多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植後の慢性消化管 GVHD に 対しベクロメタゾン腸溶性製剤を投与した症例

久保田康生¹, 小林正紀², 笠師久美子¹, 高畑むつみ³, 菅原 満¹, 橋野 聡³, 井関 健^{*1}

北海道大学病院薬剤部¹, 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室², 北海道大学第三内科³

Administration of Beclomethasone as Enteric-coated Capsules in Case of Chronic GVHD following Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma

Kosei Kubota¹, Masaki Kobayashi², Kumiko Kasashi¹, Mutsumi Takahata³,
Mitsuru Sugawara¹, Satoshi Hashino³ and Ken Iseki^{*1}

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital¹

Laboratory of Clinical Pharmaceutics & Therapeutics,

Division of Pharmasciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University²

Department of Gastroenterology and Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine³

[Received October 24, 2008]
[Accepted January 5, 2009]

Graft-versus-host disease (GVHD) is still one of the most severe complications after allogeneic stem cell transplantation and systemic steroids continue to be the standard first-line treatment. However, immunosuppressive therapy using systemic steroids produces adverse effects and their use for this purpose increases the risk of opportunistic infections, glucose intolerance, and bone demineralization. However, many of the adverse effects associated with systemic steroids can be avoided through the use of beclomethasone dipropionate (BDP), a topically active corticosteroid used in inhalation-type medicines, since it is highly metabolized in mucous membranes. In addition, BDP has a stronger anti-inflammatory action than dexamethasone and it has been reported that BDP is effective for Crohn's disease and inflammatory bowel diseases.

In this study, the authors administered BDP to a chronic GVHD patient with poor condition control. The drug was contained in gastro-resistant capsules and administered 4 times a day at a dose of 4 mg. This resulted in a temporary improvement in the inflammation in the enteric canal over a period of 75 days. There was also an improvement in the mucous membrane edema that had been observed in the intestines. In addition, none of the adverse effects usually caused by the administration of systemic steroids was observed.

Key words multiple myeloma, graft-versus-host disease, beclomethasone dipropionate, allogeneic stem cell transplantation

緒 言

多発性骨髄腫において同種造血幹細胞移植は根治を目指す治療法の一つである。しかし、同種造血幹細胞移植には最も深刻な合併症の一つとして移植片対宿主病(以下, GVHD と略す)があり, 移植患者の 30% から 80% が発症するとの報告がある^{1, 2)}。GVHD には, ドナー由来 T 細胞による免疫反応である急性 GVHD と, 移植幹細胞から分化成熟した T 細胞による免疫反応である慢性 GVHD があり, その診断は, 移植後の経過日数(100 日)や病理学的所見により分類される³⁾。それら GVHD の症状は主に皮膚, 肝臓, 消化管で発症し, その治療と

してプレドニゾロンなどのステロイドの全身投与が行われる。しかし, ステロイドの全身投与は移植前から投与されているシクロスポリンやタクロリムス(以下, FK 506 と略す)などの免疫抑制剤の影響もあり, 日和見感染症の危険性が增大するほか, 耐糖能異常, 骨粗鬆症などの副作用の出現が問題となる^{1, 3)}。

プロピオン酸ベクロメタゾン(以下, BDP と略す)は, 喘息などの吸入薬(キュパール®; 大日本住友製薬(株)など)として使用されている薬剤であり, 吸収部位である粘膜において, そのほとんどが代謝されるため, 全身的副作用が少ない活性型糖質コルチコイドである^{1, 4)}。その抗炎症作用はデキサメタゾンの約 600 倍と強力なことから, クローン病や炎症性腸疾患においてその有効性が報

* 札幌市北区北 14 条西 5 丁目; Kit 14 Nishi 5, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060 8648 Japan

告されている^{1,5)}。病理学的にこれら疾患と類似している急性消化管 GVHD においても、その有効性を示す報告がみられる^{1,6,7)}。

今回、著者らは、多発性骨髄腫にて非血縁者間同種造血幹細胞移植後、急性消化管 GVHD を発症し、ミコフェノール酸モフェチル(以下、MMF と略す)や、インフリキシマブによる免疫治療では病勢コントロールが不良であり、小腸潰瘍を併発した移植後 11 カ月目の慢性消化管 GVHD 患者に対し、BDP 腸溶性カプセル剤の投与を試みた症例について報告する。なお、この製剤の使用に関しては、当院倫理審査委員会の承認を得、患者に対し書面による十分なインフォームドコンセントを行った。

方 法

BDP 腸溶性カプセル(以下、BDP-E カプセルと略す)は、市販されている E カプセル[®](三生医薬(株))を用い、BDP(MP Biomedicals)を 1 mg 充填し調製した。E カプセル[®]については、フルオレスセインナトリウムを充填し、溶出試験(第 15 改正日本薬局方)を行い、腸溶性製剤として適合していることを確認した。試験条件、試験結果を図 1 に示す。

経過中のミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物であるミコフェノール酸(以下、MPA と略す)の推定 AUC(0-12 hr)については、Toda らの報告を参考とし、重回帰分析によって求めた予測式に基づいて算出した⁸⁾。

症例

患者

57 歳(X 年現在)女性 身長 158 cm 体重 50 kg

多発性骨髄腫(IgG 型 A)

病歴

同種造血幹細胞移植前

X 8 年、多発性骨髄腫を発症した。MP(メルファラン+ブレドニゾロン)療法を開始し、翌年からビスホスホネート製剤を併用し合計 55 コース施行したが、病勢のコントロールが不良だった。X 2 年、サリドマイド+デキサメタゾン療法を開始したが奏効しなかった。さらに、シクロホスファミド大量化学療法後、自己末梢血幹細胞移植(auto PBSCT)を目指したが、十分な CD 34 陽性細胞数を得ることができず施行できなかった。その後、サリドマイド併用による CP(シクロホスファミド+ブレドニゾロン)療法、サリドマイド併用による少量のシクロホスファミドの内服治療を順次施行したが、出血性膀胱炎などの副作用により継続できなかった。血縁者に HLA 一致者はおらず、病勢は悪化傾向であり、移植コーディネートまでの間、ボルテゾミブの投与を行った。中等度の皮疹はあったものの病勢を抑えながら非血縁者間同種造血幹細胞移植施行まで維持することができた。

同種造血幹細胞移植後

X 年 7 月、非血縁者間同種造血幹細胞移植(HLA 2 座

図 1. フルオレスセインを充填した E カプセル[®]における溶出性試験結果

試験方法：パドル法 コントロール群：ゼラチンカプセル(小林カプセル(株))

定量方法：蛍光測定(excitation 485 nm, emission 535 nm)

n.d.: 検出限界以下

不一致、性別不一致、血清一致、血型一致)を施行(DAY 0)した。GVHD 予防として移植前日から FK 506 の持続点滴を開始し、DAY 1.3.6 にメソトレキセートの投与を行った。移植後の経過と、FK 506 の血中濃度推移を図 2 に示す。FK 506 の血中濃度は 15~20 ng/mL を目標にコントロールした。およそ 2 週で好中球、3 週で血小板の生着を確認した。Day 30 頃より下痢症状(グレード 2)が出現し、内視鏡検査と病理検査により回盲部と結腸における急性消化管 GVHD(グレード 3)の発症を確認した。ブレドニゾロン 50 mg の投与を開始したが、その後の内視鏡検査において、改善がみられなかった。ステロイドパルス療法を検討したが、サイトメガロウイルス抗原血症陽性であったため、過度の免疫抑制を敬遠し、DAY 52 より MMF を追加した。多剤免疫抑制療法を施行した結果、内視鏡検査にて結腸における GVHD は改善を認めたが、回盲部における GVHD は再燃・遷延した。下痢症状は MMF を開始後も、グレード 2 から著変はなかった。DAY 76 にはインフリキシマブの投与を開始したが、回盲部の改善傾向が認められず、また、同時

図2．同種造血幹細胞移植後からBDP-Eカプセル内服開始前までの免疫抑制剤の投与とタクロリムスの血中濃度、およびミコフェノール酸(MPA)の推定AUC(0-12hr)の推移と経過
(PSL：プレドニゾロン，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，FK506：タクロリムス
■：CMV・重症感染症)

期にサイトメガロウイルス感染症，細菌性重度感染症を併発したため，継続治療を断念した．感染症に対してはホルカルネットを用い対応を行った．FK506の目標血中濃度は，免疫抑制過多と判断し，10 ng/mLを目標としコントロールした．DAY 120には，LDH，FDP，Dダイマーの上昇やハプトグロビンの低下がみられ，血栓性微小血管障害(以下，TMAと略す)と診断された．TMAに対しては，FFPとダナパロイドの投与を行い，DAY 150からワルファリンへ変更し，PT-INRを1.5～2にてコントロールした．その後，サバイレウス様の所見を認め，内視鏡検査にて回盲部口側20 cmの部位を最大とした腸壁肥厚，および狭窄を認めた．サイトメガロウイルス感染症や細菌性重度感染症のコントロールを行いながら，X+1年4月，腸管肥厚部の外科的除去のため開腹手術を試みたが，回盲部付近のみでなく回腸全長における広範囲の腸壁肥厚があり，処置せず閉腹した．腸管炎症を抑えるため，過度の免疫抑制によりサイトメガロウイルス感染症や細菌性重度感染症を頻回に合併しており，また，TMAの発症によりFK506の増量もできず，局所での抗炎症作用が期待できる薬剤としてBDPが検討された．X+1年6月，小腸潰瘍を併発した慢性消化管GVHDに対してBDP-Eカプセル内服を試みた．投与量については，CastillaやMiuraらの報告では，上部消化管に対しBDP水溶液を4 mg，下部消化管に対してBDP腸溶性製剤を4 mg投与している^{1,2)}．本症例では炎症部位は回腸末端部を主とした下部消化管と限定し，BDP-Eカプセルを，1日4 mg投与した．用法についても，これら報告を参考とし1日4回の内服とした．内服時間は，これら報告にあった6時間毎が適当と考えられ

たが，BDP-Eカプセル開始時期には嘔気，嘔吐の症状が強く，MMFの投与時間にあわせた変則的な4分服(8時，12時，16時，20時)を実施した．

経過と結果

BDP-Eカプセル内服前，途中経過における放射線科医師による腹部エコー読影所見を示す(表1)．本来ならば小腸鏡による評価が妥当と思われるが，回盲部狭窄が強く，内視鏡が狭窄部を通過できなかったため，腹部超音波エコーを用いた炎症像の把握により病状を評価した．DAY 150頃から，腸壁肥厚による腸管狭窄のためサバイレウス状態が継続しており，嘔気が見られていた．BDP-Eカプセル内服前の腹部超音波エコーでは，炎症による回盲部腸壁肥厚が5.0～6.3 mmであったが，内服開始30日後では，腸壁肥厚が3.5～6.1 mmとなり，局所的に炎症が軽減されていることが示唆された．47日目には，5.1～6.6 mmと肥厚度としては，内服開始時と大きな変化はなかった．しかし，BDP-Eカプセル内服前に悪化傾向であった肥厚範囲の拡大に対しては，回腸口側からの改善傾向が認められた．患者の自覚症状としては，BDP-Eカプセル内服開始29日後より嘔気が減弱し，摂食に対する意欲も回復傾向を示したため，重湯による経口摂取を開始した．下痢症状についてはグレード2から変化はみられなかった．その後，36日目には3分粥食へ，62日目には7分粥食へと食事形態を変えていった．BDP-Eカプセル内服開始後におけるFK506血中濃度，MPAの推定AUC，CRPを図3に示す．BDPによるFK506血中濃度，MPAのAUCへの影響は

表 1. 腹部超音波エコーによる回腸炎症部位に対する放射線科医師読影所見記録

検査日	読影所見
内服29日前	回腸全周性にびまん性肥厚を認める。肥厚範囲は1m程度。肥厚厚さは4.8～5.9mm。炎症の遷延による壁内の血流信号を認める。
内服6日前	回腸全周性にびまん性肥厚を認める。肥厚範囲は前回より口側に拡大している。肥厚厚さは5.0～6.3mm。炎症の遷延による豊富な壁内の血流信号を認める。
内服13日目	回腸全周性にびまん性肥厚を認める。肥厚範囲は前回よりも口側で改善を認める。肥厚厚さは3.8～6.7mmと、ごく軽度の改善を認める。炎症の遷延による豊富な壁内の血流信号を認める。
内服30日目	回腸全周性にびまん性肥厚を認める。肥厚範囲は著変なし。肥厚厚さは3.5～6.1mmと、ごく軽度の改善を認める。炎症の遷延による壁内の血流信号を認める。
内服47日目	回腸全周性にびまん性肥厚を認める。肥厚範囲はやや縮小している。肥厚厚さは5.1～6.6mmと著変なし。炎症の遷延による壁内の血流信号を認める。

図 3. BDP-E カプセル内服開始後におけるタクロリムス血中濃度とミコフェノール酸(MPA)の推定 AUC(0-12 hr), CRP と CMV-HRP 陽性細胞数(antigenemia)の推移と併用薬 (FK 506: タクロリムス MMF: ミコフェノール酸モフェチル MPA: ミコフェノール酸 PSL: プレドニゾロン)

みられなかった。併用薬剤については、サイトメガロウィルス抗原血症陽性を示した一時期にホスカルネット

の追加を行った以外、変更なく経過した。また、ホスカルネットの投与中、嘔気の増加はみられなかった。

考 察

同種造血幹細胞移植において、移植免疫反応は避けられない反応であり、移植片対白血病(GVL)効果というプラスの面がある半面、宿主を標的とするGVHDというマイナスな面もあわせ持つ。このGVHDを制御するために免疫抑制剤は欠かせない薬剤である。本症例は、残存する回盲部における慢性消化管GVHDに対してFK506、プレドニゾロン、MMFの3剤を用いて改善を試みたが、繰り返す重症感染症やTMAの併発もあり、さらなる免疫抑制を行えない病勢を呈したものである。BDPは、全身的副作用の少ない強力な局所抗炎症作用をもつ薬剤である。急性消化管GVHDに対するBDP治療は、Castillaらの報告では改善率(CR+PR)76.9%であり、ステロイドに起因する感染症の増加や、副腎機能への影響などはみられず、安全性が高いとされている¹⁾。また、McDonaldらは、全身ステロイド治療単独とBDP併用治療のランダム化試験の結果、BDP併用群において有意なGVHDの改善率(41% vs 71%)が認められた一方、副作用においては有意な差はなかったことを報告している⁶⁾。これら報告のBDPの内服方法は、症例中に記載したとおりであるが、本症例においては変則的な4分服を実施した。内服回数、あるいは一回の内服錠数が多くなることは、嘔気、嘔吐の強い患者に対して強いストレスとなるが、変則的な1日4回への内服時間の調節により患者の内服へのアドヒアランスを低下させることなく、結果として内服を継続できた。効果については、回盲部における腸管肥厚度の改善は、明確にみることはできなかった。しかし、放射線科医師の腹部エコー読影所見として、BDP-Eカプセル内服開始前まで回腸全長へ進展していた肥厚範囲については改善が確認されており、BDP内服による粘膜炎症に対する治療効果が示唆された。

患者の自覚症状の変化としては、経過とともに大きく改善傾向を示した。サブイレウスが確認されて以降、嘔気のため薬の内服以外は食事摂取できず高カロリー輸液による栄養管理を行っていたが、内服29日目には嘔気嘔吐は改善傾向を示し、重湯ではあるが食事を開始することができ、高カロリー輸液を減量できた。この改善は、回腸上部の腸管浮腫改善が寄与した可能性、あるいはBDPが全身的作用を示した可能性が考えられる。BDPによる全身作用であれば免疫抑制が強くなる可能性もあるが、BDP-Eカプセル内服期間中、重症感染症などの発症もみられていない(図3)ことから、腸管の改善が影響したものと考えている。本人の嘔気の改善により治療アドヒアランスを向上することができたことは、治療法が乏しく、治療意欲が低下していた時期に、新しい治療法の可能性が見出された意義深いものと思われる。

下痢症状については、途中から食事摂取も開始してい

るがBDP内服開始以降70日目においても、グレード2と大きな変化を認めていない。下痢が副作用として特徴的なMPAのAUCは、内服開始前のAUCと比較し著変はみられず、腸管改善傾向による吸収への影響もみられていない。この下痢症状は、GVHDによる影響と思われるが、絶食による腸管未使用期間が長期化した影響もあると思われる。今後、早期の腸管粘膜賦活を目的とした補助食品の導入などの検討が必要と思われる。

急性消化管GVHDに対するBDPによる治療に関して、前記の報告^{1,6)}を含め、内服50日で評価している報告が多い。しかし、本症例は75日の内服においても、改善はわずかである。慢性消化管GVHDに対しては、急性GVHDに比べ、長期にわたる内服の必要性が考えられる。あるいは内服量が4mgと少量であったことから増量の必要性も考えられる。

BDP-Eカプセルの長期内服については、Renukaらが、8mgの内服にて、平均14カ月の評価を報告しており、副腎機能の低下もなく安全に効果的に内服を継続できたと結論づけている⁷⁾。また、この報告では、50%の患者がステロイドを減量でき、そのうち半数は離脱できたことも報告している。本症例患者は、現在もBDP-Eカプセルを内服継続しており、有意な副作用なくアドヒアランスを維持できている。今後の経過次第ではステロイドの減量も視野にいれ継続評価していく予定である。

多発性骨髄腫などの造血器腫瘍疾患において、移植治療は欠かせない治療法の一つである。消化管GVHDが慢性化、遷延し、多剤免疫抑制においてもコントロールが難しい場合、治療率を高める治療法の一つとしてBDP-Eカプセルの有用性が示唆された。

謝辞 ベクロメタゾン腸溶性カプセルの作成に関し、御指導戴きました虎の門病院薬剤部長 林昌洋先生、病棟薬剤科長 伊藤忠明先生に深謝致します。

引用文献

- 1) C. Castilla, J.A. Perez-Simon, F.M. Sanchez-Guijo, M. Diez-Campelo, E. Ocio, E. Perez-Persona, O. Lopez-Villar, L. Vazquez, D. Caballero, J.F. San Miguel, Oral Beclomethasone Dipropionate for the Treatment of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease(GVHD), *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 936-941 (2006).
- 2) D.M. Hockenbery, S. Cruickshank, T.C. Rodell, T. Gooley, F. Schuening, S. Rowley, D. David, M. Brunvand, B. Berryman, S. Abhyankar, M. Bouvier, G.B. McDonald, A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease, *Blood*, **109**, 4557-4563 (2007).
- 3) 造血細胞移植ガイドライン GVHD, 日本造血細胞移植学会, 2008.7.31.
- 4) Y. Miura, H. Narimatsu, M. Kami, E. Kusumi, T. Matsu-

- mura, K. Yuji, A. Wake, S. Miyakoshi, S. Taniguchi, Oral beclomethasone dipropionate as an initial treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease after reduced-intensity cord blood transplantation, *Bone Marrow Transplantation*, **38**, 577-579 (2006).
- 5) P. Rutgeerts, R. Lofberg, H. Malchow, C. Lamers, G. Olaison, D. Jewell, A. Danielsson, H. Goebell, Ole Ostergaard Thomsen, Hertwig Lorenz-Meyer, Humphrey Hodgson, Tore Persson, Cecilia Seidegard, A Comparison of Budesonide with Prednisolone for Acute Crohn's Disease, *N. Engl. J. Med.*, **331**(13), 842-845 (1994).
- 6) G.B. McDonald, M. Bouvier, D.M. Hockenbery, J.M. Stern, T. Gooley, A. Farrand, C. Murakami, D.S. Levine, Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: A randomized, controlled trial, *Gastroenterology*, **115**(1), 28-35 (1998).
- 7) R.V. Iyer, T. Hahn, H.N. Roy, M. Battiwalla, M. Cooper, B. Anderson, P. Paplham, K. Brown, B. Bambach, B.H. Segal, P.L. McCarthy, Long-Term Use of Oral Beclomethasone Dipropionate for Treatment of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 587-592 (2005).
- 8) T. Toda, H. Watanabe, N. Kurosawa, E. Owada, K. Achiwa, Y. Yuhki, K. Tadano, Y. Takahashi, H. Harada, Limited Sampling strategy for Estimating Area under the Concentration Curve for Mycophenolic Acid in Renal Transplant Recipients with Co-administration of Tacrolimus, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**(1), 1-7 (2004).