



膵臓移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）の検討

南野, 佳英 ; 外山, 博近 ; 浅利, 貞毅 ; 後藤, 直大 ; 寺井, 祥雄 ; 棕棒, 英世 ; 白川, 幸代 ; 水本, 拓也 ; 上田, 悠貴 ; 津川, 大介 ; 小松, 昇平 …

(Citation)

移植, 53(1):71-77

(Issue Date)

2018

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

この記事はクリエイティブ・コモンズ [表示 - 非営利 - 改変禁止 4.0 国際]ライセンスの下に提供されています。 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ja>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90007228>



■ 総 説

膵臓移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) の検討

南野佳英¹, 外山博近¹, 浅利貞毅¹, 後藤直大², 寺井祥雄¹, 椋棒英世¹, 白川幸代¹, 水本拓也¹,
上田悠貴¹, 津川大介¹, 小松昇平¹, 木下秘我¹, 田中基文¹, 木戸正浩¹, 福本 巧¹

**Acute graft-versus-host disease following simultaneous pancreas-kidney
transplantation: a review of the literature**

¹*Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine,*
²*Department of Surgery, Kohnan Hospital*

Yoshihide NANNO¹, Hirochika TOYAMA¹, Sadaki ASARI¹, Tadahiro GOTO², Sachio TERAI¹, Hideyo MUKUBOU¹,
Sachiyo SHIRAKAWA¹, Takuya MIZUMOTO¹, Yuki UEDA¹, Daisuke TSUGAWA¹, Shohei KOMATSU¹,
Hisoka KINOSHITA¹, Motofumi TANAKA¹, Masahiro KIDO¹, Takumi FUKUMOTO¹

【Summary】

【Objective】 Acute graft-versus-host disease (GVHD) in pancreas transplant is a rare but lethal complication. Most of the reported cases have died of sepsis or multiple organ failure within a few months of onset. Because of its rarity, the risks of GVHD have not been well understood. Recently, a few reports successfully showed treated cases of GVHD after pancreatic transplant for the first time in the last 20 years. This is a review of GVHD cases in pancreas transplant with particular emphasis on the clinical importance of donor-dominant human leukocyte antigen (HLA) one-way 0-mismatch.

【Data Source and Data Extraction】 We queried PubMed in search of articles describing GVHD in pancreas transplant. The reported cases of the past 20 years were reviewed. We summarized the data on baseline characteristics, treatment, and mortality of GVHD in pancreas transplant.

【Results】 Fourteen cases were reviewed; nine patients were deceased and five survived. Among 10 cases with reported HLA combinations, three (30%) were donor-dominant HLA one-way 0-mismatched cases, and all three cases were fatal regardless of type of treatment.

【Conclusion】 Accumulation of GVHD cases in pancreas transplant contributed to a better understanding of the postoperative morbidity and treatment. Still, the presence of donor-dominant HLA one-way 0-mismatch seems to be a risk factor of GVHD and poor treatment response. The application of pancreas transplant for those patients should be carefully determined.

Keywords: Graft-versus-host disease, pancreas transplantation, human leukocyte antigen matching, HLA 0-mismatch

1. はじめに

急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease : GVHD) は、移植片中のドナー由来免疫応答細胞がレ

シピエントの体内でアロ抗原特異的にレシピエントを異物として認識して増殖し、レシピエントの組織を攻撃する病態である¹⁾。レシピエントのあらゆる細胞が異物として認識され、攻撃のターゲットとなりうるため、発熱、皮疹、消化器症状、肝障害、骨髓無形成、汎血球減少などの多彩な症状が出現し、最終的に免疫不全による重症感染症や多臓器不全に陥り致命的とな

¹神戸大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵外科学分野, ²甲南病院外科
(2017・3・25 受領; 2017・11・1 受理)

る²⁾。

GVHD は、日本では 1950 年代から輸血に伴う手術後紅皮症として報告され、救命困難な合併症として恐れられていた³⁾。その後、これらは血液製剤中に含まれる免疫応答細胞が原因であることが明らかとなり、現在は血液製剤への放射線照射によってほぼその発症を見ることはない。移植後の GVHD については、造血幹細胞移植後の GVHD を中心にその病態や治療について研究が行われてきた。一方、固形臓器移植後の GVHD は造血幹細胞移植後に比べ頻度が低く、病態やリスク因子について未だ不明な点も多い⁴⁾。膵臓移植後における GVHD は 1986 年に初めて Deierhoi らによって初めて報告され⁵⁾、われわれも 2013 年に本邦で初めての膵臓移植後の GVHD を経験したが⁶⁾、いずれもきわめて予後不良であった。近年三つの施設から膵臓移植後に GVHD を発症した患者を救命しえたとの報告がなされ⁷⁻⁹⁾、現在その病態や治療法が再び注目を集めている。本稿では膵臓移植後 GVHD の報告例についてわれわれの経験を踏まえて考察し、特に HLA 一方向性 0 ミスマッチと言われる特殊なリスク因子との関係について報告する。

II. 頻 度

GVHD の発症頻度は造血幹細胞移植後で約 10% であるが、固形臓器移植の頻度は移植臓器によって差はあるもののきわめて低く、小腸や肝臓で 1-2%、膵臓、腎臓、心臓などではさらに低いとされる⁴⁾。Gulbahe らは膵臓移植後 GVHD の発症頻度は 0.6% 程度と報告している¹⁰⁾が、正確な頻度は依然不明である。1968 年以来世界中で 40,000 例以上の膵臓移植が行われているが、われわれが PubMed を用いて「graft-versus-host disease」「pancreas」「transplantation」のキーワードで検索しえた範囲では、膵臓移植後 GVHD は 13 報 18 例 (疑い例を含む) しか報告されていない⁵⁻¹⁷⁾。直近 20 年の報告例について一覧を表 1 に示す。

III. 固形臓器移植後 GVHD の病態とリスク因子

GVHD の病態については輸血後 GVHD を中心とした研究から以下の三つが重要であることが分かっている。

1. 移植片中のドナー由来免疫応答細胞数

臓器移植後の GVHD は、移植片に含まれるドナー

由来の免疫応答細胞による反応であり、移植片中のドナー免疫応答細胞の多寡はその発症のリスクであるとされる¹⁾。免疫細胞を多く含む小腸や肝臓で比較的頻度が高いことはこれを反映しているものと思われる。輸血においては血液製剤への放射線照射によってほぼ免疫細胞が除去され、GVHD が予防されるようになったが、臓器移植では未だ根本的な対策はない。

2. レシピエントの免疫抑制状態

レシピエントの免疫不全を引き起こす疾患が併存する症例や、すでに免疫抑制剤を服用している症例では、GVHD のリスクが高いとされる¹⁸⁾。そもそも輸血や固形臓器移植では、わずかに混入するドナー由来の免疫細胞はレシピエントの免疫細胞によって排除され、GVHD は発症する可能性は低いと考えられる。しかし、何らかの理由でレシピエントの免疫能が抑制されている状態では、ドナー由来免疫応答細胞を排除できない可能性がある。直近の 20 年の報告例 (14 例) 中、膵臓移植の前にすでに免疫抑制剤を内服している症例が 6 例 (43%) を占めており、レシピエントの免疫抑制状態が GVHD 発症に関与している可能性が示唆される。

3. HLA 適合度

一方、輸血後 GVHD において、受血者の免疫状態に関わらず GVHD を発症する機序として、1992 年に Ohto らは HLA 一方向的適合 (HLA 一方向性 0 ミスマッチ) の関与を指摘した¹⁹⁾。HLA は第 6 染色体短腕部 MHC 領域に存在し、自己非自己の認識に関与する白血球抗原で、通常は HLA のミスマッチが少ないほど移植後の拒絶が少ない。ところがドナーの HLA ハプロタイプがホモ接合体の場合、レシピエント側の免疫応答細胞からはドナー由来組織へのミスマッチが存在しないが、ドナー由来の免疫細胞からはレシピエント由来の組織を非自己として認識するミスマッチが生じる。表 2 に示すような HLA の組み合わせはいずれもレシピエントからドナーへのミスマッチのみが存在しないため HLA 一方向性 0 ミスマッチと呼ばれ、GVHD の成因の一つである。

IV. 臨床経過

固形臓器移植後の GVHD は造血幹細胞移植と異なり、移植片中のドナー由来免疫応答細胞が増殖し、症状や臓器障害を発症するまでに 2-6 週程度の一定の期

表 1 過去 20 年間の膵臓移植後急性移植片対宿主病（GVHD）の報告例

報告者 (年)	移植	患者	移植前	0-MM	症状 (術後日)					診断 生検	確定 診断	治療 開始	治療法	転機		
					免疫 抑制	発熱	消化管	皮膚	骨髄						肝	(術後日)
1 Kimbali (1997)	SPK	27M	-	-	9	-	18	9	18	以降	18	以降	+	NA	—	死亡 (MOF, 22)
2 Gulbahce (2003)	SPK	58NA	NA	-	NA	+	+	+	-	49 ^a	-	NA	NA	NA	死亡 (敗血症, 76 ^a)	
3	SPK	32NA	NA	-	NA	60 ^a	-	+	+	77 ^a	+	NA	グラフト摘出	死亡 (敗血症, NA)		
4 Weinstein (2006)	PAK	27F	+	-	25	25	53	45	32	63	+	70	PSL, IgG, CyA	死亡 (MOF, 73)		
5	SPK	38M	-	+	27	21	45	38	30	50	+	54	PSL, IgG, CyA, グラフト 摘出	死亡 (MOF, 55)		
6 Weng (2008)	PAK	54M	+	+	22	-	106	131	131	120	+	131	PSL	死亡 (MOF, 145)		
7 Osband (2010)	SPK	45M	-	NA	15 ^a	+	-	15 ^a	+	NA	+	NA	PSL, ATG, FK	死亡 (敗血症, 52)		
8 Sharma (2012)	PTA	14M	-	-	NA	135 ^a	135 ^a	120 ^a	120 ^a	135 ^a	+	135	以降	PSL, MSC	死亡 (敗血症, 165 ^a)	
9 Asari (2014)	SPK	37M	-	+	10	10	40	62	32	64	+	69	PSL	死亡 (敗血症, 156)		
10 Chang (2014)	PAK	32M	+	NA	37	-	37	+	45 ^a	47	-	47	PSL, FK, MMF	生存		
11	SPK	61M	+ ^b	NA	43	-	43	-	-	-	-	45	PSL, FK	生存		
12	PAK	49M	+	NA	470	470	-	-	470	474	-	477	PSL, SRL, ATG, DZM, RXM	生存		
13 Guy (2014)	PAK	38M	+	-	27 ^a	27 ^a	41	38	41	43 ^a	-	45 ^a	PSL, FK, BXM	生存		
14 Rossi (2014)	SPK	29F	-	-	16	12	27	27	27	31	+	31	以降	PSL, FK, MMF, 透析	生存	

^aおよその術後日数。

^b腎単独移植後 SPK のため移植前免疫抑制剤使用あり。

0-MM, HLA 型一方向性 0 ミスマッチ; SPK, 膵腎同時移植; PAK, 腎移植後膵臓移植; PTA, 膵臓単独移植; NA, 不明; PSL, prednisolone; ATG, 抗胸腺グロブリン; IgG, 免疫グロブリン; CyA, cyclosporin; FK, tacrolimus; MSC, 間葉系幹細胞移植; MMF, mycophenolate mofetil; SRL, sirolimus; DZM, daclizumab; RXM, rituximab; BXM, basiliximab; MOF, 多臓器不全。

表 2 膵臓移植報告例におけるヒト白血球抗原（HLA）とその組み合わせ

報告者 (年)	患者	A	B	Cw	DR	DQ
Weinstein (2006)	レシピエント	2, 30	13, 39	ND	7, 8	ND
	ドナー	2, 30	13, -	ND	7, -	ND
Weng (2008)	レシピエント	1, 24	8, 62	7, 9	4, 17	2, 8
	ドナー	1, 24	8, -	7	17, -	2
Asari (2014)	レシピエント	11, 24	35, 52	ND	4, 15	ND
	ドナー	24, -	52, -	ND	4, 15	ND

間を要する¹⁾。レシピエントのすべての細胞がドナー由来免疫細胞の標的となりうるが、特に症状が出やすいのは皮膚、肝、消化管、骨髄などで、皮疹や紅斑、肝機能異常や黄疸、下痢、骨髄抑制、発熱などいくつかの症状が複合して見られることが多い¹⁾。しかし、ドナー由来の免疫細胞による反応のため、ドナー由来である移植臓器だけは標的とならず、移植臓器の機能は全く障害されずむしろ良好である。

膀胱移植後 GVHD の過去 20 年間の報告例 (表 1) をみると、症状出現は移植後 2-4 週が多く、症状は、発熱の他、汎血球減少、肝機能異常が 14 例中 12 例 (86%)、皮疹が 11 例 (79%)、下痢など消化器症状が 10 例 (71%) にみられた。全例に複数の症状 (2-5 個) が見られ、発症すれば全身的に惹起される病態であることがうかがえる。消化器症状が他の症状に先行する症例が多く早期診断の手がかりとなる可能性がある。しかし、過去 20 年間の膀胱移植後 GVHD における救命例は 14 例中 5 例 (36%) にとどまり、その死因の多くは発症後 2 か月前後での敗血症や多臓器不全であった。

V. GVHD の診断

GVHD の診断には 1. 臨床診断、2. 病理学的診断、3. 分子生物学的診断の三つがある。造血細胞移植の GVHD の臨床診断基準は、皮膚、肝、消化管の少なくとも 1 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である²⁰⁾。固形臓器移植後 GVHD においても同様の症状を呈するが、発熱、消化器症状、皮疹などの臨床症状や肝機能異常は、移植後感染症や免疫抑制剤による副作用、血栓性微小血管病変 (TMA) でもしばしば見られものであり、そもそも GVHD がきわめてまれであることから、臨床所見のみで GVHD を診断することは難しい。診断によりその後の治療が大きく異なる可能性があるため、常に GVHD の可能性を念頭に置いて積極的に確定診断を得る必要がある。

対象臓器の生検による病理学的診断は多くの施設で可能であるが、好中球の浸潤などの所見は GVHD に特異性が高い所見とは言えず、臓器移植後 GVHD の確定診断には、分子生物学的診断による組織や末梢血中のドナー由来リンパ球の証明が必須である¹⁾。男性ドナーから女性レシピエントへの移植の場合には、生検組織や末梢血 DNA の Y 染色体に対する蛍光抗体を用いる蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH)

法が利用できる¹⁾。それ以外の場合は、レシピエント末梢血中のリンパ球からドナー由来の HLA 抗原を測定する方法や、皮膚などの生検材中のドナーリンパ球の繰り返し配列 (short tandem repeats) を PCR 法で増幅しフラグメント解析する方法がある¹⁾。これらの手法はすべての施設で行えるものではなく、専門施設への依頼を要することもある。また、臓器移植後 GVHD では造血細胞移植後に比べ、発症後初期の段階ではドナー由来免疫細胞が少なく時期や方法によって偽陰性になることがあり、疑いが残れば複数回あるいは複数の方法を繰り返し試みる必要がある¹⁾。

われわれが本邦で初めて経験した腎臓同時移植後の GVHD 症例⁶⁾においても、術後 10 日目頃から非感染性の皮疹、水様下痢を認め、術後 42 日目に回腸より生検を行ったが非特異的な所見のみで診断がつかなかった。その後、末梢血の術後 63 日目に再度施行した皮膚検体の FISH により同 69 日目にドナー由来リンパ球の証明がなされ GVHD と確定診断した。GVHD の可能性は当初から念頭に上がっていたもののその他の疾患からの鑑別に難渋し、確定診断までに実に 1 か月を要した。

VI. 治療と予後

固形臓器移植後の GVHD では確立された治療法はないが、造血細胞移植後の GVHD に対しては prednisolone 1-2 mg/kg 投与が推奨されている。ステロイドによる一次治療に良好な反応を呈する症例の治療予後は一般に良好である²¹⁾。ステロイド以外の薬剤では、TNF- α 阻害剤、mycophenolate mofetil、抗胸腺細胞グロブリン、tacrolimus など他剤との併用が検討されてきたが、未だ予後を改善するという報告はない²²⁻²⁴⁾。ステロイド抵抗性 GVHD に対する二次治療には本邦では抗胸腺細胞グロブリンと間葉系幹細胞製剤が保険承認を得ているが、標準二次治療は確立していない。固形臓器移植後の GVHD でも、造血細胞移植後に準じて prednisolone 1-2 mg/kg 投与が行われていることが多いが、救命例が少なく有効性は確立していない。

2013 年にわれわれの経験した GVHD 症例より過去 20 年間で、膀胱移植後の GVHD 報告例における救命の報告はなかったが、2014 年に相次いで 3 施設から 5 例の救命例が報告された (表 1)。膀胱移植後 GVHD 症例を救命群と非救命群に分けて比較検討した結果を表 3 に示す。年齢、性別などの背景に差はなかったが、術前の免疫抑制剤投与は救命群で 80%、非救命

表3 過去20年の膵臓移植後急性移植片対宿主病 (GVHD) の救命・非救命群の比較

	救命群 (n=5)	非救命群 (n=9)	p 値
年齢	38 (29・61)	37 (14・58)	0.46
性別 (男)	4 (80%)	6 (85%)	1.0
移植前の免疫抑制あり	4 (80%)	2 (29%)	0.24
HLA 一方向性0 ミスマッチあり	0	3 (38%)	1.0
発症 (術後日)	37 (12・470)	21 (9・120)	0.12
治療開始 (術後日)	45 (31・477)	70 (54・135)	0.11
何らかの症状発症から			
診断生検まで (日)	13 (4・19)	38 (9・98)	0.13
治療開始まで (日)	10 (2・19)	45 (15・109)	0.03
発熱以外の症状発現から			
診断生検まで (日)	13 (4・19)	17 (9・54)	0.26
治療開始まで (日)	10 (2・19)	33 (15・59)	0.04

連続変数は中央値 (範囲) で記載, 名義変数は n (%) で記載。
統計処理は, JMP 10.0 for Macintosh (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いた。連続変数は Mann-Whitney's U test で, 名義変数は両側検定の Fisher's exact test にて行い, $p < 0.05$ を有意とした。

群で29%と, 救命群で多い傾向にあった。発熱を含む何らかの症状が認められたのは, 救命群で術後37日 (中央値, 以下同様), 非救命群21日とやや救命群で遅い傾向にあったが, 治療開始時期はそれぞれ45日, 70日と, 救命群では発症後早期に治療が開始されおり ($p=0.03$), 救命につながった可能性がある。

救命例の治療法の詳細を見ると, ステロイド大量投与を中心として患者背景やGVHDの成因に合わせたさまざまな治療が試みられている。Changらは, 腎移植後膵移植患者のGVHDに対し, ステロイド大量投与に加え, 抗IL-2受容体抗体, 抗CD20抗体, mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤など, 複数の免疫抑制剤を組み合わせて投与した⁷⁾。一方Rossiらは, 膵腎同時移植患者のGVHDに対し, ステロイド大量投与に加えて, 抗胸腺細胞免疫グロブリンを中止し, また血中の残存する抗胸腺細胞免疫グロブリンを除去するために血漿交換を行った⁹⁾。前者はドナー由来の免疫応答を抑制する目的での免疫抑制剤の強化であり, 後者はレシピエントの免疫機能を回復しドナー由来の免疫細胞を拒絶させることを目的とした, 免疫抑制剤の調整である。しかし, GVHDの確定診断が得られた症例は救命例5例のうちRossiらの1例にとどまり, またChangらの報告には移植後1年に降に発症した非典型的な症例を含むなど⁷⁾, 慎重な解釈を要する。

VII. HLA型一方向性0 ミスマッチの役割

われわれは本邦初のGVHD症例の経験から, HLA型一方向性0 ミスマッチがGVHD発症のリスクである可能性, またGVHD発症後の治療抵抗性に関与している可能性について言及した⁶⁾。この症例では, GVHDに対するステロイド治療 (prednisolone 100 mg, 3日間) 開始後は, 皮疹, 肝機能異常など臨床症状の劇的な改善を認め, 救命の可能性があると考えた (図1)。しかしながら, その後のステロイドの漸減の過程において症状の再燃を来し, 肺炎, 敗血症, 多臓器不全で術後156日目に死亡した。本症例の様なHLA型一方向性0 ミスマッチを背景とする症例では, 大量の免疫抑制剤の使用により一旦は急激な免疫反応を抑えられるものの, ドナー由来の免疫応答細胞はレシピエント側からは免疫学的に認識不能であり, 拒絶には至らない。そのため, ステロイド減量によりドナー由来の免疫細胞の再活性化が起こり, 免疫機能の破綻に至ったと考えられる。今までに膵臓移植後GVHDを発症したHLA型一方向性0 ミスマッチ症例はいずれも治療に抵抗性であった^{6, 13, 14)}。

2017年2月現在, HLAの適合度がレシピエントの選択基準に含まれるのは, 造血幹細胞移植のほか, 膵臓および腎臓移植であり, 肝臓または肺移植では含まれていない。造血幹細胞移植ではGVHDハイリスク

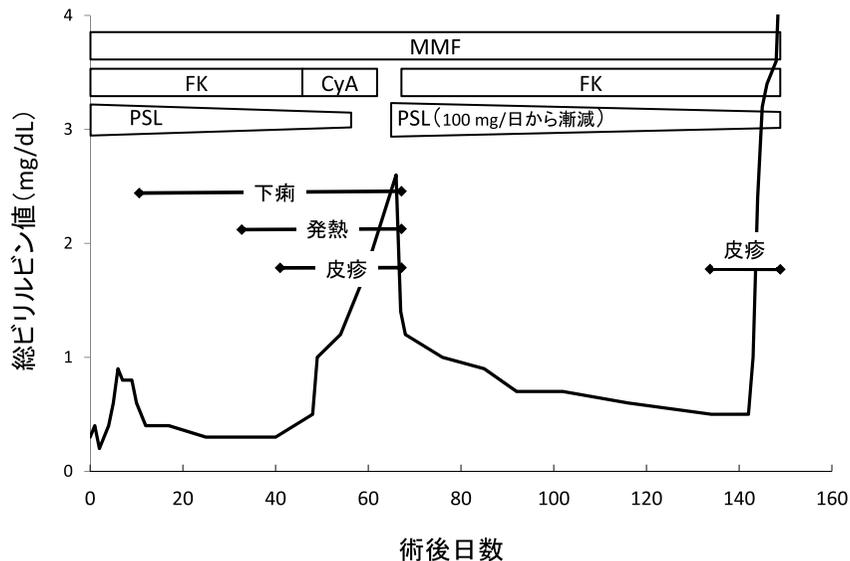


図1 当科で経験した膵臓移植後急性移植片対宿主病症例の臨床経過
MMF, mycophenolate mofetil; FK, tacrolimus; CyA, cyclosporin; PSL, prednisolone

症例に対する移植を回避する目的で、GVH 方向へのミスマッチ二つ以上は移植適応外とする規定がある。また、HLA の類似性が高い生体肝臓移植では、HLA 型一方向性 0 ミスマッチについての規定はないものの、独自にスクリーニングを行い HLA 型一方向性 0 ミスマッチ症例の場合には移植適応外とする施設もある²⁵⁾。HLA 型一方向性 0 ミスマッチ症例すべてに GVHD が発症するわけではないが、現時点では治療法は確立しておらず、一度発症した場合は救命が難しいことから、膵臓移植の分野においても HLA 型一方向性 0 ミスマッチ症例に対する具体的な議論や規定の整備が必要と考える。

VIII. まとめ

膵臓移植後 GVHD は近年になり救命症例が報告されているが、依然予後のきわめて重篤な移植後合併症である。移植後に斑丘疹状の皮疹、肝機能異常、また原因不明の血球減少、嘔気嘔吐、水様性下痢などを認める場合は、GVHD の可能性を念頭に置いた病理学的、分子病理学的な診断と、早期のステロイド大量投与を中心とした治療が重要である。

今回の検討からは、HLA 型一方向性 0 ミスマッチ症例は、必ずしも全例が GVHD を起こすわけではないとはいえ、一度発症すれば予後不良である可能性が示唆された。欧米に比べて HLA ホモ接合体の頻度が

高い日本では注意が必要で、レシピエントの選択基準に HLA の適合度が含まれる膵臓移植では、今後もこうした HLA 型一方向性 0 ミスマッチが起こりうると推定される。造血幹細胞移植などと同様に、移植の回避を含めた具体的な議論や規定が必要である。

文献

- 1) Zhang Y, Ruiz P. Solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 1220-1224.
- 2) 石川善英. 非血縁者間骨髄移植とサイトカイン, サイトカイン受容体遺伝子. 今日の移植 2003; 16: 315-322.
- 3) 霜田俊丸. 術後紅皮症について. 外科 1955; 17: 487-492.
- 4) 柴 浩明, 脇山茂樹, 北 嘉昭, 他. 術前 HLA タイピングにより, 致死性 GVHD 発症率の高いドナー優位 one way HLA matching となる生体肝移植を回避し得た 1 例. 移植 2012; 47: 229-232.
- 5) Deierhoi MH, Sollinger HW, Bozdech MJ, et al. Lethal graft-versus-host disease in a recipient of a pancreas-spleen transplant. Transplantation 1986; 41: 544-546.
- 6) Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Acute graft-

- versus-host disease following simultaneous pancreas-kidney transplantation: report of a case. *Surg Today* 2014. DOI: 10.1007/s00595-014-1069-z.
- 7) Chang Jw, Sageshima J, Ciancio G, *et al.* Successful treatment for graft-versus-host disease after pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2014; 28: 217-222.
 - 8) Guy S, Potluri A, Xiao G, *et al.* Successful treatment of acute severe graft-versus-host-disease in a pancreas-after-kidney transplant recipient: case report. *Transplant Proc* 2014; 46: 2446-2449.
 - 9) Rossi AP, Bone BA, Edwards AR, *et al.* Graft-versus-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2014; 14: 2651-2656.
 - 10) Gulbahce HE, Brown CA, Wick M, *et al.* Graft-versus-host disease after solid organ transplant. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 568-573.
 - 11) Corry RJ, Nghiem DD, Schulak JA, *et al.* Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 547-555.
 - 12) Kimball P, Ham J, Eisenberg M, *et al.* Lethal graft-versus-host disease after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 1997; 15: 1685-1688.
 - 13) Weinstein A, Dexter D, KuKuruga DL, *et al.* Acute graft-versus-host disease in pancreas transplantation: a comparison of two case presentations and a review of the literature. *Transplantation* 2006; 82: 127-131.
 - 14) Weng FL, Pancoska C, Patel AM. Fatal graft-versus-host disease presenting as fever of unknown origin in a pancreas-after-kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2008; 8: 881-883.
 - 15) Osband AJ, Laskow DA, Mann RA. Treatment of acute graft-vs-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2010; 42: 3894-3897.
 - 16) Sharma A, Armstrong AE, Posner MP, *et al.* Graft-versus-host disease after solid organ transplantation: a single center experience and review of literature. *Ann Transplant* 2012. 17: 133-139.
 - 17) Gonwa TA, Goeken NE, Schulak JA, *et al.* Failure of cyclosporine to prevent in vivo T cell priming in man. *Studies in allogeneic spleen transplantation. Transplantation* 1985; 40: 299-304.
 - 18) Smith DM, Agura E, Netto G, *et al.* Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation* 2003; 75: 118-304.
 - 19) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, Abe R. Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of directed donations from relatives. *Transfusion* 1992; 32: 691-693.
 - 20) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン—GVHD. 名古屋: 名古屋大学消費生活協同組合, 2008.
 - 21) Van Lint TM, Milone G, Leotta S, *et al.* Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 2006; 107: 4177-4181.
 - 22) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン—HLA 不適合血縁者間移植. 名古屋: 名古屋大学消費生活協同組合, 2009.
 - 23) Alousi AM, Bolanos-Meade J, Lee SJ. Graft-versus-host disease: state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: S102-108.
 - 24) 岡田憲樹, 眞田幸弘, 脇屋太一, 他. 小児生体肝移植後 tacrolimus 投与中にアナフィラキシーショックが誘発された1例. *移植* 2012; 47: 476-480.
 - 25) 江川裕人, 上本伸二. 生体肝移植のドナーの適応. *今日の移植* 2007; 20: 413-418.