 89-108, 1989.
 - 59) Burkly LC, Lo D, Kanagawa O, et al.: T-cell tolerance by clonal anergy in transgenic mice with nonlymphoid expression of MHC class II I-E. *Nature* 342 : 564-566, 1989.
 - 60) Schwartz RH.: A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science* 248 : 1349-1356, 1990.
 - 61) Frasson F.: The effect of leukocyte infusion in patients with leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Exp. Hematol.* 20 : 712 (30 a), 1992.
 - 62) Oehm A, Behrmann I, Falk W, et al.: Purification and molecular cloning of the APO-1 cell surface antigen, a member of the tumor necrosis factor/nerve growth factor receptor superfamily. Sequence identity with the Fas antigen. *J. Biol. Chem.* 267 : 10709-10715, 1992.
 - 63) Benoist C, Mathis D.: Positive selection of the T cell repertoire: Where and when does it occur? *Cell* 58 : 1027-1033, 1989.
 - 64) Guy-Grand D, Gerf-Bensussan N, Malissen B, et al.: Two gut intraepithelial CD8⁺ lymphocyte populations with different T cell receptors: A role for the gut epithelium in T cell differentiation. *J. Exp. Med.* 173 : 471-481, 1991.
 - 65) Lefrançois L.: Extrathymic differentiation of intraepithelial lymphocytes: Generation of a separate and unequal T-cell repertoire? *Immunol. Today* 12 : 436-438, 1991.
 - 66) Abo T, Watanabe H, Imai T, et al.: Extrathymic pathways of T-cell differentiation in the liver and other organs. *Int Rev Immunol* 11 : 61-102, 1994.
 - 67) Abo T, Ohteki T, Seki S, et al.: The appearance of T cells bearing self-reactive T cell-receptor in the livers of mice injected with bacteria. *J. Exp. Med.* 174 : 417-424, 1991.
 - 68) Watanabe H, Miyaji C, Kawachi Y, et al.: Relationships between intermediate TCR cells and

- NK 1.1+ T cell in various immune organs. NK 1.1+ T cells are present within a population of intermediate TCR cells. *J Immunol* 156 : 2972-2983, 1995.
- 69) Nagler-Anderson C, McNair LA, Craddock A. et al. : Self-reactive T cell receptor $\gamma\delta$ +lymphocytes from the intestinal epithelium of weanling mice. *J. Immunol.* 149 : 2315-2322, 1992.
- 70) 西村元子, 内田茂治, 光永滋樹, 他 : 輸血後 GVHD 発症患者末梢血リンパ球より得られたクローンの性状. *日本輸血学会雑誌* 40 : 1055, 1995.
- 71) 高橋孝喜, 十字猛夫 : 輸血後 GVHD について. *臨床血液* 33 : 582-586, 1992.
- 72) Takahashi K, Juji T, Miyazaki H : Post-transfusion graft-versus-host disease occurring in non-immunosuppressed patients in Japan. *transfusion Science* 12 : 281-289, 1991.
- 73) 赤塚美樹 : 寛解期 (慢性期) 成人白血病に対する同種骨髄移植 75 例における graft-versus-host disease (GVHD) 予防法 (methotrexate 単独, methotrexate ; cyclosporine A) の比較検討. *移植* 25 : 635-642, 1990.
- 74) Yee GC, McGuire TR., Gmur DJ. et al. : Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation : Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation* 46 : 399-402, 1988.
- 75) 松本公一, 堀部敬三, 赤塚美樹, 他 : HLA 適合同胞以外のドナーによる骨髄移植. *臨床血液* 35 : 729-737, 1994.
- 76) Morishima Y, Kodera Y, Hirabayashi N. et al. : Low incidence of acute GVHD in patients transplanted with marrow from HLA-A, B, DR compatible unrelated donors among Japanese. *Bone Marrow Transplant.* 115 : 235-239, 1995.
- 77) Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J. et al. : Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 67 : 1172-1175, 1986.
- 78) Deeg HJ, Cottler-Fox, M : Clinical spectrum and pathophysiology of acute graft-vs.-host disease. *Graft-vs.-Host Disease*. (eds. Buakoff SJ. et al.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1990, p 311-336.
- 79) Sale GE, Shulman HM. ed : The pathology of bone marrow transplantation. Masson Publishing USA Inc, New York, 1984.
- 80) Sale GE, Shulman HM, Gallucci BB. et al. : Young rate ridge keratinocytes are preferred targets in cutaneous graft-versus host disease. *Am J pathol* 118 : 278-287, 1985.
- 81) Sale GE, Lerner KG, Barker EA, et al. : The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J. Pathol.* 89 : 621-625, 1977.
- 82) Larner KG, Kao GF, Storb R, et al. : Histopathology of graft-versus-host reaction (GVHD) in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplant. Proc.* 6 : 367-371, 1974.
- 83) Wagner JE, Santos GW, Noga SJ, et al. : Bone marrow graft engineering by counterflow centrifugation elutriation : Results of phase I-II clinical trial. *Blood* 75 : 1370-1377, 1990.
- 84) Verdonck LF, Dekker AW, de Gast GC, et al. : Allogeneic bone marrow transplantation with a fixed low number of T cells in marrow graft. *Blood* 83 : 3090-3096, 1994.
- 85) Jacobs P, Wood L, fullard L, et al. : T-cell depletion by exposure to Campath-1G in vitro prevents graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 13 : 763-769, 1994.
- 86) Soiffier RJ, Anderson K, Freedman A. et al. : Prevention of GVHD after allogeneic bone marrow transplantation by selective T cell depletion of donor marrow with T12 (anti-CD6) plus complement : Results in 105 consecutive patients. *Blood* 78 (suppl. 1) : 286 a, 1991.
- 87) Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, et al. : A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* 42 : 602-607, 1986.
- 88) Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. : Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease : Clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 76 : 624-629, 1990.
- 89) Antin JH, Bierer BE, Smith BR, et al. : Selective depletion of bone marrow T lymphocytes with anti-CD5 monoclonal antibodies : Effective prophylaxis for graft-versus-host disease in patients with hematologic malignancies. *Blood* 78 : 2139-2149, 1991.
- 90) Champlin R, Giralt S, Ho W, et al. : Selective depletion of CD8-positive cells for prevention of graft-versus-host disease, retention of graft-versus-leukemia against chronic myelogenous leukemia. *Blood* 78 (suppl. 1) : 189 a, 1991.
- 91) Sale GE : Bone marrow and thymic transplantation. *The pathology of organ transplantation* (Sale GE ed), Butterworths, Boston, 1990, 229-259.
- 92) Barrett AP. and bilous AM : Oral patterns of acute and chronic graft-v-host disease. *Arch Dermatol* 120 : 1461-1465, 1984.
- 93) Mattsson T, Sundqvist HG, Heimdahl A, et al. : A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 34 : 539-547, 1992.
- 94) Sale GE, Shulman HM, Heimdahl A, et al. : Oral and ophthalmic pathology of graft versus host disease in man : Predictive value of the lip biopsy. *Hum Pathol* 12 : 1022-1030, 1981.
- 95) McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, et al. : Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 80 : 914-921, 1981.
- 96) Deeg HJ, Storb R. : Graft-versus-host disease : Pathophysiological and clinical aspects. *Ann. Rev. Med.* 35 : 11-24, 1984.
- 97) Atkinson K, Horowitz M, Biggs JC, 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.
- 98) Przepiorka, Weisdorf D, Martin P, et al.: Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 15 : 825-828, 1995.
 - 99) Glucksberg H, Starb R, Fefer A, et al.: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipient of marrow from HLA-identical sibling donors. *Transplantation* 18 : 295-304, 1974.
 - 100) 高見昭良, 中尾真二, 上田幹夫, 他: 非血縁者同種骨髄移植における慢性 GVHD—血縁者間同種骨髄移植との比較—, *臨床血液* 36 : 6-11, 1995.
 - 101) 赤塚美樹, 都築 忍, 杉原卓朗, 他: HLA 一致同種骨髄移植後の慢性 GVHD の検討, *臨床血液* 34 : 1517-1524, 1993.
 - 102) Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al.: Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 57 : 267-276, 1981.
 - 103) Sullivan K. M.: Chronic graft-versus-host disease in man. *Progress in bone marrow transplantation*. ed. Gale RP, Charnplin RE, Alan R Liss, New York, 1987, p 473-487.
 - 104) Sullivan KM. et al.: Chronic graft-versus-host disease.: Recent advances in diagnosis and treatment. *Bone Marrow Transplantation*. ed. Gale RP, Champlin RE, Alan R Liss, New York, 1989, p 511-522.
 - 105) Sullivan KM.: Acute and chronic graft-versus-host disease in man. *Int. J. Cell Cloning* 4 Suppl. 1 : 42-93, 1986.
 - 106) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al.: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: Initial treatment. *Blood* 76 : 1464-1472, 1990.
 - 107) Deeg HJ, Storb R, Thomas ED.: Bone marrow transplantation: a review of delayed complication. *Br J Haematol* 57 : 185-208, 1984.
 - 108) Atkinson K.: Clinical spectrum of human chronic graft-versus-host disease. In *Graft-vs-host Disease*. edited by Burrakoff SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Atkinson K, Marcel Dekker, Inc., New York, 569-586, 1990.
 - 109) 森 茂郎, 幸道秀樹: ヒト GVHD の免疫病理学的解析. *日網会誌* 29 : 33-40, 1989.
 - 110) Girolomoni G, Pincelli C, Zambruno G, et al.: Immunohistochemistry of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Dermatol* 18 : 314-323, 1991.
 - 111) Chaudhuri SPR, Smoller B.: Acute cutaneous graft versus host disease: A clinicopathologic and immunophenotypic study. *Int J Dermatol* 31 : 270-272, 1992.
 - 112) Volc-Platzer B, Rappersberger K, Mosberger L, et al.: Sequential immunohistologic analysis of the skin following allogeneic bone marrow transplantation. *J Invest Dermatol* 91 : 162-168, 1988.
 - 113) Gaschet J, Trevino MA, Cherel M, et al.: HLA-target antigens and T-cell receptor diversity of activated T cell invading the skin during acute graft-versus-host disease. *Blood* 87 : 2345-2353, 1996.
 - 114) Acevedo A, Aramburu J, Lopez J, et al.: Identification of natural killer (NK) cell in lesions of human cutaneous graft-versus-disease: Expression of a novel NK-associated surface antigen (Kp43) in mononuclear infiltrates. *J Invest Dermatol* 97 : 659-666, 1991.
 - 115) Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al.: Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 144 : 1591-1595, 1984.
 - 116) Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, et al.: Significance of oral examination in chronic graft-versus host disease. *J Oral Pathol Med* 23 : 209-215, 1994.
 - 117) Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL.: A guide to bone marrow transplantation. 2nd Edition, Springer-Verlag, Berlin, 1992, p 122-129.
 - 118) Pindborg JJ.: Atlas of disease of the oral mucosa. 5th Edition, Saunders WB, Copenhagen, 1992, 320-321.
 - 119) Rodu B. and Gockerman JP.: Oral manifestations of the chronic graft-v-host reaction. *JAMA* 249 : 504-507, 1983.
 - 120) 権藤久司, 中村誠司, 篠原正徳, 他: 慢性 GVHD の診断における口唇腺生検の有用性. *今日の移植* 6 : 89-93, 1993.
 - 121) 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 factors and outcome. *Blood* 75 : 1024-1030, 1990.
 - 122) Clark JG. et al.: Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.* 111 : 368-376, 1989.
 - 123) Urbanski SJ, Kossakowska AE, Curtis J, et al.: Idiopathic small airways pathology in patients with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol* 11 : 965-971, 1987.
 - 124) Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, et al.: Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *blood* 72 : 621-627, 1988.
 - 125) Schwarzer AP, Hughes JMB, Trotman-Dickerson B, et al.: A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 54 : 1002-1008, 1992.
 - 126) Karnofsky DA. Burchenal JH.: The clinical

- evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents. ed. Macleod CM.), Columbia University Press, New York, 1949, p 191-205.
- 127) Loughran TP Jr.: Value of day 100 screening studies for predicting the development of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 76 : 228-234, 1990.
 - 128) Loughran TP, Sullivan KM.: Early detection and monitoring of chronic graft-vs-host disease. Graft-vs-host disease: immunology, pathophysiology, and treatment. ed. Burakoff SJ, Marcel Dekker, New York, 1990, p 587-614.
 - 129) Shulman HN.: Pathology of chronic graft-vs-host disease. Graft-vs-host disease: immunology, pathophysiology, and treatment. ed. burakoff SJ, Marcel Dekker, New York, 1990, p 587-614.
 - 130) Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, et al.: A comparison of glandular involvement between chronic graft-versus-host disease and Sjogren's syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25 : 298-307, 1996.
 - 131) Mattsson T, Sundqvist HG, Heimdahl A, et al.: A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 34 : 539-547, 1992.
 - 132) 高橋孝喜, 十字猛夫: 輸血後 GVHD—病態, 診断, 発症状況, 対策—。日本内科学会雑誌 82 : 755-760, 1993.
 - 133) 日本赤十字社”血液製剤の副作用防止に関する研究班” 研究報告書, 平成元年度—平成3年度, 26-56, 1993.
 - 134) 井野隆史, 松浦昭雄, 高梨梨一郎, 他: 手術時の輸血による GVHD 様症候群. *外科* 48 : 706-712, 1986.
 - 135) 田所憲治, 内田茂治, 宮本正樹, 他: 輸血後 GVHD. *最新医学* 48 : 1006-1012, 1993.
 - 136) 柴田洋一: 免疫不全における GVHD. *医学のあゆみ* 143 : 615-616, 1987.
 - 137) Juji T, Takahashi K, Shibata Y, et al.: Post-transfusion graft versus host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *N Engl J Med* 321 : 56, 1989.
 - 138) 山本憲一, 杉本勝彦, 広瀬隆一, 他: GVHD (graft versus host disease) の一例. *日救急医学会関東誌* 10 : 286-287, 1989.
 - 139) Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al.: Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 330 : 398-401, 1994.
 - 140) Bross DS, Tutschka PJ, Farmer ER, et al.: Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood* 63 : 1265-1270, 1984.
 - 141) Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al.: Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.* 67 : 397-406, 1987.
 - 142) Beatty PG, Anasetti C, Hansen JA, et al.: Marrow transplantation from unrelated donors for treatment of hematologic malignancies: effect of mismatching for HLA locus. *Blood* 81 : 249-253, 1993.
 - 143) Beatty PG.: Marrow transplantation from relatives other than HLA identical siblings. bone marrow transplantation: current controversies. ed. Gale RP and Champlin, Alan R. Liss Inc, New York 1989, p 619-624.
 - 144) Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, et al.: The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 86 : 1606-1613, 1995.
 - 145) Bostrom L, Ringden O, Sundberg B, et al.: Pretransplant herpes virus serology and acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 46 : 548-552, 1988.
 - 146) Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al.: Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow graft from HLA identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 308 : 302-307, 1983.
 - 147) Vogelsang GB, Hess AR, Berkman AW, et al.: An in vitro predictive test for graft-versus-host disease in patients with genotypic HLA identical bone marrow transplants. *N Engl J Med* 313 : 645-650, 1985.
 - 148) Theobald M, Nierle T, Bunjes D, et al.: Host-specific interleukin 2-secreting donor T-cell precursors as predictors of acute graft-versus-host disease in bone marrow transplantation between HLA-identical siblings. *N. Engl. J. Med.* 327 : 1613-1617, 1992.
 - 149) Dickinson AM, Sviland L, Hamilton PJ, et al.: Cytokine involvement in predicting clinical graft-versus-host, disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 13 : 65-70, 1994.
 - 150) Remberger M, Ringden O, Markling L.: TNF α levels are increased during bone marrow transplantation conditioning in patients who develop acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 15 : 99-104, 1995.
 - 151) Niederwieser D, Pepe M, Storb R, et al.: Factors predicting chronic graft-versus-host disease and survival after marrow transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 4 : 151-156, 1989.
 - 152) Bortin MM, Atkinson K, van Bekkum DW, et al.: Factors influencing the risk of acute and chronic graft-versus-host disease in humans: a preliminary report from the IBMTR. *Bone Marrow Transplant.* 4 Suppl. 1 : 222-224, 1989.
 - 153) Kernan N, Bartsch G, Ash RCA, et al.: Analysis of 462 transplantation from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor

- Program. N. Engl. J. Med. 328 : 593-602, 1993.
- 154) Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. : Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 72 : 546-554, 1988.
 - 155) Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. : Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-versus-host disease. *Blood* 72 : 555-561, 1988.
 - 156) Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. : Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 74 : 1428-1435, 1989.
 - 157) Sullivan KM et al. : Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical sibling as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 73 : 1720-1728, 1989.
 - 158) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. : Graft-versus-leukemia reaction after bone marrow transplantation. *Blood* 75 : 555-562, 1990.
 - 159) Habeshaw J, Hounsell E, Dalglish A. : Does the HIV envelope induce a chronic graft-versus-host-like disease? *Immunol. Today* 13 : 207-210, 1992.
 - 160) Charak BS, Choudhary GD, Tefft M, et al. : Interleukin-2 in bone marrow transplantation : Preclinical studies. *Bone Marrow Transplant.* 10 : 103-111, 1992.
 - 161) Jung S, Schlensener HJ. : Human T lymphocytes recognize a peptide of, single point mutated, oncogenic ras proteins. *J. Exp. Med.* 173 : 273-276, 1991.
 - 162) Takahashi K, Juji T, Shibata Y, et al. : An analysis of the risk factors of post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. *Lancet* 343 : 700-702, 1994.
 - 163) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. : Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 292 : 895-902, 1975.
 - 164) Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. : Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med.* 314 : 729-735, 1986.
 - 165) Tutsch PJ, Copelan EA, Klein, JP. : Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 70 : 1382-1388, 1987.
 - 166) Vogelsang GB : Acute graft versus host disease. In bone marrow transplantation. ed. Champlin R, Kluwer Academic Publishers, 1990, p 55-77.
 - 167) 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 graft for leukemia : Long-term follow up of a controlled trial. *Blood* 73 : 1729-1734, 1989.
 - 168) Champlin R. : Bone marrow transplantation for leukemia utilizing HLA-matched unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 11 : 74-77, 1993.
 - 169) Gale RP. : T cells, marrow transplantation and immunotherapy : Use of monoclonal antibodies, in immune interventions in disease. *Ann. Intern. Med.* 106 : 257-274, 1987.
 - 170) Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, et al. : T-cell depletion of HLA-identical transplantation in leukemia. *Blood* 78 : 2120-2130, 1991.
 - 171) Martin PJ, Kernan NA. : T-cell depletion for the prevention of graft-vs.-host disease. *Graft-vs.-Host Disease.* (eds. Burakoff SJ. et al.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1990, p 371-387.
 - 172) 橋本真一郎, 他 : シクロスポリンにより移植片対宿主病を誘導した同系骨髄移植. *臨床血液* 34 : 34-38, 1993.
 - 173) Bianco J. : Pentoxifyllin (PTX) diminishes regimen related toxicity (RRT) in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *Blood* 76 : 528 a (suppl. 1), 1990.
 - 174) Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. : Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline : A prospective randomized trial. *Blood* 82 : 732-736, 1993.
 - 175) Lopez-Jimenez J, Cancelas JA, Valino JM, et al. : Effects of oral pentoxifylline on TNF-alpha levels, transplant related toxicities and engraftment after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 14 : 1011-1012, 1994.
 - 176) Anasetti C, Martin PJ, Storb R, et al. : Prophylaxis of graft-versus-host disease by administration of the murine anti IL-2 receptor antibody 2A3. *Bone Marrow Transplant.* 7 : 375-381, 1991.
 - 177) Uharek L, Gassmann W, Fleischhauer D, et al. : Effect of post-transplant methotrexate, cyclosporine A and prednisolone on graft rejection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 7 : 17-22, 1991.
 - 178) Willemze R, Richel DJ, Falkenburg JH, et al. : In vivo use of Campath-1G to prevent graft-versus-host disease and graft rejection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 9 : 255-261, 1992.
 - 179) Hale G. and Waldmann H. : Control of graft-versus-host disease and graft rejection by T cell depletion of donor and recipient with Campath-1 antibodies: Result of matched sibling transplants for malignant disease. *Bone Marrow Transplants.* 13 : 597-611, 1994.
 - 180) Nevill TJ. : The influence of donor parity on the incidence of graft-versus-host disease (GVHD), relapse and event-free survival (EFS) in patients (pts) undergoing allogeneic bone marrow transplantation (BMT). *Blood* 78 : 233 a (suppl. 1), 1991.
 - 181) Weisdorf D, Filipovich A, McGlave P, et al. :

- Combination graft-versus-host disease prophylaxis using immunotoxin (anti-CD5-RTA [Xomazyme-CD5]) plus methotrexate and cyclosporine or prednisone after unrelated donor marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 12 : 531-536, 1993.
- 182) Hudson JG, Lawler M, Pamphilon DH. : Ultraviolet irradiation for the prevention of graft-versus-host disease and graft rejection in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 14 : 511-516, 1994.
 - 183) Bacigalupo A, van Lint MT, Frassoni F, et al. : High dose bolus methylprednisolone for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Blut.* 46 : 125-132, 1983.
 - 184) Deeg HJ, Loughran TPJr, 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.
 - 185) Markus PM, Cai X, Ming W, et al. : Prevention of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation in rats using FK506. *Transplantation* 52 : 590-594, 1991.
 - 186) 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 immunosuppressants. *Bone Marrow Transplant.* 15 : 885-889, 1995.
 - 187) 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.
 - 188) Herve P, Cahn JY, Beatty PG. : Graft-vs.-host disease after bone marrow transplantation from donors other than HLA-identical siblings. *Graft-vs.-host disease.* eds. Burakoff SJ, Marcel Dekker, New York and Basel, 1990, p 425-454.
 - 189) Byers VS, Henslee PJ, Kernan NA, et al. : Use of anti-pan T-lymphocyte ricin A chain immunotoxin in steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 75 : 1426-1432, 1990.
 - 190) Herve P, Wijdenes J, Bergerat JP, et al. : Treatment of corticosteroid resistant acute graft-versus-host disease by in vitro administration of anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody (B-B10). *Blood* 75 : 1017-1023, 1990.
 - 191) Martin PJ, Hansen JA, Torok-Strob B, et al. : Effects of treating marrow with a CD3-specific immunotoxin for prevention of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 3 : 437-444, 1988.
 - 192) Filipovich AH, Valleria D, McGlave P, et al. : T cell depletion with anti-CD5 immunotoxin in histocompatible bone marrow transplantation. The correlation between residual CD5 negative T cells and subsequent graft-versus-host disease. *Transplantation* 50 : 410-415, 1990.
 - 193) Anasetti C, Hansen JA, Waldmann TA, et al. : Treatment of acute graft-versus-host disease with a humanized anti-Tac : an antibody that binds to the interleukin-2 receptor. *Blood* 84 : 1320-1327, 1994.
 - 194) Tiberghien P, Racadot E, Lioure B, et al. : Soluble CD8, IL-2 receptor, tumor necrosis factor- α levels in steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Relation with subsequent response to anti-IL-2 receptor monoclonal antibody treatment. *Transplantation* 52 : 475-480, 1991.
 - 195) Herve P, Flesch M, Tiberghien P, et al. : Phase I-I trial of monoclonal anti-tumor necrosis factor α antibody for treatment of refractory severe acute graft-versus-host disease. *Blood* 79 : 3362-3368, 1992.
 - 196) McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD, et al. : Inhibition of interleukin-1 (IL-1) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J. Exp. Med.* 173 : 931-945, 1991.
 - 197) McCarthy PLJr, Abhyankar S, Neben S, et al. : The inhibition of interleukin 1 by an interleukin 1 receptor antagonist prevents graft versus host disease. *Blood* 78 : 1915-1918, 1991.
 - 198) Nemoto K, Hayashi M, Ito J, et al. : Deoxyspergualin in lethal murine graft-versus-host disease. *Transplantation* 51 : 712-715, 1991.
 - 199) Vogelsang GB. : Rapamycin prophylaxis of acute graft-versus-host disease in a rodent model. *Blood (suppl.)* 78 : 189a, 1991.
 - 200) Satomi S, Sakurada M, Morimoto K, et al. : New method of immunosuppression by selective destruction of CTL by a photodynamic effect. *Transplantation. Proc.* 21 : 1134-1136, 1989.
 - 201) Masaoka T, Shibata H, Kakishita E, et al. : Phase II study of FK506 for allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant. Proc.* 23 : 3228-3231, 1991.
 - 202) Wood PMD, Proctor SJ. : The potential use of thalidomide in the therapy of graft-versus-host disease : A review of clinical and laboratory information. *Leukemia Res.* 14 : 395-399, 1990.
 - 203) Socie G, Devergie A, Cosset JM, et al. : Low-dose (one grey) total lymphoid irradiation for extensive, drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 49 : 657-658, 1990.
 - 204) Atkinson K, Weller P, Ryman W, et al. : PUVA therapy for drug-resistant graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1 : 227-236, 1986.
 - 205) Kaminski E, Hovs J, Man S, et al. : Prediction of graft versus host disease by frequency analysis of cytotoxic T cells after unrelated donor bone

- marrow transplantation. Transplantation 48 : 608-613, 1989.
- 206) Akahoshi M, Takanashi M, masuda M, et al. : A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. Transfusion 32 : 169-172, 1992.
- 207) Hato T, Yasukawa M, Takeuchi N, et al. : Decrease in transfusion associated graft-versus-host disease. Transfusion 34 : 457, 1994.
- 208) 高橋孝喜, 長橋久方, 竹ノ内康司, 他 : 輸血後移植片対宿主病(GVHD) 予防および同種免疫防止に有用な血小板製剤に対する紫外線(UV-B) 照射量の標準化. 日本輸血学会雑誌 40 : 744-750, 1994.
- 209) 羽藤高明, 安川正貴 : OKT3 とサイクロスポリン A の投与のよって救命し得た輸血後 GVHD 症例. 日本輸血学会雑誌 40 : 539-541, 1994.
- 210) Yahagi H, Uchida S, Takahashi M, et al. : Recovery of patient peripheral blood mononuclear cells after treatment with protease inhibitor in post-transfusion graft-versus-host disease. Pric Japan Academy 73 : 79-84, 1997.

別刷請求先 : 篠原正徳 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学歯学部口腔外科学第二講座