

症例研究

シクロスポリン1日1回投与法が有効であったステロイド抵抗性重症アトピー性皮膚炎の男子例

浅利有紗¹⁾ 相澤知美¹⁾ 渡邊祥二郎¹⁾
津川浩二¹⁾ 田中 完^{1,2)} 伊藤悦朗¹⁾

抄録 重症アトピー性皮膚炎 (AD) ではシクロスポリン (CsA) 治療が保険適応とされているが、本邦において小児科領域での報告は少ない。今回、ネフローゼ症候群 (NS) で検討されているCsA 1日1回投与法が有用であった重症ADを経験した。症例は15歳男子。10歳頃よりAD (重症度分類16/20点) としてベタメタゾン外用薬を要し、経口プレドニゾロン併用後も増悪を繰り返した。NSに準じてCsA 1.3 mg/kg 1日1回食前投与を開始し、開始3週間で臨床症状の改善を認め、経口プレドニゾロン中止が可能となった。CsA投与後2時間血中濃度は350 ng/ml前後で維持され、治療開始より12か月経過したが副作用は認めていない。本症例はCsAを1日1回投与とすることで、推奨量に比べ低用量での効果が得られた。小児の重症ADに対するCsA 1日1回投与法は有用な治療の一つであることが示唆された。

弘前医学 70 : 77—81, 2019

キーワード : アトピー性皮膚炎 ; 小児 ; シクロスポリン。

CASE STUDY

Effective treatment with once-daily administration of cyclosporine A of a boy with steroid-resistant severe atopic dermatitis

Arisa Asari¹⁾, Tomomi Aizawa¹⁾, Shojiro Watanabe¹⁾,
Koji Tsugawa¹⁾, Hiroshi Tanaka^{1,2)}, and Etsuro Ito¹⁾

Abstract We report an effective treatment with once-daily administration of cyclosporine A (CsA), an immunosuppressant which has been successfully treated the children with nephrotic syndrome (NS), of a boy with severe atopic dermatitis (AD). A 15-year-old boy with a history of AD suffered from repeated exacerbations (severity classification of 16/20) even he had been treated with a combination of betamethasone ointment and oral administration of prednisolone from the age of 10. According to the NS therapy, he was treated with once-daily preprandial administration of CsA with an initial dose of 1.3 mg/kg/day. Three weeks after the initial treatment of CsA, clinical condition was improved, and it was become possible to discontinue oral administration of prednisolone. At 2-hour post-dosing blood level of CsA was maintained at approximately 350 ng/ml, and no side effects were observed until 12 months after treatment. By this treatment method, the efficiency of CsA was obtained at lower doses compared to the recommended dose. Our results suggest that once-daily administration of CsA is one of the useful treatments for children with severe AD.

Hirosaki Med. J. 70 : 77—81, 2019

Key words: atopic dermatitis; pediatrics; cyclosporine A.

¹⁾ 弘前大学医学部附属病院小児科

²⁾ 弘前大学教育学部教育保健講座

別刷請求先：浅利有紗

令和元年7月3日受付

令和元年8月28日受理

¹⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University Hospital

²⁾ Department of School Health Science, Faculty of Education, Hirosaki University

Correspondence: A. Asari

Received for publication: July 3, 2019

Accepted for publication: August 28, 2019

はじめに

アトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis, AD)は、増悪と寛解を繰り返す掻痒のある皮疹が主病変となる疾患である¹⁾。小児ADでは、強い掻痒や皮疹が学校生活に支障をきたし生活の質や社会性に大きな影響を与えるため、病勢のコントロールが重要となる。体表面積の30%以上に皮疹を認め、既存治療で十分な効果を得られない成人の重症ADに対しては2008年にシクロスポリン(cyclosporine A, CsA) 1日2回食後投与による治療が保険適応となったが¹⁾、本邦における小児科領域での使用経験は少ない。一方、欧州では1993年よりCsA治療が小児の重症ADに適応されており、その有効性が報告されている^{2,3)}。

今回、われわれは抗アレルギー薬やvery strongクラスのステロイド(ベタメタゾン)外用薬、プレドニゾロン経口投与などの既存治療を十分行ったにも関わらず、効果不十分で症状のコントロールに難渋した重症ADの15歳男子例に対し、小児のネフローゼ症候群(Nephrotic syndrome, NS)の領域で有用性が示唆されているCsA 1日1回食前投与方法^{4,6)}を用いたところ、低用量で病勢の速やかな改善が得られた。1日1回投与法は2回投与法に比べてCsAの1日総投与量が少なくなることから副作用軽減や医療費の削減も期待される⁴⁾。小児の重症ADにおいてもCsA 1日1回食前投与の有用性が示唆された初めての症例であるため報告する。

症例 15歳, 男子。

主訴 皮疹と掻痒。

既往歴 食物アレルギー(卵, 小麦, 牛乳), 自閉症。

家族歴 特記事項なし。

現病歴

10歳頃より皮疹と掻痒が出現し、近医皮膚科でADの診断で加療されたが改善に乏しいため前医小児科を受診した。血清IgE値の著明な高値と好酸球増多があり、スプラタストシル酸塩(商標名: アイピーディカプセル)投与で治療行われたが病勢が落ち着かず、20XX年4月某日(当時11歳)に当科外来を紹介された。当科受診後は

抗ヒスタミン薬, 少量マクロライド系抗菌薬, very strongクラスのステロイド(ベタメタゾン)外用薬による外来治療が継続されたが増悪を繰り返し、20XX+2年12月(当時13歳)よりプレドニゾロン経口投与を追加するも病勢コントロールに難渋した。

初診時現症

身長155.5cm, 体重58.6kg, 体温36.5度。咽頭発赤なし, 頸部リンパ節腫脹なし。呼吸音は清, 心音はリズム整で雑音なし。腹部は平坦・軟, 肝脾腫無し。下腿浮腫なし。関節腫脹や疼痛なし。両眼周囲, 両前腕~手指, 腹部, 腰部~臀部, 両下肢の皮膚に強い掻痒を伴う紅斑や丘疹があり, 掻爬による一部びらんを認めた(図1, 左)。これらの皮疹の範囲は体表面積の約40%に及んだ。

皮膚炎の重症度評価は日本皮膚科学会AD重症度分類(簡便法, 無症状0点~最重症20点)を用いて評価した¹⁾。CsA治療前の重症度は20点中16点(頭頸2点, 前体幹4点, 上肢3点, 後体幹4点, 下肢3点)であった。

検査所見

生化学検査で血清中の非特異的IgE値16,935 IU/mLと著明な高値を認め, 末梢血白血球分画では好酸球の割合が4.3%であった。ヤケヒョウダニやハウスダストの特異的IgE値が100UA/mLを超えて著明高値であった。ほか末梢血血算や生化学検査, 免疫学的検査では異常を認めなかった。

治療経過(図2)

体表面積の約40%に及ぶ皮疹を認め, 既存治療を十分に行なったにも関わらず症状の改善を認めない重症ADと判断し, 本人と保護者に十分な説明と同意を得た後, 小児の重症ADに対する有効性および安全性が報告されているCsA治療^{2,3)}を開始した。CsA投与方法は, 小児NSで検討されている1日1回食前投与方法を用い, 1.3 mg/kg/dayから開始した。なお, 食前投与法は食後投与法に比してCsAの血中濃度の安定化が得られるとされている^{7,8)}。CsA血中濃度のモニタリングは投与後0~12時間のarea under the concentration-time curve(AUC₀₋₁₂)と最も相関のある, 投与後

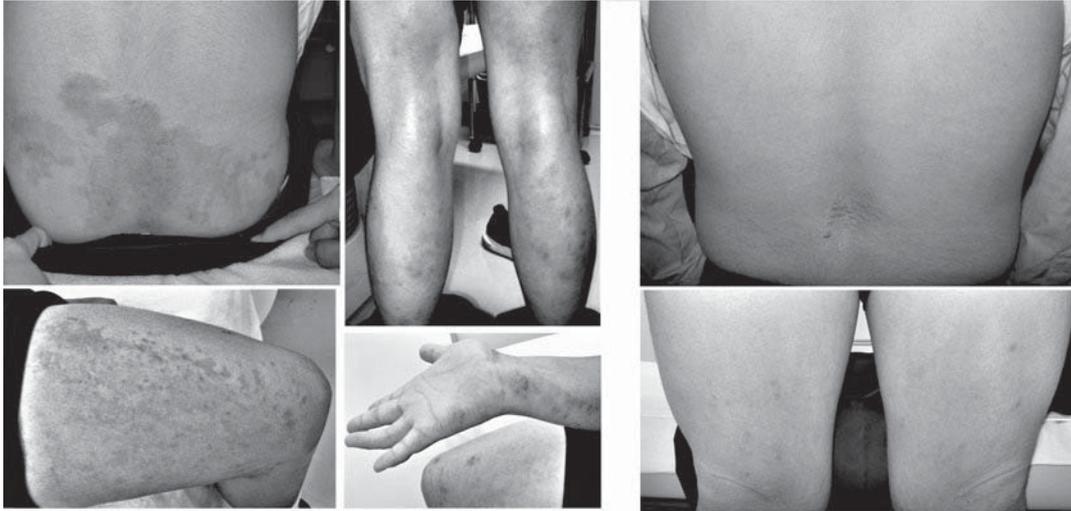


図1 皮膚所見(左:CsA 治療前, 右:CsA 治療後)

左:CsA 治療前, 強い掻痒を伴う皮疹があり, 掻爬によるびらんを認めた.
右:CsA 治療開始19週後, 皮疹および掻痒の改善を認めた.

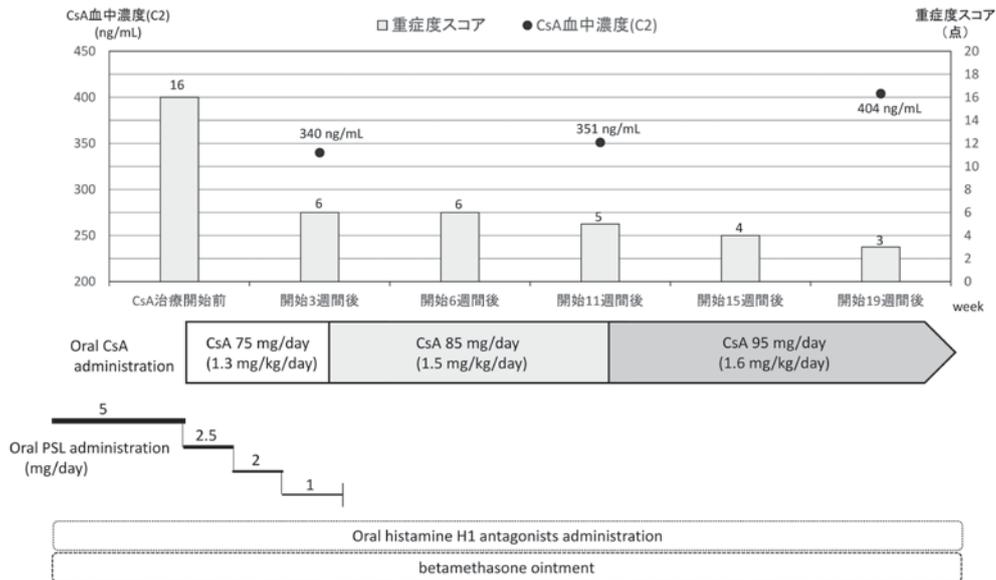


図2 治療経過

CsA : cyclosporine A

C2 : 投与後 2 時間血中濃度

PSL : prednisolone

重症度スコア : 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類簡便法によるスコアリング, 無症状 0 点~最重症 20 点.

2 時間血中濃度(C2)を用いた^{8,9)}. AD 治療での至適 C2 濃度に対する一定の見解は無いため, 小児 NS 治療に準じて 600 ng/mL 前後を一応の目標とした⁷⁾. 副作用の観察項目として血清クレアチニン値と血圧測定を行った.

治療開始 3 週の C2 は 340 ng/mL と低値なが

ら重症度スコアは 16 点から 6 点(頭頸 1 点, 前体幹 0 点, 上肢 2 点, 後体幹 1 点, 下肢 2 点)に改善した. C2 としてはまだ低値であり, さらなる重症度の改善も望まれたため 1.5 mg/kg/day に増量したが, 治療開始 11 週の時点で C2 と重症度はほぼ横ばいであったため, CsA を 1.6 mg/kg/

day まで増量し, 治療開始19週の時点でC2は404 ng/mlで重症度は3点(頭頸0点, 前体幹0点, 上肢1点, 後体幹1点, 下肢1点)とさらに改善を認めた. 皮疹は著明に改善し(図1, 右), 重症度スコアの改善率81%であった. プレドニゾロン経口投与は, CsA内服開始とともに減量し, CsA治療開始後3週で終了した. この間, 血清クレアチニン値は0.5~0.6 mg/dL, 血圧110/60 mmHg台で推移し, 有意な有害事象は認めなかった. CsA治療開始後12ヶ月まで同量のCsA投与を継続し, 皮疹は良好にコントロールされ腎毒性を含めCsAに関連する有害事象は発生していない.

考 察

ADの重要な病態の一つとして, 皮膚バリア機能の低下による皮膚の被刺激性の亢進が挙げられる. AD患者の皮膚組織では, ヘルパーT細胞(Th細胞)の活性化により炎症性サイトカインが産生され, 皮膚組織のフィラグリンの発現が低下し皮膚バリア機能の低下をきたすと言われている¹⁾. CsAはカルシニューリン阻害作用により, Th細胞による炎症性サイトカイン産生を抑制し免疫抑制作用を示すほか, 掻痒を引き起こすヒスタミン等のメディエーターの遊離抑制など様々な面から効力を発揮すると考えられている¹⁰⁾. 既存治療でも改善しない成人の重症ADに対するCsA治療は保険適応となっているが, 小児の重症ADに対する使用経験は国内では少ない. 一方, 国外では小児例においてもその有用性が報告されており, Harperらは小児の重症AD患者40名に対しCsA投与を行い, 重大な有害事象は発生せず臨床的に有効であったと報告している²⁾. さらに, Hernándezらは小児の重症ADに対しCsA治療を行った63例を検討し, CsA治療開始後速やかな症状の改善を認め, 治療後1年以上の経過観察においても重大な有害事象は認められなかったと報告した³⁾. CsAの投与法は小児NSにおける検討から, CsA1日1回食前投与法は1日2回食後投与法と同等の治療効果を示す一方で, より低用量で有効血中濃度の維持が可能であり腎毒性などの有害事象の軽減も期待できる可

能性が示唆されている⁴⁾. この点に関して, 白樫らは重症ADに対するCsAの薬物動態学に基づいた至適投与法を検討し, 従来の1日2回食後投与に比して1日1回食前投与は薬剤の吸収効率が良く, 低用量で有効血中濃度が得られ全例で症状の改善を認めたと報告している⁸⁾. 皮膚科領域からは乾癬の治療として体重に依らないCsA100mg 1日1回固定内服法の高い有効性と安全性が示されている¹¹⁾. 実際, 小原らは体重33kg~80kgの重症AD患者19例に対し, 乾癬治療で行われているCsA100mg 1日1回内服法を行い, 体重当たりの投与量による有効性の差はなく速やかな症状の改善が見られ, 治療期間中の有害事象は認めなかったと報告している¹⁰⁾. 本症例では小児NS診療ガイドラインで推奨されているCsA投与量2.5~5 mg/kg/日⁵⁾よりも少ない投与量を用いて皮膚症状の改善が得られた. これに伴いC2は, NS治療で至適血中濃度とされる600~800 ng/mL⁹⁾より低値で維持されたにも関わらず皮膚症状は改善し, 再増悪はなかった. 今後寛解状態を維持していく上で, CsA投与が長期化する可能性も考えられるが, CsA長期投与で問題となるのは腎毒性である. CsAによる腎毒性はCsAによる腎血管の攣縮や尿細管上皮への直接侵襲, サイトカイン誘導などがその機序として示唆されており, 薬剤への暴露時間が短いほど腎毒性の軽減が想定される^{7, 8, 12)}. この点CsA1日1回投与法は, 1日2回投与よりも薬剤への暴露時間が短くなることで腎毒性軽減効果も期待される. 以前, われわれは1日1回食前投与法でCsAを長期投与されている小児NSと自己免疫疾患の8例について腎生検を行い, 全例にCsA腎症を認めなかった¹³⁾. 本症例でも今後のCsA投与に際して, CsAを1日1回食前投与とすることで有効性を維持しながら低用量での投与が可能となり腎毒性の軽減効果も期待できると考えられた. 以上より, 難治性の重症ADに対してCsA投与は有用な治療の選択肢の一つとなり得ると考えられた.

今回われわれは, 小児のステロイド抵抗性重症ADに対し, CsA治療が有効であった症例を経験した. 本症例では, CsA投与方法を従来の1日2回食後投与ではなく, 小児NSの領域で検討されているCsA1日1回食前投与法を用い,

CsA 投与開始後3週間で皮疹の著明な改善を認めプレドニゾロン経口投与の中止が可能となった。その後12か月間 CsA 1日1回食前投与を継続したが、腎毒性を含め有害事象は認められていない。本症例の経験から難治性の小児重症ADに対し、CsA治療は有用な治療の一つであることが示唆された。今後、腎毒性を含めた有害事象の発現を念頭に置いた慎重な経過観察が必要である。

本論文の主旨は第168回日本小児科学会青森地方会(八戸市)で発表した。

利益相反

すべての著者に、本研究内容に関する利益相反はありません。

引用文献

- 1) 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士, 田中暁生, 梶島健治, 菅谷誠, 室田浩之, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版. 日皮会誌. 2016;126:121-55.
- 2) Harper J I, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork M J, Finlay A Y, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000;142:52-8.
- 3) Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin MA, Aparicio-López C, de Lucas-Collantes C. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:837-42.
- 4) Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa T, Ito E, Tanaka H. Benefits of once-daily administration of cyclosporine A for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220:183-6.
- 5) 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013. 東京: 診断と治療社; 2013. p.10-7.
- 6) Tanaka H, Nakahata T, Ito E. Single-dose daily administration of cyclosporine A for relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1055-8.
- 7) Takeda A, Horike K, Onoda H, Ohtsuka Y, Yoshida A, Uchida K, Morozumi K. Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome: preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. *Nephrology*. 2007;12:197-204.
- 8) 白樫祐介, 杉浦丹, 藤本篤嗣, 加茂真理子. アトピー性皮膚炎における低用量シクロスポリン1日1回食前投与の有用性. 日皮会誌. 2011;121:3343-8.
- 9) Nakahata T, Tanaka H, Tsugawa K, Kudo M, Suzuki K, Ito E, Waga S. C₁-C₂ point monitoring of low-dose cyclosporin A given as a single daily dose in children with steroid-dependent relapsing nephrotic syndrome. *Clinical Nephrol*. 2005;64:258-63.
- 10) 小原勇氣, 竹尾友宏, 春日井親俊, 柳下武士, 秋田洋一, 渡辺大輔. アトピー性皮膚炎患者におけるシクロスポリン100mg 1日1回内服療法の有効性の検討. 日皮会誌. 2013;123:1799-1806.
- 11) Shintani Y, Kaneko N, Furuhashi T, Saito C, Morita A. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporine microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 2011;38:966-72.
- 12) 佐々木聡, 伊東広臨, 岡本孝之. モデルマウスを用いたシクロスポリンの腎臓への作用の多様性解析. 今日の移植. 2009;22:661-3.
- 13) Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E. Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine A given as a single daily dose. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209:191-6.