消化管GVHD (graft-versus-host disease) に対する 経口ベクロメタゾン製剤の有用性の検討

久保田康生¹, 鳴海克哉¹, 笠師久美子¹, 山田武宏¹,
岡田耕平², 重松明男², 豊嶋崇徳², 井関 健^{1,3*}

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

Evaluation of Oral Beclomethasone Treatment for Gastrointestinal GVHD

Kosei Kubota¹, Katsuya Narumi¹, Kumiko Kasashi¹, Takehiro Yamada¹, Kohei Okada², Akio Shigematsu²,
Takanori Teshima² and Ken Iseki^{1,3*}

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital¹, Department of Hematology, Hokkaido University²
Laboratory of Clinical Pharmaceutical & Therapeutics, Division of Pharmasciences,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University³

〔 Received October 11, 2013 〕
〔 Accepted March 24, 2014 〕

Graft-versus-host diseases (GVHD) are the main complications after stem cell transplantations. The use of systemic steroids remains the standard for first-line treatment of such complications despite the severe adverse side effects such as the risk of opportunistic infections, glucose intolerance, and bone demineralization. Many of the adverse side effects associated with systemic steroids can be avoided through the use of beclomethasone dipropionate (BDP) as BDP is promptly metabolized in the liver after absorption from the intestines. The BDP is an activated form of steroid that exerts a strong anti-inflammatory action and may be expected to have an effect on gastrointestinal GVHD (GI-GVHD).

This retrospective study verified such an effect for 29 cases diagnosed with alimentary GI-GVHD from June 2008 to July 2013 in order to clarify an effective case. The BDP was administered to 21 patients with acute GVHD and 8 patients with chronic GVHD. The GI-GVHD improved in 20 patients and the condition worsened with 9 patients. The BDP was also effective with acute and chronic GI-GVHD. With lighter conditions of the disease at the time of the BDP internal administration, it was more effective. In 15 cases where systemic steroids were administered there were no new infections. It may be concluded that BDP is an effective medication for GI-GVHD when administered at an early stage.

Key words — gastrointestinal GVHD, beclomethasone dipropionate, acute GVHD, chronic GVHD, systemic steroids

緒 言

血液悪性腫瘍において移植治療は根治を目指す治療選択肢の1つである。移植治療は、同種造血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植に大別され、移植源により骨髄、末梢血、臍帯血に分類される。各々の移植には、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) の合致度が重要であり、適合の程度は移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) の重症度に影響する。¹⁻³⁾ GVHD は病理組織学的あるいは臨床徴候により急性 GVHD および慢性

GVHD に分類され、その症状は、急性 GVHD は主に皮膚、肝臓、消化管に発症しやすく、慢性 GVHD の症状は多臓器に及ぶ。⁴⁾ GVHD の治療としては、プレドニゾロンなど副腎皮質ステロイド (ステロイド) の全身投与が標準治療と位置付けられているが、ステロイドの全身投与は、カルシニューリン阻害剤等の免疫抑制剤の影響もあり、日和見感染症の危険性が増大するほか、耐糖能異常、骨粗鬆症などの副作用の出現が問題となる。^{2,4)} プロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate: BDP) は、腸粘膜から吸収されたの

* 〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目

ち速やかに肝代謝をうけるため、全身的副作用が少ない活性型糖質コルチコイドである。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、全身副作用が軽減でき、かつ腸粘膜においてその効果・有用性が期待されるステロイドである。^{2,5)} 北海道大学病院薬剤部では 2008 年から、消化管 GVHD に対して BDP を原料とした散剤、腸溶性カプセル剤を院内製剤として調製しており、一症例目の有効症例について報告⁶⁾している。本研究では、2008 年 6 月～2013 年 7 月の BDP 使用症例について後方視的にデータを集積し、どのような患者群に使用することがより効果的であったかを明らかにすることを目的とし、一定の知見を得たので報告する。なお、本研究に関して、BDP 製剤の使用に関しては北海道大学病院薬事審査委員会、調査に関しては北海道大学病院自主臨床審査委員会の承認を得ている。

方 法

1. 対象と調査方法

北海道大学病院において同種造血幹細胞移植を施行され、2008 年～2013 年の間に、上部および下部消化管内視鏡検査等により消化管 GVHD と診断された患者、および嘔気、食欲不振、下痢などの消化器症状を呈し消化管 GVHD の疑いがあると診断された患者のうち、BDP が投与された 29 症例を対象とした。GVHD の診断は、主治医により、造血細胞移植ガイドライン GVHD (2008 年 7 月)⁴⁾ の診断基準に従い分類され、重症度は臓器障害消化管の stage に従って診断された。また消化管障害の stage 診断は、BDP 内服開始時と内服終了時に評価し、改善の認められた症例を改善、認められなかった症例を悪化とした。サイトメガロウイルス抗原血症 (CMV-アンチゲネミア) は、BDP 製剤内服期間中に、白血球 50,000 個に対し陽性細胞 5 個以上を呈した場合を陽性とした。本調査では、電子カルテよりこれら情報を収集した。

2. 院内製剤調製方法・内服方法

BDP 散剤は、乳糖にて賦形し、倍散を調製した。BDP 腸溶性カプセルは、市販品 E-カプセル[®] (三生

医薬株, 富士宮) を用い、BDP (MP Biomedicals) を成分として 1 mg または 2 mg を充填し調製した。腸溶性製剤としての適合性については、著者らの報告⁶⁾と同様に、第 15 改正日本薬局方の溶出試験を行い、適合していることを確認した。

内服方法は、上部消化管 GVHD に対しては散剤を 4 mg 分 4 で、下部消化管 GVHD に対しては腸溶性カプセル製剤を 4 カプセル (4 mg または 8 mg) 分 4 とし、^{2,3)} 症例毎に GVHD の症状にあわせ単独、または上記 2 剤の併用とした。

3. 統計解析

BDP 製剤内服開始前後における改善群と悪化群において、各要因に対しコクラン・アミテージ検定を行った。また、内服開始前の stage との関係については、stage 1 と stage 2 以降に分けフィッシャーの正確確率検定を行った。CMV アンチゲネミアの検出結果と全身性ステロイドの併用有無については、フィッシャーの正確確率検定を行った。各検定はエクセル統計 2012 ver. 1.11 ((株)社会情報サービス, 東京) を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

BDP 製剤内服患者の詳細を表 1 に示す。GVHD 発症により BDP 製剤を内服した患者は 29 例で、年齢中央値は 50 歳、男女比は男性 14 例、女性 15 例だった。がん種は急性骨髄性白血病 (AML) が 7 例と多かった。移植形態は非血縁者間骨髄移植 (unrelated bone marrow transplantation: uBMT) が最も多く、移植レジメンは骨髄非破壊的レジメンであるフルダラビン、ブスルファンと全身放射線照射の組み合わせが多い結果であった。急性 GVHD と診断された症例は 21 例であり、慢性 GVHD と診断された症例は 8 例であった。消化管 GVHD の改善率は、急性 GVHD では 71.4%、慢性 GVHD では 62.5% であり、全体として 69.0% であった。GVHD は消化管単独が 14 例、その他 15 例は主として皮膚の合併が多く、慢性 GVHD においては口腔内症状も見られた。全身性ステロイドは 15 例で使用され、急性 GVHD 9

表 1 29 症例の詳細

症例 No	年齢 (性別)	病名	移植 形態	アレル型 HLA 合致度	GVHD 予防	GVHD	消化管 stage	他臓器	BDP 投与形態	BDP 開 始日 (移植後 日数)	内服 期間 (日)	BDP (中止理由)	全身性 ステロ イド併用	CMV 抗原 血症	感染症
1	53 (F)	FL	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s1	皮膚	散	Day 54	35	改善	なし	+	-
2	50 (F)	DLBCL	uBMT	8/8	FK + sMTX	cGVHD	s1	皮膚・肝・口腔	腸溶性 Cap	Day 78	33	改善	なし	+	-
3	28 (M)	MDS	uBMT	8/8	CyA + sMTX	cGVHD	s1	皮膚・肺	腸溶性 Cap	Day 411	86	死亡 (GVHD 悪化、 感染症)	あり	+	アスペルギルス 腹膜炎、赤痢ア メーバ
4	40 (M)	DLBCL	uBMT	7/8	FK + sMTX	cGVHD	s3	皮膚・口腔	腸溶性 Cap	Day 158	26	再発	あり	+	-
5	40 (F)	NK 細胞性白血病	CBT	3/8	FK	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 71	57	改善	なし	-	-
6	50 (M)	MDS	uBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 30	154	死亡 (GVHD 悪化)	あり	+	-
7	56 (F)	AML	uBMT	8/8	FK + sMTX	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 32	15	改善	なし	-	-
8	61 (F)	MDS	rBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	皮膚	散・腸溶性 Cap	Day 70	22	改善	なし	+	-
9	52 (F)	菌状息肉症	uBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	-	散	Day 38	19	改善	なし	-	-
10	25 (F)	AML	rPBST	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	-	散	Day 67	21	改善	なし	-	-
11	58 (M)	MM	rBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s4	皮膚・肝	腸溶性 Cap	Day 98	39	死亡 (GVHD 悪化、 TMA)	あり	-	-
12	41 (F)	菌状息肉症	uBMT	7/8	FK + MMF	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 64	91	死亡 (再発)	あり	+	-
13	49 (M)	MDS	uBMT	7/8	FK + sMTX	cGVHD	s1	皮膚・肝・口腔	散	Day 331	85	改善	あり	+	アスペルギルス 抗原陽性、RS
14	30 (M)	ALL	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s3	皮膚	散・腸溶性 Cap ^{a)}	Day 83	110	死亡 (GVHD 悪化、 TMA)	なし	-	BK, HHV6
15	50 (M)	AML	uBMT	7/8	FK + sMTX	cGVHD	s1	皮膚・肝	腸溶性 Cap	Day 203	197	改善	なし	-	アデノウイルス
16	62 (F)	FL	uBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	皮膚	散	Day 29	46	改善	あり	-	HHV6
17	19 (M)	ALL	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s2	皮膚	腸溶性 Cap	Day 97	60	死亡 (出血性膀胱炎、 TMA)	あり	+	アスペルギルス 抗原陽性、EB
18	60 (M)	AML	uBMT	8/8	CyA + sMTX	cGVHD	s2	皮膚・肝・口腔	腸溶性 Cap	Day 189	139	死亡	あり	-	-
19	51 (F)	MM	uBMT	6/8	FK + sMTX	cGVHD	s3	-	散・腸溶性 Cap ^{a)}	Day 333	100	改善	あり	+	アスペルギルス 抗原陽性
20	19 (M)	AML	CBT	6/8	CyA	aGVHD	s1	皮膚	散・腸溶性 Cap	Day 34	29	改善	なし	-	-
21	58 (F)	AML	uBMT	8/8	FK + sMTX	aGVHD	s2	-	散・腸溶性 Cap	Day 121	126	改善	あり	+	-
22	49 (M)	DLBCL	CBT	6/8	FK + MMF	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 32	51	改善	なし	+	-
23	36 (M)	MDS	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s1	-	腸溶性 Cap	Day 82	16	改善	あり	+	-
24	52 (F)	AML	uPBST	8/8	CyA + sMTX	cGVHD	s1	皮膚・肝・口腔 ・肺	腸溶性 Cap	Day 123	41	改善	あり	-	-
25	28 (F)	ALL	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s1	-	散・腸溶性 Cap	Day 41	61	改善	あり	-	-
26	50 (F)	ATLL	CBT	7/8	CyA + MMF	aGVHD	s2	-	腸溶性 Cap	Day 88	92	改善	なし	+	-
27	53 (M)	PTCL-NOS	uBMT	8/8	CyA + sMTX	aGVHD	s1	-	散	Day 120	20	改善	なし	+	-
28	43 (M)	ALL	rBMT	8/8	FK + sMTX	aGVHD	s4	-	腸溶性 Cap	Day 48	127	死亡 (GVHD 悪化、 TMA)	あり	+	-
29	36 (F)	FL	uBMT	7/8	FK + sMTX	aGVHD	s1	皮膚	腸溶性 Cap	Day 92	28	改善	なし	+	-

a) 2 mg Cap を使用した症例。FK: タクロリムス、CyA: シクロスポリン、MTX: メソトレキネート、aGVHD: 急性 GVHD、cGVHD: 慢性 GVHD、TMA: 移植関連微小血管障害、RS: RS ウィルス、BK: BK ウィルス、HHV6: ヒトヘルペスウイルス 6 型、AML: 急性骨髄性白血病、ALL: 急性リンパ性白血病、ATLL: 成人 T 細胞白血病リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、MDS: 骨髄異形成症候群、MM: 多発性骨髄腫、PTCL-NOS: 末梢性 T 細胞リンパ腫、CBT: 臍帯血移植、rBMT: 血縁者間末梢血幹細胞移植、rPBST: 非血縁者間末梢血幹細胞移植、uBMT: 非血縁者間末梢血幹細胞移植。

例、慢性 GVHD 6 例であり、GVHD の重症度が
高い程使用率が高かった。移植形態別の BDP 製
剤の内服効果を表 2 に示す。BDP 剤の効果は、
GVHD の急性、慢性を問わず、移植形態別、お
よび血縁、非血縁を指標に改善群と悪化群におけ

る BDP 剤内服開始日 (移植後日数)、並びに内
服期間の差は認められなかった。BDP 内服開始
時の消化管障害の stage 分類と BDP 剤の効果を
表 3 に示す。急性 GVHD では内服開始時 stage 2
以上と比較し、stage 1 の症例において、BDP 製

表2 移植形態別のBDP内服前後における消化管GVHD stageの変化

		BDP内服前後の stage 変化		改善群		悪化群	
		改善	悪化	BDP内服開始日 ^{a)} (範囲)	BDP内服期間 (範囲)	BDP内服開始日 ^{a)} (範囲)	BDP内服期間 (範囲)
aGVHD	CBT	4	0	53 (32-88)	54 (29-92)	0	0
	uBMT	9 (4)	4 (3)	54 (29-121)	28 (15-126)	74 (30-97)	101 (60-154)
	rBMT	1	2 (2)	70	22	73 (48-98)	83 (39-127)
	rPBSCT	1	0	67	21	0	0
cGVHD	uBMT	4 (2)	3 (3)	203 (78-333)	93 (33-197)	300 (189-411)	86 (86-139)
	uPBSCT	1 (1)	0	123	41	0	0

改善群, 悪化群の () 内は, 全身性ステロイド併用例数. a) 移植後日数 (中央値). BDP: beclomethasone dipropionate, aGVHD: acute GVHD, cGVHD: chronic GVHD, CBT: cord blood stem cell transplantation, uBMT: unrelated bone marrow transplantation, rBMT: related bone marrow transplantation, rPBSCT: related peripheral blood stem cell transplantation, uPBSCT: unrelated peripheral blood stem cell transplantation.

表3 BDP内服開始前のGVHD stageと内服後の経過

		BDP内服時の stage	BDP内服前後の stage 変化	P 値 ^{a)} (Fisher's exact test)
			改善	悪化
aGVHD	stage 1	13 (3)	2 (2)	0.0307 *
	stage 2	2 (1)	1 (1)	
	stage 3	0	1	
	stage 4	0	2 (2)	
cGVHD	stage 1	4 (2)	1 (1)	0.4643
	stage 2	0	1 (1)	
	stage 3	1 (1)	1 (1)	
	stage 4	0	0	

() 内は, 全身性ステロイド併用例数. a) stage 1 と stage 2 以上の2群における検定. * $P < 0.05$. BDP: beclomethasone dipropionate, aGVHD: acute GVHD, cGVHD: chronic GVHD.

表4 GVHDにおけるHLAの合致度とBDPの効果

		HLA 合致度	BDP内服前後の stage 変化	P 値 (Cochran-Armitage trend test)
			改善	悪化
aGVHD	8/8	7	3	0.6010
	7/8	5	3	
	6/8	2	0	
	3/8	1	0	
cGVHD	8/8	2	2	0.3827
	7/8	2	1	
	6/8	1	0	

BDP: beclomethasone dipropionate, HLA: human leukocyte antigen, aGVHD: acute GVHD, cGVHD: chronic GVHD.

剤の効果が有意に高いことが示された. 慢性GVHDでは, stage分類と効果の間に有意な差は認められなかった. 遺伝子型HLAの合致度とBDPの効果を表4に示すが, HLA合致度と, BDPの効果に差は認められなかった. 全身性ステロイド併用患者と未使用患者におけるCMV-アンチゲネミアの陽性頻度を表5に示す. 全身性ステロイドの使用状況とCMVアンチゲネミア陽性率に差は認められなかった.

考 察

GVHDは, 移植関連合併症の1つであり, その頻度はHLA一致同胞間移植で30~35%であり, HLA一致非同胞間移植では50~60%であり, HLA不一致の場合はさらに高頻度で発症すると報告されている.⁷⁾ GVHDのコントロールは, 移植治療を成功させる1つの鍵である. GVHDの治療としては, カルシニューリン阻害薬の血中濃度

表5 BDP内服症例における全身性ステロイド併用の有無によるCMVアンチゲネミア検出結果

		CMV アンチゲネミア		陽性率	P 値 (Fisher's exact test)
		陽性 (5/50000WBC 以上)	陰性		
全身性 ステロイド	併用あり	10	5	66.7%	0.4621
	併用なし	7	7	50.0%	

BDP: beclomethasone dipropionate, CMV: cytomegalovirus, WBC: white blood cell.

を適正に保ちつつ、プレドニゾロンなどの全身性ステロイドを使用し、免疫抑制を行うことが必要であるが、感染症や再発の危険性を増加させることが問題となる。²⁻⁴⁾ BDP は、強力な抗炎症作用と、腸管吸収後速やかに肝代謝を受ける動態から、全身性ステロイドの有害事象である易感染性、耐糖能異常等の全身副作用を低減できる製剤として、近年、症例報告⁸⁾や学会報告が散見されている。本研究において、BDP 製剤の有効性評価基準として、造血細胞移植ガイドライン⁴⁾に準じた臓器障害消化管の stage 分類を基に評価を行った。急性 GVHD、慢性 GVHD を合わせた改善率は 69.0%であった。Iyer らは、全身性ステロイド併用による BDP 製剤内服の有効率は 60%と報告⁷⁾しており、本研究においても同様の結果であると考ええる。また、全 29 症例中 14 例は消化管 GVHD の治療に際して、全身性ステロイドを導入せずに改善できた。従来、軽症例においても全身性ステロイドを使用していた症例において、BDP 単剤にて改善できることは、感染症などの弊害を避けることができるものと考えられる。Baehr らは、全身ステロイド単剤群と BDP 製剤併用群の比較において、有効性はそれぞれ 41%、71%であったと報告⁹⁾している。しかし、本研究においては悪化群に全身性ステロイド併用例が多い。これは、BDP 単剤では GVHD の制御が困難であったためと考えられた。その原因として、治療途中で発症した移植後微小血管病変等の合併症が関与しているものとする。急性 GVHD において、stage 毎の改善率は stage 1 で最も高い 87.5%であり、stage が高くなる程、改善率は有意に低下していた。慢性 GVHD においては、有意な差は認められなかった。消化管 GVHD の発症時期は急性 GVHD では移植後 67 日 (中央値)、慢性 GVHD では移植後 196 日 (中央値)であった。この結果は、造血細胞移植

ガイドライン⁴⁾における GVHD 分類の定義に合致する。BDP 製剤の内服期間は、急性 GVHD 改善群で 29 日間 (中央値)であり、Castilla らの報告 (28 日間:中央値)²⁾とほぼ同期間であった。さらに、この報告では内服開始 6 日目に改善効果を認められた²⁾とされており、本研究が後方視的調査であるため十分にデータ化することが困難であったが、内服数日で下痢の減少や、腹痛の軽減などの効果を確認できる症例も認められた。慢性 GVHD 改善群における BDP 製剤内服期間は、85 日 (中央値)と急性 GVHD よりも長期の内服となった。Villanueva らは BDP 製剤を 16 週間内服するプロトコルにより評価し、開始 4 週 (中央値)で改善効果が認められたと報告¹⁰⁾しており、急性 GVHD より長期の内服期間になることに対しても同様の結果となった。悪化群は、死亡による内服中止例が多く、内服期間の評価はできなかった。本研究において、感染症を原因とする死亡例は認められなかった。CMV-アンチゲネミアは、日和見感染症の 1 つである CMV 感染症の診断に用いられ、特異度が高く、発症に先行して陽性化するため、CMV 感染・再活性化のモニタリングに用いられている。^{11,12)} 全身性ステロイドと BDP 製剤の併用群と BDP 製剤単独群では、CMV-アンチゲネミアの陽性率に差は認められなかった。これは、全身性ステロイドに BDP 製剤を上乗せしても感染症の増加に寄与しないことを示していると考えられる。死亡症例の中には、再発リスクの高い症例で再発した場合に、ドナーリンパ球輸注による移植片対白血球病効果を期待した結果、GVHD が誘発された症例もある。このような治療による GVHD は消化管障害が重症化しやすく、重症化した症例には BDP 製剤の有効性が乏しい。また、伊藤らの報告¹³⁾によれば GVHD が重症な場合には消化管粘膜が強く損傷されていることから、

BDP が吸収され、全身的副作用を否定できないとされている。重症化が想定される場合は、早期の BDP 製剤導入を提案し、重症例への使用の際は、全身性ステロイドとの併用による易感染の危険性増大を含め十分な観察が必要と考える。

本研究により、BDP 製剤は、stage が低い段階から可能な限り早期に導入することにより症状改善が期待でき、消化管 GVHD を局所で制御できる有用な薬物であると考えられた。

引用文献

- 1) 兵 理絵, 田口 淳, 上條亜紀, 田中正嗣, 橋本千寿子, 金森平和, 本村茂樹, 丸田壱郎, 石ヶ坪良明, HLA一座不一致血縁間移植, *Jpn J Cancer Chemother*, 2009, **36**, 1845-1849.
- 2) Castilla C, Perez-Simon JA, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, Ocio E, Perez-Persona E, Lopez-Villar O, Vazquez L, Caballero D, San Miguel JF, Oral beclomethasone dipropionate for the Treatment of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease (GVHD), *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 936-941.
- 3) David MH, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, David D, Brunvand M, Berryman B, Abhyankar S, Bouvier M, McDonald GB, A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease, *Blood*, 2007, **109**, 4557-4563.
- 4) “造血細胞移植ガイドラインGVHD”, 2008年7月版, 日本造血細胞移植学会発行, 2008, pp4-23.
- 5) Miura Y, Narimatsu H, Kami M, Kusumi E, Matsumura T, Yuji K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S, Oral beclomethasone dipropionate as an initial treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease after reduced-intensity cord blood transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 2006, **38**, 577-579.
- 6) 久保田康生, 小林正紀, 笠師久美子, 高畑むつみ, 菅原 満, 橋野 聡, 井関 健, 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, *医療薬学*, 2009, **35**, 213-218.
- 7) Iyer RV, Hahn T, Roy HN, Battiwalla M, Cooper M, Anderson B, Paplham P, Brown K, Bambach B, Segal BH, McCarthy PL, Long-Term Use of Oral Beclomethasone Dipropionate for Treatment of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, **11**, 587-592.
- 8) 於本崇志, 佐藤淳也, 宮守功知, 山内敏司, 中辻幸恵, 遠藤幹也, 工藤賢三, 高橋勝雄, 消化管に生じた移植片対宿主病 (GVHD) に対して経口ベクロメタゾン製剤を投与し有効であった1例, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2012, **48**, 202-206.
- 9) Baehr PH, Levine DS, Bouvier ME, Hockenbery DM, Gooley TA, Stern JG, Martin PJ, McDonald GB, Oral beclomethasone dipropionate for treatment of human intestinal graft-versus-host disease, *Transplantation*, 1995, **60**, 1231-1238.
- 10) Villanueva FN, Perez-Simon JA, Silva FF, Caballero-Velazquez TT, Sanchez-Guijo FF, Canizo CC, Vazquez LL, Caballero DD, San Miguel JF, Oral Beclomethasone Dipropionate for the Treatment of Gastrointestinal Chronic Graft-versus-Host Disease, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, **15**, 1331-1336.
- 11) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD, Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation, *Blood*, 1992, **80**, 1358-1364.
- 12) Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, Nagafuji K, Fujisaki T, Mizuno S, Miyamoto T, Okamura T, Hayashi S, Eto T, Osaki K, Yamasaki K, Shibuya T, Harada N, Teshima T, Matsuishi E, Minematsu T, Minamishima Y, Harada M, Niho Y, Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors, *Bone Marrow Transplant*, 1997, **19**, 241-248.
- 13) 伊藤忠明, 渡邊香織, 那須いずみ, 伊能佳奈子, 箕曲真由美, 古澤正子, 奥野友理, 内田ゆみ子, 宮崎洋子, 田村宏美, 長谷部忍, 高木伸介, 山本久史, 松野直史, 内田直之, 増岡和宏, 和氣 敦, 牧野茂義, 谷口修一, 林 昌洋, 腸管GVHD患者に対する経口ベクロメタゾン投与時の血中濃度に関する検討, *Jpn J Cancer Chemother*, 2010, **37**, 267-270.