

# AMCoR

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

旭川厚生病院医誌 (2009.06) 19巻1号:14～19.

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MECP食前投与  
のtherapeutic drug monitoring(TDM)の検討

中村哲史, 橋本喜夫, 西薫, 水元俊裕, 高橋英俊

# 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MECP食前投与の therapeutic drug monitoring (TDM) の検討

中村 哲史<sup>1,2)</sup> 橋本 喜夫<sup>1)</sup> 西 薫<sup>1,2)</sup>  
水元 俊裕<sup>1)</sup> 高橋 英俊<sup>2)</sup>

## 要 約

成人型重症アトピー性皮膚炎に対して、シクロスポリンMECP (CyA) を食前投与し、投与量を変更しながら有用性とtherapeutic drug monitoring (TDM) を検討した。症例は2例でいずれもCyA投与により、皮疹の重症度スコアは劇的に改善し、かゆみvisual analogue scale (VAS) も改善した。いずれも、ステロイド外用剤の強さもストロングゲストクラスから、ストロングクラスへ減弱、または、タクロリムス外用剤へ変更できた。CyA投与量を平均3.1mg/kgから2.3mg/kgへと減量、維持量相当のトラフレベルは、平均87ng/ml、平均血中最高濃度は615ng/ml、0から4時間の血中濃度曲線下面積 (area under the concentration-time curve 0-4) は平均1943ng·hr/ml、となった。さらに一例は100mg/日の一日一回投与へ、一例は100mg/日の一日二回投与へとそれぞれ変更した。それぞれのトラフレベルは45ng/ml、79ng/ml、血中最高濃度は1100ng/ml、620ng/mlとなり、0から2時間の血中濃度曲線下面積 (area under the concentration-time curve 0-2) は、それぞれ、1302ng·hr/ml、854ng·hr/mlとなった。一日一回食前投与のほうが血中最高濃度は高く、トラフレベルが低いため、効果的にみえるが、二回投与の0から2時間の血中濃度曲線下面積は24時間では2倍であり1302ng·hr/ml対1708ng·hr/mlとなるため、最小維持量である100mg/日投与では二回投与のほうが、持続的に効果がある可能性が示唆された。

**Key Words** : 重症成人型アトピー性皮膚炎, TDM, シクロスポリンMECP, 食前投与

## はじめに

アトピー性皮膚炎は、皮膚の過敏性と皮膚炎を起こしやすい環境、さらに多くは遺伝的素因をもつ、増悪と寛解を繰り返す炎症性皮膚疾患である<sup>1,2)</sup>。治療はスキンケア<sup>3-5)</sup>、環境整備、心理的対応や教育、そののちにカルシニューリン阻害薬外用剤<sup>6)</sup>やステロイド外用剤を主体として治療し、適時搔破を予防するために抗アレルギー剤<sup>7)</sup>、または、ステロイド内服<sup>2)</sup>を使用することが薦められている。2008年10月から、日本でもカルシニューリン阻害薬内服 (シクロスポリンMECP (以下CyA)) の保険適応が認められ、難治例への選択

肢が広がったが、実際の投与方法のgolden standardはない<sup>8-10)</sup>。

特に近年、尋常性乾癬ではCyAの少量投与<sup>11)</sup>や食前投与<sup>12-15)</sup>が安定した血中濃度の維持に重要であることがわかってきている。今回我々は、アトピー性皮膚炎にCyAを食前投与し、その血中濃度を測定するとともに、臨床症状の改善を比較し、therapeutic drug monitoring (以下TDM) に基づく投与量および方法を検討したので報告する。

## 症 例 1

**患 者** 34歳男性  
**初 診** 2008年12月24日  
**既往歴** 特記すべきことなし。  
**家族歴** 特記すべきことなし。

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目  
2) 旭川医科大学 皮膚科学教室

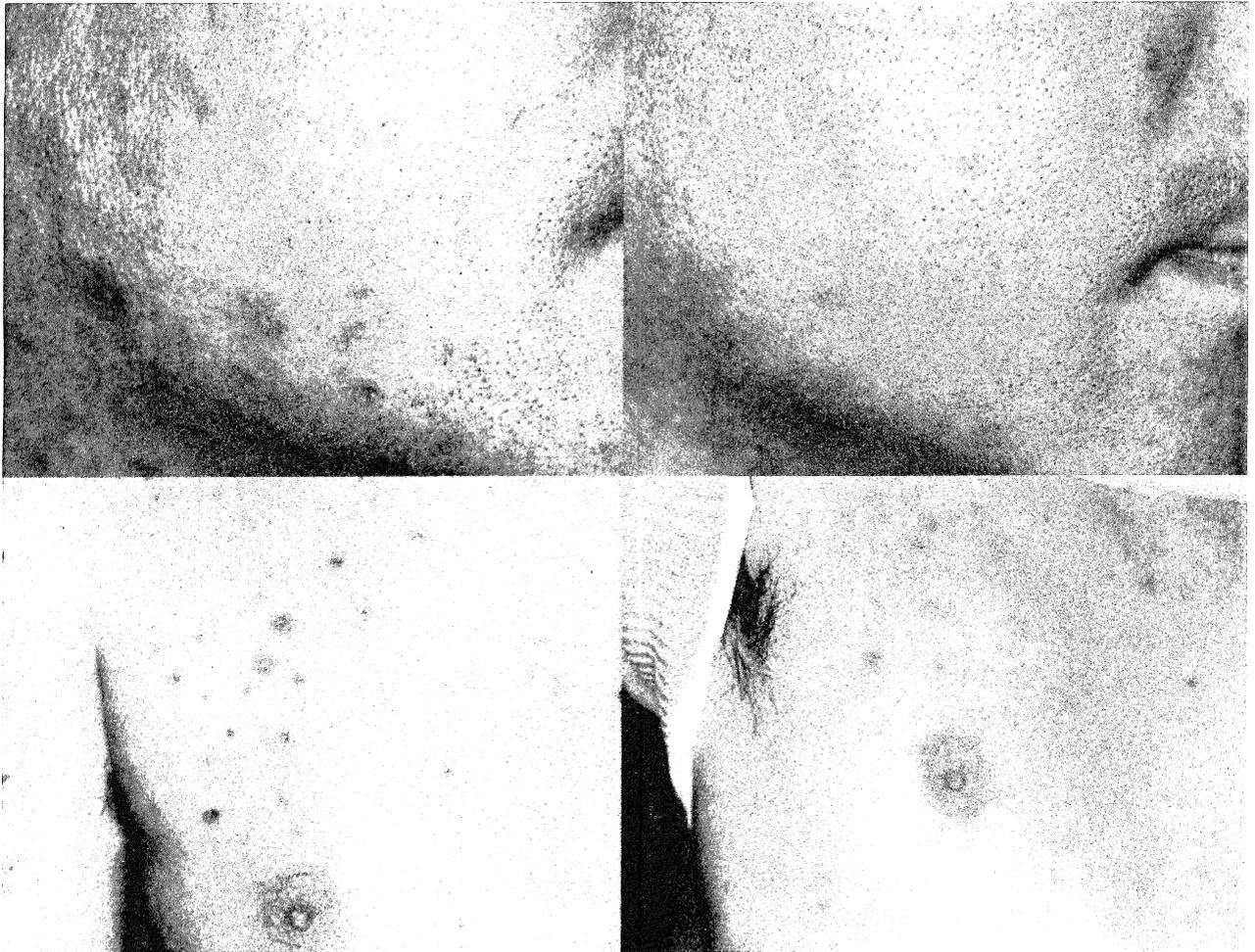


図1 症例1 臨床像

左, 初診時。顔面を含む全身に掻破痕が散在。  
右, 退院時。掻破痕は減少し, 顔面は改善。

**現病歴** 28年前から, 湿疹病変があり, 成人になり徐々に改善。近医で定期診察を受けていたが, 仕事が多忙となり, 皮疹とかゆみが増悪したため当科を紹介された。

#### 初診時現症

略全身に紅斑が存在。鱗屑, 痂皮を伴う掻破痕が全身に散在 (図1)。皮疹の重症度は文献10に準じ, 4項目の臨床所見すなわち1) 紅斑・浮腫, 2) 丘疹, 3) 浸潤, 4) 痒疹・苔癬化を1) 頭部, 2) 体幹前面, 3) 体幹後面, 4) 右腕, 5) 左腕, 6) 臀部, 7) 右下肢, 8) 左下肢の8か所で, それぞれなし(0), 軽度(1), 中等度(2), 重度(3)の4段階で評価した(最高96点, 最低0点)。症例1では, 重症度は入院時52点であった(図2)。100mmのかゆみ visual analogue scale (以下かゆみVAS) を用い, かゆくてまったく眠れない(100mm) から, かゆみがなくよく眠れる(0mm) まで自己評価してもらった。

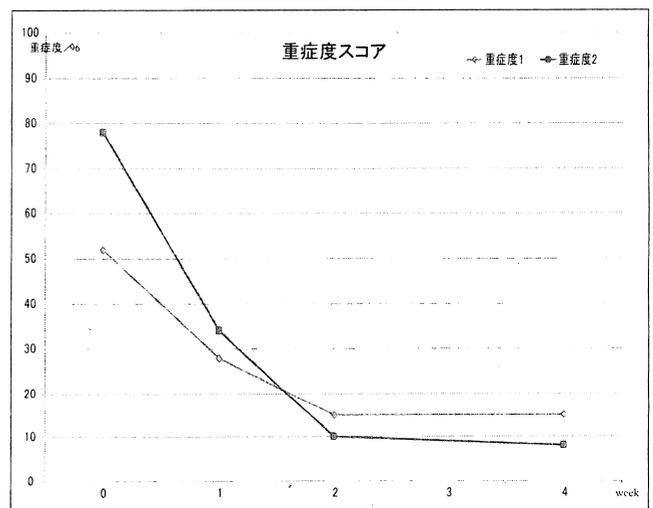


図2 重症度スコアの推移。重症度1は症例1を, 重症度2は症例2のデータを示す。いずれも一週間の治療で改善傾向を示し, 二週目で改善した。

症例1は入院時100mmであった(図3)。IgEは7051 IU/mlであった。

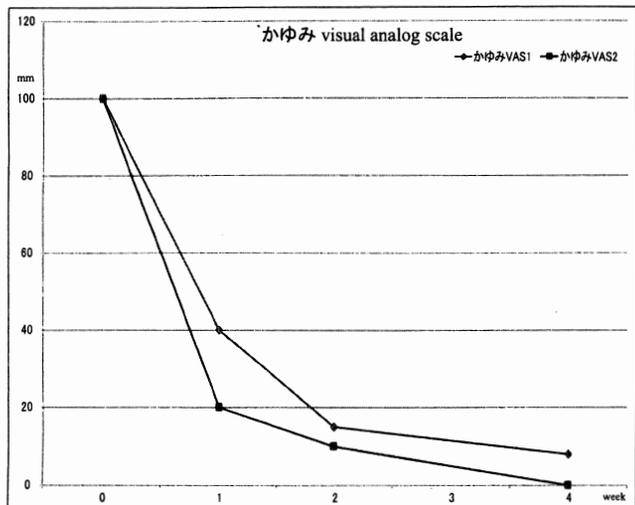


図3 かゆみVASの推移。かゆみVAS1は症例1をかゆみVAS2は症例2のデータを示す。一週間の治療でいずれもかゆみは半減した。

#### 治療と経過

即日入院し、同日から全身のステロイド外用をプロピオン酸クロベタゾール、顔面には吉草酸ベタメタゾンを開始、クレアチニンクリアランス（以下Ccr）が133ml/minであることを確認したのちCyAを朝夕食前200mg/日（3.08mg/Kg）で開始した。入院3日目からかゆみVASは減少し、4日目から、体幹四肢の外用はプロピオン酸ベクロメタゾン、顔面頸部はタクロリムス外用剤へ変更した。1週間で皮疹の重症度は28に（図2）、かゆみVASは40へ減少した（図3）。シクロスポリン血中濃度を2回測定し、平均値を算出した（図4）。トラフレベル（以下TL（=C0））は120ng/ml、血中最高濃度（以下Cmax）は内服1時間後血中濃度（以下C1）で745ng/ml、0から4時間の血中濃度曲線下面積（area under the concentration-time curve 0-4（以下AUC 0-4））は1958ng・hr/mlであった。トラフレベルがやや高く、150mg/日（2.31mg/Kg）へ減量、入院2週目の皮疹の重症度は15（図2）、かゆみVASは15（図3）となった。CyAの血中濃度はTL98ng/ml、Cmaxは2時間後（以下C2）で620ng/ml、AUC 0-4は1849ng・hr/mlとTLの減量とAUC 0-4がほぼ維持できた（図4）。退院し、さらに減量を行った。内服コンプライアンスを考慮し、3週目から朝食前一日一回100mg/日（1.54mg/Kg）とし、外来で血中濃度の測定を行った。初診後4週目の皮疹の重症度は15（図2）、かゆみVASは8（図3）となり、TL、45ng/ml、CmaxはC1で1100ng/ml、0から2時間の血中濃度曲線下面積（area under the con-

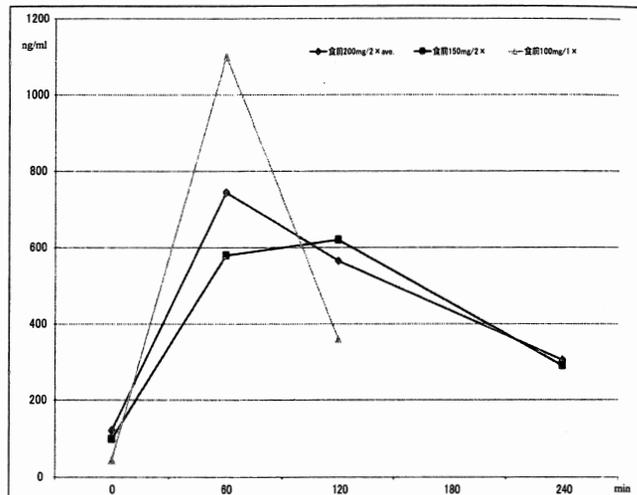


図4 症例1のCyA血中濃度の推移。食前200mg/2x ave. は200mg内服時の平均を示す。

centration-time curve 0-2（AUC 0-2）は1302ng・hr/mlと（図4）低下するも、皮疹も良好な状態を保っている（図1）。

#### 症例2

患者 37歳男性

初診 2009年2月2日

既往歴 特記すべきことなし。

家族歴 特記すべきことなし。

現病歴 幼少期、30年前から、湿疹病変があり、成人になり徐々に改善。平成3年から、平成10年まで海外で生活した際は、皮疹は全くない状態であった。帰国後、近医で定期診察を受けていたが、皮疹とかゆみが増悪し、当科を紹介された。

#### 初診時現症

略全身に紅斑が存在。鱗屑、痂皮を伴う掻破痕が全身に散在（図5）。皮疹の重症度は入院時78点であった（図2）。かゆみVASは入院時100mmであった（図3）。IgEは5000IU/ml以上であった。

#### 治療と経過

即日入院し、同日から全身のステロイド外用をプロピオン酸クロベタゾール、顔面のステロイド外用を吉草酸ベタメタゾンとし、Ccrが113ml/minであることを確認したのちCyAを朝夕食前200mg/日（3.18mg/Kg）で開始した。翌日からかゆみVASは減少し、体幹四肢の外用は吉草酸ベタメタゾン、顔面頸部の外用はタクロリムス軟膏に変更した。1週目の皮疹の重症度は34（図2）に、かゆみVASは20（図3）へ減少した。このときのCyA血中濃度はTL73ng/ml、CmaxはC1で1100ng/ml、AUC 0-4は2241ng・hr/mlであった

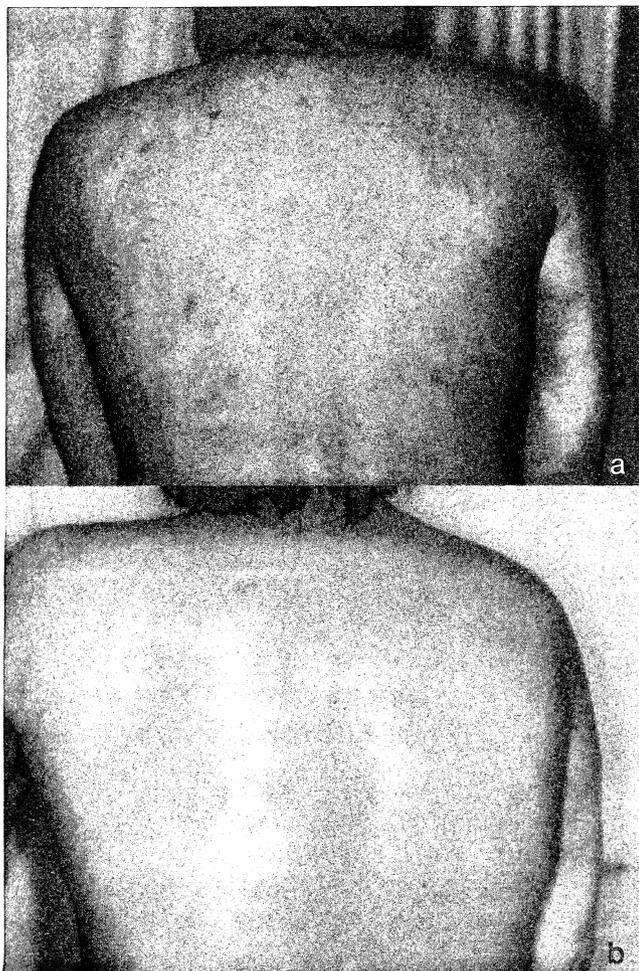


図5 症例2臨床像

a入院時。全身が紅斑，掻破痕と潰瘍で覆われている。b退院時。炎症後色素沈着があるものの，皮疹はほとんど認められない。

(図6)。さらにCyAを150mg/日(2.20mg/Kg)へ減量，入院2週目の皮疹の重症度は10(図2)，かゆみVASは10(図3)となった。CyAの血中濃度はTL84ng/ml，CmaxはC2で800ng/ml，AUC0-4は2037ng·hr/mlとTLの減量とAUC0-4がほぼ維持できていた(図6)。通院加療を考慮し，さらに減量を行った。3週目から，朝夕食前一日二回100mg/日(1.59mg/Kg)とし，初診後4週目の皮疹の重症度は8(図2)，かゆみVASは0(図3)であり，TLは79ng/ml，CmaxはC1で620ng/ml，AUC0-4は1384ng·hr/mlであり(図6)，皮疹も良好な状態を保ち退院した(図5)。

## 考 按

尋常性乾癬における食後CyA投与のTDMはほぼ確立されており<sup>13)</sup>，さらに近年は食前投与によるより

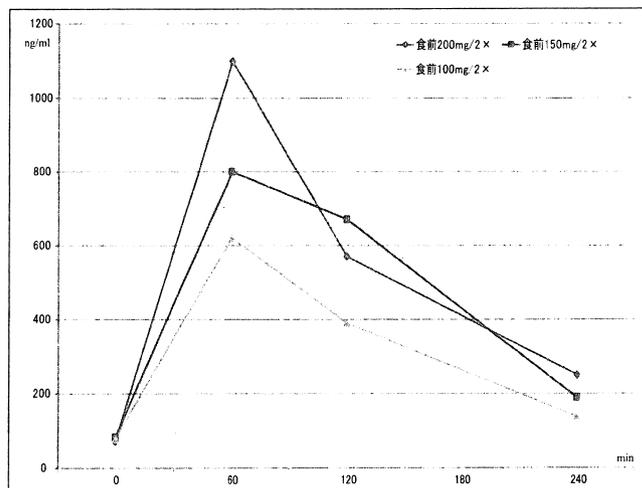


図6 症例2のCyA血中濃度の推移

表1：本検討で得られたアトピー性皮膚炎の食前CyA療法におけるTDMの目安(案)

	トラフ値	Cmax(C1)	AUC0-4
	ng/ml	ng/ml	ng·hr/ml
導入期(2.5mg/Kg以上)	100以下	700-1100	1900-2300
維持期(2.5mg/Kg未満)	80以下	600-800	1300-2000

TDMの目安も示されてきている<sup>12,14,15)</sup>。食前投与と食後投与の大きな変化は，CmaxがC2からC1となること，AUCが約1.6倍に増加することである<sup>12,14)</sup>。

今回我々はアトピー性皮膚炎にCyAを食前投与し，良好な臨床効果を得た。TDMの目安として，2.2から2.3mg/Kg以下で，C1を600から800ng/mlにすることで，かゆみ，皮疹ともに良好にコントロールできると考えられた(表1)。ただし，2例はいずれも，約3mg/kgの投与量からの減量でのコントロールであり，これは乾癬における，3から2mg/kgへの減量については，スムーズに減量しやすいとした報告<sup>11)</sup>に準じている。私見であるが，外来症例において初回から1.5mg/kgの少量投与ではかゆみのコントロールに難がある症例も経験している。アトピー性皮膚炎に対するCyAの投与量も，2mg/kg未満でのコントロール症例の報告はなく<sup>9,10)</sup>，少なくとも，2-3mg/Kgで開始するのが現実的と考えられた。この理由としては，アトピー性皮膚炎のかゆみが，通常のかゆみと異なりTh2サイトカインの産生によることと関係しているためと考えられる。CyAはカルシニューリン阻害によるIL-2を主体としたサイトカイン産生抑制作用をひきおこし，さらにIL-4，IL-5サイトカインを抑制する事によりかゆみを抑制していると考えられる。そのため，投与量がサイトカイン産生抑制に必要とされ

る有効血中濃度(表1)に達していないとアトピー性皮膚炎のかゆみに有効でない可能性がある。また、構造式は異なるが、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムス外用剤も、皮疹の改善に加え予想以上にかゆみを減少することはよく経験する事であり<sup>6, 8)</sup>、同様のサイトカイン産生抑制がおこっている可能性が示唆される。別に、CyAはIgEの肥満細胞への結合も減少させるとした報告もあり<sup>16)</sup>、現在使用されている抗ヒスタミン剤との効果の違い、特にCyAが数日間での効果を認めることが、アトピー性皮膚炎の肥満細胞を介したかゆみの病態を解明する手掛かりになるかもしれない。

今回は、さらに投与量を一例目は1.5mg/Kg、一日一回朝食前へと減量、二例目は1.6mg/Kg、一日二回朝夕食前へと減量した。一回投与の方がTLも低く、C1も高かった。一例目は外来での採血であり、AUC0-2しか測定できなかったため、この値で一日二回投与と比較すると、有効血中濃度はどちらも維持されるものの、AUC0-2は1302ng・hr/mlと1708ng・hr/ml(854ng・hr/ml×2)となり、効果の持続は一日二回投与の方が長い可能性が示された。少量での投与方法については更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

CyA内服はアトピー性皮膚炎に対し、ランダム化比較試験で有用性があると判断されたエビデンスのある薬剤であり<sup>8)</sup>、本検討は本邦で初めての食前投与を行なったうえでAUCを測定しTDMの目安を報告したものであり、今後のCyAでのアトピー性皮膚炎治療の重要な基礎データになるものと考えた。

## 文 献

- 1) Ellis C, Luger T, Abeck D et al : International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) : clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 148 : 3-10, 2003
- 2) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか : 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日皮会誌* 118 : 325-42, 2008
- 3) 中村哲史, 本間 大, 柏木孝之ほか : アトピー性皮膚炎に対する合成疑似セラミドクリームの有効性および安全性の検討. *西日皮膚* 61 : 671-81, 1999
- 4) 中村哲史 : アトピー性皮膚炎における合成セラミド含有外用剤の効果. *アレルギーの臨床* 22 : 166, 2002
- 5) 中村哲史, 飯塚 一 : アトピー性皮膚炎に対する合成疑似セラミドクリームの有効性. *AD forum* 20 : 2002
- 6) 中村哲史, 飯塚 一 : 小児アトピー性皮膚炎に対する0.03%タクロリムス軟膏の長期使用経験. *AD forum* 34 : 2005
- 7) 中村哲史, 佐藤恵美, 橋本喜夫ほか : アトピー性皮膚炎のそう痒, 睡眠障害に対する塩酸オロパタジンの有用性および安全性の検討. *西日皮膚* 65 : 503-9, 2005
- 8) 五十嵐敦之 : 乾癬以外の皮膚疾患に対するシクロスポリン治療の実際-アトピー性皮膚炎-. *MB derma* 84 : 34-9, 2004
- 9) ネオ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MECP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 : 541-52, 2008
- 10) ネオ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MECP間歇投与法の安全性および有効性評価. *臨皮* 63 : 163-71, 2009
- 11) 高橋英俊, 伊部昌樹, 木ノ内基史 ほか : 乾癬寛改例に対するシクロスポリン維持療法の検討. *西日皮膚* 59 : 883-8, 1997
- 12) 中村哲史, 橋本喜夫, 梶野真弓ほか : 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. *旭厚医誌* 18 : 66-34, 2008
- 13) Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S et al : Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration : serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin Exp Dermatol* (in press)
- 14) 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
- 15) Hashizume H, Ito T, Yagi H et al : Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 34 : 430-4, 2007
- 16) Umezawa Y, Mabuchi T and Ozawa A : Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 46 : 880-2, 2007
- 17) Wahlgren CF : Itch and atopic dermatitis : clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol* 165 : 1-53, 1991

## Examination for Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine MECP Pre-prandial Administration in Patients with Adult Severe Atopic Dermatitis.

Satoshi NAKAMURA<sup>1,2)</sup>, Yoshio HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Kaoru NISHI<sup>1,2)</sup>  
Toshihiro MIZUMOTO<sup>1)</sup>, Hidetoshi TAKAHASHI<sup>2)</sup>

**Key Words** : cyclosporin MECP, atopic dermatitis, preprandial administration, therapeutic drug monitoring

---

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

2) Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical College

We tried preprandial cyclosporin MECP and got the standard therapeutic drug monitoring for two severe adult atopic dermatitis patients. Patients excellently improved and they became decreased two ranks of the strength of steroids. This is the first report of therapeutic drug monitoring

of cyclosporin MECP for atopic dermatitis. Now, we try to decrease the cyclosporin MECP more and plan to establish therapeutic drug monitoring in a minimal dose of cyclosporin MECP.