

シクロスポリン内服療法

研究協力者 藤本 学

金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授

要旨

シクロスポリン内服療法は、アトピー性皮膚炎治療の強力な選択肢として、本邦でも 2008 年に承認された。本研究では、本症治療に置けるシクロスポリン内服療法について 2003 年以降のエビデンスを検索した。国内外のエビデンスは、2003 年以前のものを含めて、すべてがすぐれた有用性を示している。一方、長期使用の有効性と安全性については今後もエビデンスの集積が必要と考えられている。シクロスポリン内服療法にあたっては、適応、投与量、使用期間について添付文書やガイドラインを遵守すべきであり、患者またはその家族に有効性及び危険性を予めよく説明し理解を得た上で投与する必要がある。

はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)は、増悪と軽快、寛解と再燃を繰り返す慢性疾患であり、必要十分な治療によるコントロールを心がけるべきである。AD 患者の多くはステロイド外用剤を主体とした標準治療で十分にコントロールできる。しかし、通常的外用治療で十分にコントロールできない例や、ステロイドの長期連用によって副作用をきたす例に対し、ステロイドに代替しうる十分な効果をもつ新たな治療法が求められる中、免疫抑制剤による治療が注目されている。

シクロスポリンは 11 個のアミノ酸からなる環状の疎水性の強いペプチドで、細胞内受容体であるシクロフィリンと複合体を形成し、カルシニューリンに結合することでカルシニューリンの活性化を阻害する免疫抑制剤である。シクロスポリンは、臓器移植における拒絶反応抑制剤として本邦では 1985 年に承認された。その後 1987 年にベーチェット病、1992 年に乾癬に対する効能が追加されている。それに並行して、吸収のばらつきが大きかった従来の油性製剤(サンディムン®)から、マイクロエマルジョン前濃縮製剤(MECP)であるネオオーラル®が開発され、現在主に用いられている。

AD に対するシクロスポリン内服療法の有効性は早くから期待され、欧米では 1990 年代前半に臨床試験が進められた。現在では、アトピー性皮膚炎に対する効能は、1995 年にイギリスでの認可を皮切りに 60 カ国以上で承認されている。本邦でも 2008 年に、既存治療で十分な効果が得られない患者を対象に保険適応が承認された。本症に対するシクロスポリン内服療法はガイドラインが示されているが、国内外のエビデンスを蓄積することはその適正使用において有益と考えら

れる。

研究目的

AD の治療におけるシクロスポリン内服療法の有用性について EBM による観点から評価する。

研究方法

今回我々はシクロスポリン内服療法を用いた AD の治療に関する前回の EBM 報告^{1~20)}に加え、2003 年からの新規報告もまとめて文献の検索と集積を行い、EBM 表を作成して評価を行った。今回の調査対象は、PubMedあるいは医学中央雑誌データベースに収録されている 2003.1.1~2009.9.30 の間に発表された論文とした。収集の対象とした論文のデザインは、ランダム化比較試験、オープン比較試験、代表的なオープン試験、およびシステマティックレビューとした。

PubMedの検索式として”cyclosporine AND (atopic eczema OR atopic dermatitis)”を用い、human および clinical trial、RCT、または meta analysis に制限をかけると 5 件が検出された。そのうち研究目的と研究デザインが上記に準ずる内容が記載されているもの 2 件を採用した。検索の漏れを防ぐため、上記の clinical trial、RCT、または meta analysis の制限を外すと、52 件が検出され、その中で 20 例以上の後ろ向き研究を行っている 1 件を採用した。

医学中央雑誌の検索式は「皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL」AND(cyclosporine/TH or シクロスポリン/AL)limit:PT=原著 CK=ヒト SH=薬物療法とした。7 件が検出されたが、そのうち研究目的と研究デザインが上記に準ずる内容が記載されているもの 3 件を採用した。

結果

メタ解析

Schmitt らは、2005 年 8 月までに発表された論文の中から、ヒトについての、in vitro でなく、臨床的なエンドポイントが示されている、5 例以上のオリジナルな結果の報告という基準に該当した論文 15 報についてのメタ解析を行った²¹⁾。うち 8 報は RCT であり、7 報が非 RCT のオープン試験であった。すべての試験で平均重症度の改善が認められ、6-8 週の治療後に約 50%の低下が認められた。プラセボとの比較 RCT では、すべての報告でシクロスポリンの優位性が認められた。2 週後の評価ではシクロスポリンの高用量群の方が低用量群より速やかな改善が得られた。一方、安全性に関するデータを患者・月単位で換算したところ、30%以上のクレアチニン上昇は 10.9%、新規の高血圧は 5.8%、感染症は 12.4%に認められた。小児と成人では有効性は同等であったが、小児の方が忍容性に優れていた。長期の有効性と安全性についてはまだデータが十分ではないと結論づけている。

長期内服の検討

Hijnenらは、シクロスポリン内服の長期内服の有用性と安全性について、2.5-5mg/kgを6ヶ月以上内服している15歳以上のアトピー性皮膚炎患者73例を対象に後ろ向きに検討した²²⁾。シクロスポリン内服は56例で有効であったが、30%以上のクレアチニン上昇が7例、高血圧が11例にみられた。中止後40例が再燃、うち6例ではリバウンド現象がみられた。

シクロスポリン内服とタクロリムス外用の比較

Pacorらは、計30例を対象にシクロスポリン内服(3mg/kg/日)をタクロリムス外用と比較する二重盲検無作為試験を行った²³⁾。一群はシクロスポリン内服とプラセボの外用、他群はタクロリムス1日2回外用とプラセボ内服を行った。有効性と安全性は両群で同等であったが、タクロリムス外用の方が速効性があった。

国内からの報告

重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリン MEPC の前期第II相試験の多施設共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験の報告²⁴⁾では、有効性と安全性ならびに初期有効投与量設定を目的に、106例を対象に、1日2回内服、4週間投与として、1, 3, 5 mg/kg/日の用量を割り付けた。重症度スコアと罹病範囲スコアの最終変化率、皮疹と掻痒の最終改善率は高用量群ほど改善率が高かったが、5 mg/kg/日群は有害事象と腎機能に関する臨床検査値の異常変動発現率が高かったことから、3 mg/kg/日が開始用量として望ましいと結論された。

成人の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリン MEPC とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間試験の報告²⁵⁾では、実薬44例、プラセボ45例を対象に、平均投与量3 mg/kg/日で8週間投与した。重症度スコアと罹病範囲スコアはプラセボ群に比べて実薬群は有意に改善し、有害事象の発現率は同等であり、有用性が証明された。

成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリン MEPC 間歇投与法の安全性および有効評価の多施設共同、オープン、長期観察試験²⁶⁾では、56例を対象に、3 mg/kg/日を開始用量とし、2-5 mg/kg/日の範囲で8週間の治療期と2週間以上の休薬期を52週後まで繰り返した。重症度および罹患範囲のスコアは50%以上および40%以上の低下を示し、有効性が認められた。有害事象は全例に、副作用は76.8%に出現したが、問題となる有害事象はなかったことから、長期間コントロールに適した薬剤と結論された。

考察

本研究では、2003年以降のシクロスポリン内服療法についてエビデンスを集積した。欧米では、多くの国ですでに適応の承認が得られているためか単純な有効性を検討した試験の報告はなかったが、Schmittらの報告では、過去の質の高い研究のメタ解析を行い、シクロスポリン内服療法の有用性を改めて立証している。一方、本邦では、シクロスポリンの適応追加の臨床試験が行われており、その臨床試験の結果が質の高いエビデンスとして報告されている。シクロスポリンは、2008年にADに対して承認され、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者に適応が認められている。痒疹結節や顔面の難治性紅斑を呈する例や

ステロイドの長期連用による副作用をきたしている例などを含む既存療法が無効または不適切であった重症成人アトピー性皮膚炎患者が主な対象となる。用量は、1日量 3mg/kg を2回に分けて投与し、症状により 5mg/kg を超えないように適宜増減することになっている。本症におけるシクロスポリン内服療法は、主として急性増悪の危機を乗りきる目的で使用するのに適しており、症状が軽快したら8-12週で内服を終了し、標準的な外用治療に切り替えるという寛解導入目的に使用する。

今後検討すべき課題として、内服方法は重要である。シクロスポリンは一般に1日2回食後の内服が推奨されている。しかしながら、薬物動態としては、1日1回にまとめて内服した方が高い血中濃度を得られることから、理論的にはより高い治療効果が得られると考えられる。また、食前投与の方が同じ用量で高い血中濃度が得られる可能性が高い。

また、長期投与の有効性と安全性も、Schmitt らが指摘しているように、まだ確立しているとはいえない。長期投与が必要な例においても、間歇投与を主体に行うことになっているが、さらなるエビデンスの集積が望まれる。

一方で、Pacor らによる、同じカルシニューリン阻害薬のタクロリムス外用との比較試験の報告は、外用療法の重要性を改めて示すものであり、安易にシクロスポリン内服療法に頼ることに対する注意を改めて喚起しているものといえよう。AD は長期にわたる疾患であり、外用剤塗布の煩わしさや負担、それにともなう QOL の障害は想像以上のものがある。こうした中で、シクロスポリン内服療法はAD患者の福音となると考えられるが、安易な使用はかえってQOLを障害する可能性があることを銘記すべきである。また、薬価も高価であり、医療経済上の問題も大きい。このように、シクロスポリン内服療法にあたっては、適応、投与量、使用期間について添付文書やガイドラインを遵守すべきであり、患者またはその家族に有効性及び危険性を予めよく説明し、理解したことを確認した上で投与する必要がある。

結論

AD に対するシクロスポリン内服療法の有効性は、過去の科学的妥当性のある質の高い臨床試験の結果から十分に証明されている。一方、長期の安全性は今後さらに検討すべき課題であり、ガイドラインを遵守した使用が重要である。

文献

- 1) Camp, R. D., S. Reitamo, et al. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, April 1993. *Br J Dermatol* 129: 217-20, 1993
- 2) Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 70: 323-9, 1990
- 3) Sowden JM, Berth-Jones J, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 338: 137-40, 1991
- 4) Salek MS, Finlay AY, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 129: 422-30, 1993

- 5) van Joost T, Heule F, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* May 130: 634-40, 1994
- 6) Czech W, Brautigam M, et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 42: 653-9, 2000
- 7) Zurbriggen B, Wuthrich B, et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 198: 56-60, 1999
- 8) Ross JS, Camp RD. Cyclosporin A in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 122 Suppl 36: 41-5, 1990
- 9) Zonneveld IM, De Rie MA, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 135 Suppl 48: 15-20, 1996
- 10) Sepp, N. and P. O. Fritsch. Can cyclosporin A induce permanent remission of atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 128: 213-6, 1993
- 11) Berth-Jones, J., R. A. Graham-Brown, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136: 76-81, 1997
- 12) Munro CS, Levell NJ, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 130: 376-80, 1994
- 13) Granlund, H., P. Erkkö, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 132: 106-12, 1995
- 14) Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow up of eczema patients treated with cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 78: 40-3, 1998
- 15) 今山修平, 久保田由美子ほか. 重症アトピー性皮膚炎患者のサイクロスポリン治療: 臨床効果と作用機序の検討. *西日皮膚* 54: 1141-7, 1992
- 16) 久保田由美子, 今山修平ほか. アトピー性皮膚炎の免疫抑制療法-サイクロスポリンの長期投与の効果と安全性についての検討- *西日皮膚* 61: 271-8, 1999
- 17) Harper JL, Ahmed I, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 142: 52-8, 2000
- 18) Campbell D, Kemp A. Cyclosporin restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 99: 857-9, 1997
- 19) Berth-Jones J, Finaly A, et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 34: 1016-21, 1996
- 20) Zaki, I., R. Emerson, et al. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 135 Suppl 48: 21-4, 1996
- 21) Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:606-19, 2007
- 22) Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS: Efficacy and safety of long-term

treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis, J Eur Acad Dermatol Venereol, 21:85-9, 2007

23) Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R: Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study, Clin Exp Allergy, 34:639-45, 2004

24) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会:重症成人型アトピー性皮膚炎を対象としたシクロスポリンMEPCの前期第II相試験:多施設共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験 西日皮膚, 70:541-51, 2008

25) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会:成人の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリン MEPC とプラセボとの比較試験:多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験 臨皮, 63:73-82, 2009

26) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会:成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリン MEPC 間歇投与法の安全性および有効性評価:多施設共同、オープン、長期間観察試験 臨皮, 63:163-171, 2009