

シクロスポリン内服療法

竹原 和彦¹⁾、越後 岳士²⁾

1) 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科、2) 金沢大学医学部附属病院皮膚科

要 旨

アトピー性皮膚炎の治療におけるシクロスポリン内服療法の有用性と副作用についてEBMによる観点から評価を行った。ランダム化比較試験などによりその有効性は十分に証明されているが、中止による再燃は乾癬と同様であり、シクロスポリン単独にて治療するには間歇投与を繰り返す長期投与を行わざるを得ない。重篤な副作用はみられなかったが、腎機能障害や高血圧などの一定の全身的风险を伴う薬剤であることから、長期投与の際には、血中トラフレベルの測定、血圧、腎機能のチェックが重要である。

I. はじめに

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、痒痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。その病態は未だ完全には明らかにはされていないが、バリアー機能異常や非特異的刺激性反応およびヘルパーT細胞の機能異常を含めた免疫調節障害など種々の要因が複雑に絡まり合う多因子性疾患であると考えられている。

そのためアトピー性皮膚炎の治療は多種多様であり、治療するにあたりそれぞれの患者の病態や重症度、さらには身体的、環境的、社会的背景に応じて最も適切な治療法を選択することが重要となってくる。しかし、従来の一般的治療（ステロイド外用剤、保湿剤、抗アレルギー剤など）によるコントロールがつかない重症アトピー性皮膚炎患者や、最近の風潮としてのステロイド外用剤を使用することの困難な患者に対し、ステロイドを代替しうる十分な効果を持つ薬剤として免疫抑制剤があげられる。

シクロスポリンは1970年、*Trichoderma Rifai*と*Cykindrocarpon lucidum*という2種類の真菌の代謝産物から単離されたアミノ酸11残基からなる疎水性の環状ペプチドである。抗原刺激で活性化されたヘル

パーT細胞に特異的に作用するため、マクロファージによる抗原提示とIL-1により刺激を受けたT細胞がT細胞受容体からIL-2,3,4,5やIFN- γ など誘導性サイトカインを産生する際、それを転写レベルで抑制するように働いていると考えられている。従来の製剤（サンディミュン[®]）では、生物学的利用率が約30%と低く、又、油性製剤であるため消化管内における胆汁分泌量の差により個体内および個体間において吸収に大きなばらつきがみられ、臨床使用上の問題とされていた。

そこで、シクロスポリンの消化管からの吸収のばらつきを小さくし、AUCとトラフ値との相関性を向上させ、薬物治療モニタリングの精度を確保することを目的にマイクロエマルジョン前濃縮製剤であるMEPC製剤（ネオオーラル[®]）が開発された。本剤は従来移植免疫抑制薬であるが、わが国の皮膚科領域ではすでに乾癬およびベーチェット病に保険適応が認められている。アトピー性皮膚炎患者に対しては、海外では重症・難治性の症例に対して使用され効果を上げており、2003年12月現在、世界60カ国以上で承認されている。本邦においても第2相試験が終了し、ネオオーラル[®]3mg/kg/日（1日2回に分割）を8週間経口投与の間歇療法を基本プランとして現在第3相試験が行われている。

II. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療におけるシクロスポリン内服療法の有用性と副作用についてEBMによる観点から評価する。

III. 研究方法

シクロスポリン内服療法を用いたアトピー性皮膚炎の治療に関する文献の検索と集積を行った。調査対象は1. PubMed収録論文、2. Systematic review of treatments for atopic eczemaの収録論文、3. 医学中

央雑誌データベースとした。収集の対象とした論文の研究デザインとしてはランダム化比較試験(RCT)、オープン比較試験および代表的なオープン試験とした。

PubMedの検索式として「cyclosporine AND (atopic eczema OR atopic dermatitis)」を用いてHumanおよびRandomized Control TrialにLimitsをかけると16の文献が検出された。しかし、これらの文献の中には外用療法や乾癬に対するスタディが含まれており、アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法に関する検討は10件のみであった。

また、Hoare CらのSystematic review of treatments for atopic eczemaのSystemic immunomodulatory agentsの章に採用されている8本のRCT、オープン比較試験も引用することとした。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(83-03)」とした。9件が検出されたが、それらの内、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。

IV. 結果

A. 短期投与法

シクロスポリン内服療法に関する検討は1987年、Campら¹⁾により始められた。重症アトピー性皮膚炎患者200人以上に対してシクロスポリン2.5～5mg/kg/日を1～2ヶ月投与し、6～8週間で高い有効性を認めたが、投与中止による再発も多く、寛解状態を得るには長期投与をしなければならない症例も多く、副作用にも注意が必要であった。アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリンの短期間内服に関するRCTは6件あり、いずれも対照群と比較して有意に皮膚病変および範囲が改善している。また、Zurbriggenら⁷⁾によりサンディミュン®とネオオーラル®の2剤の比較がされており、ネオオーラル®の方が治療開始後速やかに治療効果が得られることが確認された。

B. 長期投与法

アトピー性皮膚炎の治療上、その治療がどうして

も長期とならざるを得ない場合があり、シクロスポリンの長期療法による治療効果と副作用の検討も行われた。Zonneveldら⁹⁾によるRCTにおいては、約1年シクロスポリン内服を継続した症例もある。腎障害や高血圧などの副作用に注意が必要だが、比較的 low用量で治療開始しても長期間十分にコントロールできることが示された。

C. 間歇投与法

シクロスポリンの長期療法における副作用発現の問題から、間歇投与法の検討が行われている。漸減療法と間歇療法を比較する検討も行われており、Munroら¹²⁾によるRCTでは、いずれの投与方法においても症状はコントロールされたが、間歇療法の方が漸減療法よりも有効であるという結果になった。すなわち、漸減療法と間歇療法を比較した場合、どちらも同程度の改善か、もしくは間歇療法の方がやや有効であったということであり、これらの報告より、シクロスポリンを長期に内服する場合、間歇療法は有用な投与方法であると考えられた。

D. 本邦報告

本邦におけるアトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服の症例集積研究は2本あり、今山ら¹⁵⁾は13人の成人難治性アトピー性皮膚炎患者に3～5mg/kg/日のシクロスポリン内服投与を、久保田ら¹⁶⁾は継続内服と間歇内服との比較を行った。海外での報告と同様に重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリンの有用性が示された。

E. 小児に対する投与

シクロスポリンはヨーロッパにおいては1993年より小児のアトピー性皮膚炎にも適用され良好な結果を得ているが、小児ではシクロスポリンの腸管での吸収が悪いため、成人よりも高用量が必要で、体重よりも体表面積で換算した方がよいとされている。Harperら¹⁷⁾はシクロスポリン継続内服と間歇内服のRCTを行った。その結果間歇内服は、継続内服と同等の改善が得られることが示され、間歇療法が推奨された。

A. 短期投与法

シクロスポリン投与法	使用期間	年齢と人数	効果と副作用	文献
プラセボ/シクロスポリン群:プラセボを10日間内服後、シクロスポリン5mg/kg/日を10日間内服する。 シクロスポリン/プラセボ群:シクロスポリン5mg/kg/日を10日間内服後、プラセボを10日間内服する。	10日間 ずつ	22~42歳 10例	シクロスポリン内服により痒みの強さや皮膚病変の重症度やステロイドの使用量、血清マグネシウム値、末梢血中好酸球数は有意に減少した。しかし、内服中止2~30日後に皮膚病変は再燃した。	2
プラセボ/シクロスポリン群:プラセボを8週間内服後、シクロスポリン5mg/kg/日を8週間内服する。 シクロスポリン/プラセボ群:シクロスポリン5mg/kg/日を8週間内服後、プラセボを8週間内服する。	8週間 ずつ	17~56歳 33例	シクロスポリン内服により皮膚病変の重症度・範囲ともに有意に改善した。副作用により脱落したものはないが、シクロスポリン内服群には血清ビリルビン値、尿酸値、クレアチニン値の上昇がみられた。	3,4
実薬群:シクロスポリン5mg/kg/日を6週間内服し、血液検査や血圧に合わせて内服量を減量する。 プラセボ対照群:プラセボを6週間内服する。	6週間	17~68歳 46例	シクロスポリン群はプラセボ群と比較して有意に皮疹の重症度や面積が改善した。シクロスポリン群の2例が高血圧になり、内1例は脱落したが、終了時に2群間で血圧の差はなかった。試験終了時には2群においてクレアチニンやビリルビン値には有意な変化はなかった。	5
低用量群:シクロスポリン150mg/日を8週間内服。 高用量群:シクロスポリン300mg/日を8週間内服。 いずれの群も2週間後より皮疹の反応に合わせて内服量を調整する。	8週間	18歳以上 106例	治療2週後300mg/日内服群は150mg/日内服群より有意に皮膚症状が改善した。血清クレアチニン値は300mg/日内服群は150mg/日内服群より有意に上昇した。体重は効果や有害事象に影響しなかった。	6
A群:サンディミュン®4~4.5mg/kg/日8週間内服後、ネオオラル®4~4.5mg/kg/日8週間内服。 B群:ネオオラル®4~4.5mg/kg/日8週間内服後、サンディミュン®4~4.5mg/kg/日8週間内服。	8週間 ずつ	20~64歳 14例	治療2週後ではネオオラル®内服群はサンディミュン®よりも有意に皮膚の重症度や面積が改善したが、8週後では差がなかった。重症のアトピー性皮膚炎に対し両剤の治療効果は高いが、ネオオラル®の内服は治療初期に効果が速く現れるので、サンディミュン®に換わる治療となる。	7
シクロスポリン2~6mg/kg/日を内服する。	1~ 31か月間	18~64歳 13例	10例は著明改善、1例は中等度改善、2例はやや改善。2例はクレアチニンの上昇により脱落した。	8

B. 長期投与法

シクロスポリン投与法	使用期間	年齢と人数	効果と副作用	文献
グループA:シクロスポリン5mg/kg/日を2週間内服し、症状に合わせて減量していく。 グループB:3mg/kg/日を2週間内服し、症状に合わせて増減していく。	8週~ 12か月間	18~70歳 78例	2週間後にはグループAの方が有意に改善していたが、経過が経つと差はなくなった。少量から開始しても脱落例が増えることはなく、長期治療において2群間に効果と有害事象の差はなかった。	9
シクロスポリン4~5mg/kg/日を1~2ヶ月内服し、皮疹軽快後漸減し0.5~0.7mg/kg/日内服する。	22~ 44か月間	42~53歳 3例	長期間の低用量シクロスポリン内服療法は、アトピー性皮膚炎の永続的なまたは長期間の完全またはほぼ完全な寛解をもたらす。	10
初めの8週間はシクロスポリン2.5mg/kg/日を内服し、その後は必要最低限の容量を内服する(最高は5mg/kg/日)。	最高 48週間	42~53歳 100例	重症アトピー性皮膚炎の治療として適切な患者の選択をし、副作用に注意しながらシクロスポリンを少量(平均2.5~3mg/kg/日)投与する方法は有効で安全である。	11

C. 間歇投与法

シクロスポリン投与法	使用期間	年齢と人数	効果と副作用	文献
第1相:シクロスポリン/プラセボ群:シクロスポリン5mg/kg/日8週間内服後、プラセボ8週間内服。プラセボ/シクロスポリン群:プラセボ8週間内服後、シクロスポリン5mg/kg/日8週間内服。 第2相:漸減群:シクロスポリン5mg/kg/日2週間内服後、2週間毎に1mg/kg/日ずつ減量。間歇群:シクロスポリン5mg/kg/日2週間内服後、2週間毎に投与間隔を1日ずつ空けていく。	第1相: 8週間ずつ 第2相: 10週間	19~48歳 24例	第1相: シクロスポリン内服により有意に皮膚症状は改善した。 第2相: 間歇群は漸減群と同等以上に改善した。しかし、両群ともに治療中止後の悪化があった。	12
シクロスポリン5mg/kg/日を6週間内服後、6~26週間後休薬後再びシクロスポリン5mg/kg/日内服する。	約1年間	17~56歳 43例	内服後、全ての評価項目が治療開始前より有意に改善。しかし、治療終了後2週間以内に約半数の患者が再燃。6週間の経過観察での再燃率は1回目投与群で71%、2回目以降で90%であった。	13
シクロスポリン5mg/kg/日を6週間内服を1~2クール行う。	6週間内服 を1~2クール 後2年間 経過観察	年齢不明 42例	2年後でも全ての評価項目が治療開始前より有意に改善。ほとんどの患者が再燃を経験した。	14

D. 本邦報告

シクロスポリン投与法	使用期間	年齢と人数	効果と副作用	文献
シクロスポリン3～5mg/kg/日を内服し症状の寛解に合わせて減量する。	1～2か月間	20～69歳 13例	12例で投与開始後3～4日目にはそう痒が著明に低下したが、臨床的にも投与開始1週間後には明らかな皮膚病変の改善が確認された。1例に多毛症。	15
継続法:シクロスポリン3～5mg/kg/日を内服し症状の寛解に合わせて減量、間歇法:シクロスポリン3～5mg/kg/日を内服し軽快による投与中止後再燃時シクロスポリンを再投与する。	1～42か月間	3～63歳 30例	重症AD患者の急性増悪期には試みるべき有効な治療法ではないかと考えた。皮疹の増悪のため1例、血圧上昇のため1例脱落。	16

E. 小児に対する投与法

シクロスポリン投与法	使用期間	年齢と人数	効果と副作用	文献
間歇投与群:シクロスポリン5mg/kg/日を12週間内服し一旦中止し、皮疹が再燃した際には治療を再開。長期投与群:シクロスポリン5mg/kg/日を1年間で内服。いずれの群も4週間後より皮疹の反応に合わせて内服量を調整する。	1年間	2～16歳 40例	間歇投与群と長期投与群は同等に皮膚症状が改善した。短期間のシクロスポリン内服療法は再発までの期間を延長させ、作用や薬剤の蓄積を減少させるであろう。血清クレアチニンや血圧の変動はなかった。	17
シクロスポリン5mg/kg/日を内服開始し、症状に合わせて減量する。	3か月間	6歳と12歳 2例	アトピー性皮膚炎患者におけるシクロスポリン内服治療後のIFN- γ 産生の上昇は病態改善における有利な効果なのかもしれない。	18
シクロスポリン5mg/kg/日を6週間内服する。	6週間	2～16歳 27例	シクロスポリンは重症のアトピー性皮膚炎小児例に対して、効果的で安全で耐性ができにくい短期間の治療法となりうるだろう。	19
シクロスポリン5～6mg/kg/日を6週間内服し反応により減量する。	6週間	3～16歳 18例	シクロスポリンは重症のアトピー性皮膚炎小児例に対して、効果的で安全な短期間の治療法であると提案する。	20

V. 考察

シクロスポリンは比較的新しい免疫抑制剤であり、アトピー性皮膚炎に対する試験は1990年代に欧州、特にイギリスを中心に行われてきた。これまでにRCTは世界で約8本報告されておりシクロスポリンの有用性が示されているが、ほとんどが従来の製剤（サンディミュン®）を用いたものであり、MEPC製剤（ネオーラル®）を用いることにより早期から吸収が安定し、さらに明確な効果が現れると考えられる。これまでにステロイドの全身投与との比較はされていないが、シクロスポリンは重症のアトピー性皮膚炎に対する有用性のEBMは明確であり、2003年12月現在、世界60カ国以上で承認されている。

従来のデータでは乾癬と同様に有効性が確立しているが、中止による再燃は乾癬と同様であり、シクロスポリン単独にて治療するには間歇投与を繰り返す長期投与を行わざるを得ない。しかし、臨床応用にはいくつかの課題が残されており、腎機能障害や

高血圧などの一定の全身的风险を伴う薬剤であることから、長期投与の際には、血中トラフレベルの測定、血圧、腎機能の定期的検査が重要である。また、長期投与に伴う免疫抑制状態の持続により、発癌や種々の感染症の合併も問題となる。従って、紅皮症化など急性増悪の危機を乗りきる目的で使用するのが最も適しており、皮膚症状が軽快したら通常の外用治療に切り替える、即ち寛解導入を目的とした使い方が望ましいと考える。薬価が高価なことから、一定以上の重症例に限って投与期間を限定した適応が認められるべきであろう。

VI. 参考文献

- 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(2): 217-20, 1993
- 2) Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 70(4): 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(8760): 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(4): 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(5): 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(4): 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, crossover pilot study. *Dermatology* 198(1): 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(2): 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(1): 76-81, 1997
- 12) Munro CS, Levell NJ, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 130(3): 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(1): 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 JI, Ahmed I, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 142(1): 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