

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2008.12) 18巻2号:66～72.

シクロスポリン食前投与が有効であった小児膿疱性乾癬

中村哲史, 橋本喜夫, 井川哲子, 西薫, 水元俊裕, 梶野真  
弓, 高橋英俊, 飯塚一

## シクロスポリン食前投与が有効であった小児膿疱性乾癬

中村 哲史<sup>1)</sup> 橋本 喜夫<sup>1)</sup> 井川 哲子<sup>1)</sup>  
 西 薫<sup>1)</sup> 水元 俊裕<sup>1)</sup> 梶野 真弓<sup>2)</sup>  
 高橋 英俊<sup>3)</sup> 飯塚 一<sup>3)</sup>

### 要 旨

8歳男児。体重37kg。初診2007年12月26日。同年12月9日から臀部に皮疹が出現。徐々に拡大し近医皮膚科を受診。多形紅斑の診断で、12月14日からデカドロン1.5mg内服をうけるも改善せず、当科を紹介された。顔面を含む略全身に環状、地図状の鱗屑を伴う紅斑が存在。初診時体温37.3度、白血球18,600/mlと上昇あり。12月28日の再診時に多数の膿疱の出現を認め、即日入院した。皮膚生検で表皮肥厚とKogojの海綿状膿疱を認め、臨床症状と合わせ、膿疱性乾癬と診断した。トラフレベルを確認しながら、シクロスポリンmicroemulsion preconcentrate (シクロスポリンMEPC) 内服の併用を開始し、プレドニンは20mgから徐々に減量するも、地図状環状紅斑は出現を繰り返し、プレドニンとシクロスポリンの量の調整に難渋した。副作用の軽減、および血中濃度の安定をはかるため、シクロスポリンを食前30分の内服に変更したところ、皮疹が速やかに改善し、プレドニン中止後も改善維持できた。

シクロスポリンの食前投与方法について薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) や内服後の血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration time curve, AUC) の文献的考察を含め報告する。

**Key Words** : 膿疱性乾癬, シクロスポリンMEPC, 食前投与, TDM, AUC

### はじめに

汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis以下GPP) は、乾癬の一病型と考えられているが、その頻度は、新規乾癬登録患者の約1%とまれである<sup>1-5)</sup>。病因は不明であるが、遺伝素因を基盤に何らかの誘因、例えば、上気道感染、ステロイドなどの薬剤、妊娠、低カルシウム血症などにより発症する、全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome以下SIRS) の一型と考えられている<sup>2)</sup>。QOLの向上に役立つようにGPPの診断、重症度評価、治療ガイドラインの作成が、毎年行われている<sup>2)</sup>。さらに、小児GPPに関しては、1995年から2001年の本邦の

検討では、15歳以下の小児例13例中、男児は1例しか報告がなく<sup>5)</sup>、きわめて稀な病態と考えられる。これらGPP治療ガイドラインにおいても、小児例に対しては効果の確立した安全性の高い薬剤はないとされている<sup>2-5)</sup>。今回我々は、きわめて稀な病態である男児GPPを経験したので、報告するとともに、シクロスポリンmicroemulsion preconcentrate (シクロスポリンMEPC, 以下シクロスポリン) の食前投与の薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring以下TDM) や内服後の血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration time curve以下AUC) の文献的考察を含め報告する。

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川厚生病院 小児科

3) 旭川医科大学 皮膚科学教室



図1 臨床像（入院時）

a 顔面，体幹，四肢にかけ，鱗屑を伴う紅赤褐色地図状紅斑が多数存在し，一部の皮疹の周囲に膿疱を伴う。  
b 背部全体にも同様の皮疹が多数散在している。

症 例， 8 歳男児

初 診， 2007年12月26日

主 訴， 全身の鱗屑を伴う赤褐色紅斑。

現病歴， 2007年12月9日， 臀部から発疹が出現。近医

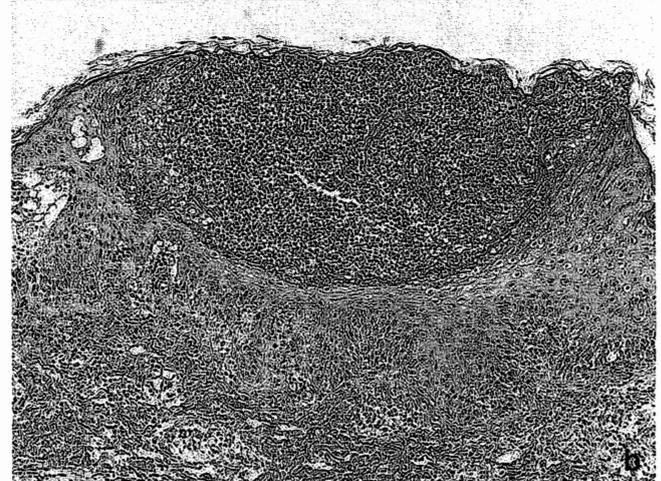
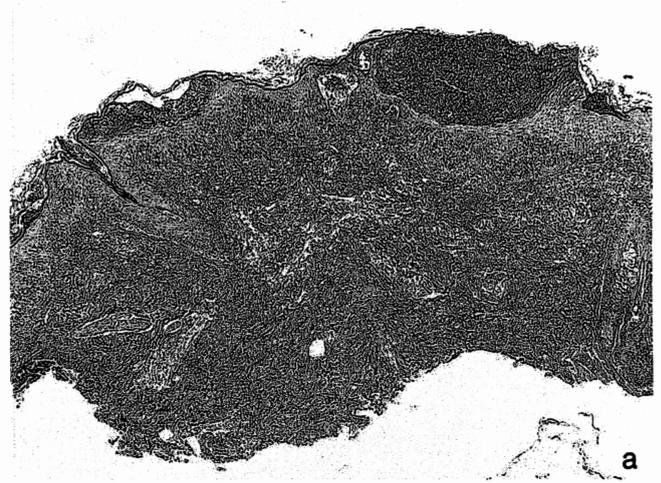


図2 病理組織像

a 真皮乳頭層の浮腫と真皮全体と付属器周囲の好中球の浸潤を認める

b 表皮内にコゴイの海綿状膿疱を認める。真皮乳頭層では，好中球，好酸球の浸潤，表皮肥厚，海綿状態を認める。

皮膚科を受診，多形紅斑の診断にてデカドロン1.5mgの内服を開始するも，改善せず12月26日に当科を紹介された。

既往歴，過去に尋常性乾癬の既往なし。

家族歴，特記すべき事なし。

現 症，略全身に，鱗屑をともなった地図状の紅斑が多数散在し，一部癒合している。体幹，特に背部にも鱗屑を伴う地図状紅斑が存在。

2日後の28日に再診したところ多数の膿疱の出現も見られた（図1）。

#### 病理組織学的所見

右胸部の紅斑性丘疹，膿疱を生検した。真皮乳頭層の浮腫と真皮全体と付属器周囲の好中球の浸潤を認め，表皮内にコゴイの海綿状膿疱をみる。真皮乳頭層

## 膿疱性乾癬治療ガイドライン

## 重症度評価

紅斑	対表面積の50%前後	2
膿疱	一部の皮膚	1
膿海	なし	0
粘膜疹	なし	0

## 重症度分類

皮膚症状(重症度評価)		3
発熱	<38度	0
血沈	<30	0
WBC	≥15,000	2
Alb	≥3.5	0
Ca	≥8.3	0

## スコア合計

5(中等度)

図3 膿疱性乾癬治療ガイドライン  
自験例の評価は中等度。

では、好中球、好酸球の浸潤を認め、表皮肥厚、海綿状態も認める(図2a, b)。小児膿疱性乾癬と診断した。

臨床検査成績、体温は37.3度、粘膜疹は認めない。体重38kg。白血球は18,000/mm<sup>3</sup>と上昇。ほかに異常所見はない。

## 膿疱性乾癬重症度分類(図3)

汎発性膿疱性乾癬の重症度判定<sup>4)</sup>では、スコア5で、中等度と診断した。基準による標準的治療は、エトレチナートなら20-40mg、シクロスポリンなら、3.5-4.5mg/kg、メトトレキセートなら7.5mg/week、プレドニンの適応はなしであった。骨成長抑制を危惧し、シクロスポリン単独でのコントロールを目標に、併用を開始し、プレドニンの漸減を試みた。

## 治療と経過(図4)

プレドニンは20mg、シクロスポリンは50-25-50mg分3、計125mgの投与を開始した。シクロスポリン血中濃度を測定しながら、10日目に200mg分2へ増量、ついで、15日目から、プレドニンを15mgへ減量した。29日目からプレドニンを12.5mgへ減量、シクロスポリンのトラフレベル(以下C0)が、80ng/mlと

なり、35日目からシクロスポリンを150mg分2へと減量した。この間皮疹は一進一退で、膿疱は消褪したものの、むしろ、紅斑の増強が見られた。シクロスポリンの効果が不十分と考え、プレドニンの減量を止め、シクロスポリンを57日目から食前30分投与、75-100mg分2の175mgへ変更した。C0は、60ng/ml程度を維持し、内服2時間後血中シクロシクロスポリン濃度(C2)は720ng/mlと効果的な量を維持でき、皮疹は劇的に改善した。70日目には、皮疹は全く見られなくなった(図5a, b)。多毛はプレドニンの終了とともに徐々に改善し、プレドニンによるものと考えた。

プレドニンは2週間ずつ、すみやかに漸減する事ができ、18週目に中止した。外用は、当初はステロイド外用療法を継続したが、改善とともに、ビタミンD3軟膏へ変更、中止した。

## 考 按

GPPは、乾癬の一型と考えられているが、臨床、組織学的に乾癬と異なる部分も多く、診断や治療に難渋する事が多い<sup>1-5)</sup>。さらに、稀少難治性疾患として、成人型では疫学や治療指針など日本皮膚科学会を中心

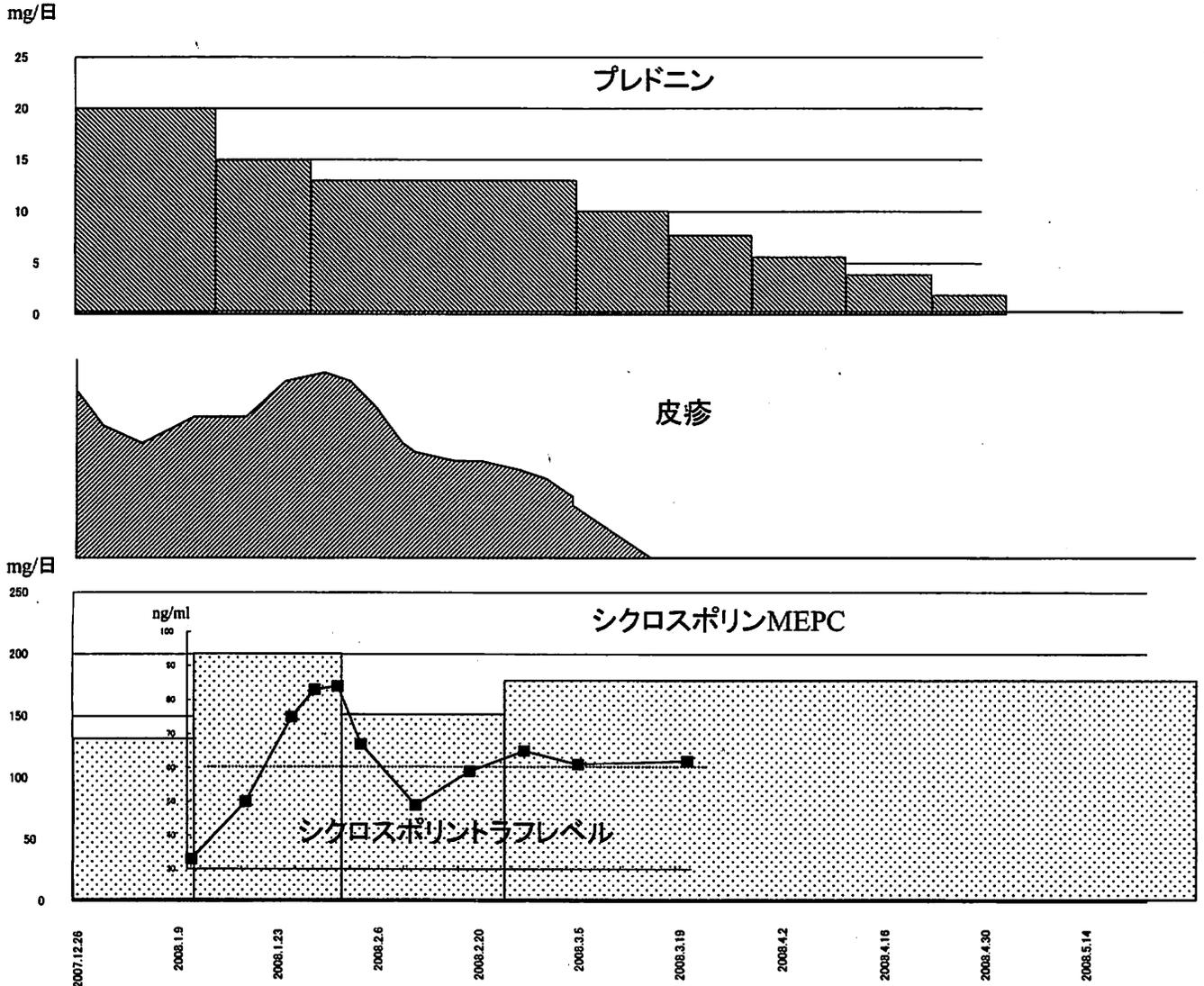


図4 治療と経過

10日間はプレドニンを維持し、その後シクロスポリンを増量するもシクロスポリントラフレベルの上昇があり、プレドニンの減量に難渋した。57日目からシクロスポリンを食前投与に切り替えたところ、皮疹が劇的に改善し、トラフレベルの上昇もなかった。

に検討が行われており、膿疱性乾癬診療、標準治療のガイドライン作成の改訂が毎年行われている<sup>2)</sup>。小児のGPPはさらに稀で、診療ガイドラインにおいても、エビデンスの高い治療はなく、委員会見解としての推奨度が記されているのみである<sup>2)</sup>。とりわけ、男児例は1996年から2001年までに、1例のみであった<sup>4, 5)</sup>。小児GPPが女児に多いことは、GPPが妊娠に伴うこと、Turner症候群に発生する事があること<sup>2, 5)</sup>など、性ホルモン、特に卵巣機能が増悪因子とされていることと関連するかもしれない。小児の場合は、成人例と異なり、妊娠さらには、糖尿病、高血圧、肥満などが誘因となることはほとんどないが、感染症、扁桃炎、歯牙感染での誘発が多く、自験例でも、感冒様症状の後

に出現している<sup>1-3)</sup>。

自験例で治療に際し、成人と同様に重症度評価を行ったところ、中等度であった(図3)。中等度では、成人型では、エトレチナート、メソトレキセート、シクロスポリンを選択し、副腎皮質ステロイドホルモンの適応はないため、自験例でも、成長障害を危惧し、ステロイドの中止と、シクロスポリンによるコントロールを目標とした。自験例の治療方針は、2008年3月に発表された膿疱性乾癬診療ガイドラインと同一であり、小児膿疱性乾癬では、シクロスポリンの治療例が徐々に蓄積され、第一選択となりつつある<sup>2)</sup>。現時点でGPP全体では、エトレチナートとステロイド内服が約30%ずつで、シクロスポリンは10%程度であるが、

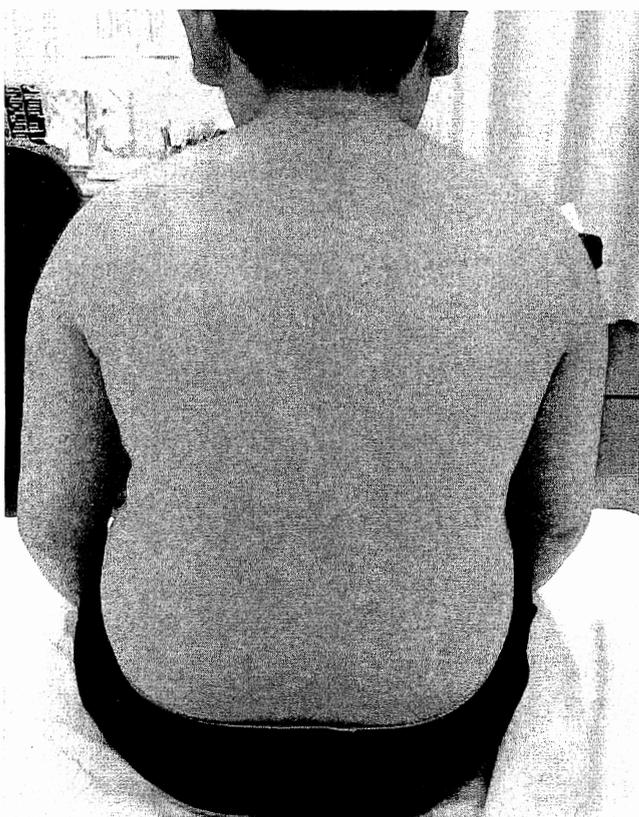


図5 臨床像 (70日目)

a 体幹には皮疹を認めない。

b 背部にも皮疹はない。

小児GPPに限ると、シクロスポリンを選択する割合は約40%にのぼる<sup>5)</sup>。これは、小児科領域での移植免疫や、ネフローゼ症候群<sup>6)</sup>、さらに種々の免疫疾患でシクロスポリンの使用経験が蓄積され、その安全性や、C0の目標値が十分に考慮されていることが、使用頻度の増加につながっていると考えられた。さらに近年、小児科領域や尋常性乾癬におけるシクロスポリン

のTDMに基づく投与法の提案がなされていることも関係していると考えた<sup>6-8)</sup>。薬物代謝は個人差が多いことが近年明らかにされてきており、患者ごとに治療効果が得られ、かつ副作用の少ない量を、薬物血中濃度をモニタリングしながら用量を設定するTDMが近年注目されている<sup>7)</sup>。シクロスポリンでは、以前から、トラフレベルに相当するC0を測定していたが、近年は、投与直前、投与後経時的にモニタリングすることにより、同じ量を投与しても、血中濃度の立ち上がり、持続時間で、より効果的な薬効が得られることがわかってきた。つまり、0-12時間の薬物の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC 0-12) と0-4時間の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC 0-4) の相関係数が0.99と限りなく1に近い事が示された<sup>7, 8)</sup>。ため、シクロスポリンにおいても、不安定な薬物動態を示したり、効果の不十分な症例でも食前30分投与により、AUC 0-4の安定した増加が得られ、小児科領域や尋常性乾癬、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ベーチェット病などで、効果対副作用比を上昇させることができるようになった<sup>6)</sup>。自験例では、残念ながらAUC 0-4を測定する事ができなかったが、食前投与のC0とC2の測定を行ったところ、C0の低値を保ちながら、有効血中濃度が維持されていることが確認できた。自験例においては、病初期にはシクロスポリンの増量に伴い、C0が上昇しステロイド減量に難渋した病態であったが、食前投与による吸収の安定とAUC 0-4の増加が投与方法変更後、劇的に改善のみられた理由と考えた。実際我々は、別の成人におけるシクロスポリン投与症例において、シクロスポリンの食前投与でAUC 0-4が約1.3倍となることも確認しており、今後、シクロスポリンも含め、各種薬剤においてTDMに基づく治療方針の決定や、そのためのAUCの測定が行われていくものと考えられる。さらに、副作用軽減のため現在、尋常性乾癬において、改善後の維持療法として、朝食前1.5から2.5 mg/kg/日でのシクロスポリン投与で良好な状態を保った症例の報告もあり<sup>8, 9)</sup>、自験例も今後検討すべき課題と考えた。

小児GPPは診断基準でも「繰り返し生じる」ことが特徴の一つとされているが<sup>2)</sup>、小児GPPにおける、病勢のメルクマールが存在しない事も、薬剤の増減にあたり困難をもたらしている。GPP再燃の場合、初回の症状より増悪することが知られているため、今後、

Th1/Th17型とされている尋常性乾癬のサイトカインパターンの変動がGPPでもおこっているかどうかの検討, 感染誘発性の単球マクロファージ系の急性期サイトカインの変動, 好中球の関与<sup>10)</sup>など, GPPにおける病勢, 治療のメルクマールの検索が重要と考えた。

## 文 献

- 1) 飯塚 一：乾癬. 最新皮膚科学大系, 1版, 7巻, 玉置邦彦ほか編, 中山書店, 東京, 191-198, 2002
- 2) 岩月啓氏, 照井 正, 小澤 明ほか：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2008年度版〔暫定版〕 日本皮膚科学会／厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」編, 2008
- 3) Xiao T, Li B, He CE et al : Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 34 : 573-576, 2007
- 4) 照井 正, 田上八朗：膿疱性乾癬治療ガイドライン2002. *臨床皮膚* 57 : 125-130, 2003
- 5) 岩月啓氏, 松浦浩徳, 大藤玲子ほか：小児膿疱性乾癬の本邦における実態と臨床的特徴. *日小皮会誌* 23 : 126-131, 2004
- 6) 植田孝介：食前投与によりネオオールの吸収が改善した症例. 北海道TDM研究会症例検討会, 第36回抄録集, 17-19, 2006
- 7) 梅澤慶紀, 小澤 明：乾癬のシクロスポリン療法におけるTDM (therapeutic drug monitoring) に基づく治療方針の検討. *臨床皮膚* 58 : 96-100, 2004
- 8) Abe M, Ishibuchi H, Syuto T et al : Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 34 : 290-293, 2007
- 9) 国場尚志, 幸田 太, 古江増隆：シクロスポリン1日1回朝食前投与による乾癬の治療（第一報）. *西日本皮膚* 69 : 665-669, 2007
- 10) Keller M, Spanou Z, Scheaerli P et al : T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory disease. *J Immunol* 122 : 695-717, 2003

## Infantile Generalized Pustular Psoriasis Treated by Pre-Prandial Administration of Ciclosporin Microemulsion Preconcentrate

Satoshi NAKAMURA<sup>1)</sup>, Yoshio HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Satomi IGAWA<sup>1)</sup>,  
Kaoru NISHI<sup>1)</sup>, Toshihiro MIZUMOTO<sup>1)</sup>, Mayumi KAJINO<sup>2)</sup>,  
Hidetoshi TAKAHASHI<sup>3)</sup>, Hajime IIZUKA<sup>3)</sup>

**Key Words** : pustular psoriasis, ciclosporin MECP, pre-prandial administration, TDM, AUC

1) Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Dept. of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

3) Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical College

An 8-years-old boy with generalized pustular psoriasis is reported. He visited our hospital at December, 26th 2007 with generalized eruption started at December, 9th. He had been treated by a local dermatologist without improvement. Decadlon (1.5mg/day) was tried but his eruptions were getting worse and he was introduced to our hospital. Clinically, he had generalized scaly erythema on the almost entire body including face. Physical examinations revealed that his body weight was 38kg and his temperature was 37.3°C. White blood cell count increased to 18,600/mm<sup>3</sup>. Liver function test and serum electrolytes were mostly normal. C-reactive protein was also normal. Numerous pustules developed two days after the first visit to our hospital. He admitted in our hospital at December 28th. Incisional biopsy disclosed epidermal acanthosis, neutrophil infiltrates, and Kogoj's spongiform pustules.

We continued prednisolon (20mg/day) and added ciclosporin microemulsion preconcentrate (125mg/day) (50-25-50). At 10th days after the admission, we increased ciclosporin to 200mg/day. At the 15th day, we decreased prednisolon to 15mg/day. Thereafter, we decreased prednisolon to 12.5mg/day at 29th day and ciclosporin microemulsion preconcentrate to 150mg/day (75-0-75) at 35th day. During the therapy, geographic erythema fluctuated. We gave him ciclosporin microemulsion preconcentrate before 30 minutes of diet with blood monitoring of ciclosporin concentration. We increased ciclosporin microemulsion preconcentrate to 175mg/day (75-0-100) and the eruptions disappeared completely. The trough level of ciclosporin under 60ng/ml. We discontinued prednisolon at 126th day.