

獣医医療開発株式会社主催セミナーより

明日から使いこなそう免疫抑制剤 ～シクロスポリンの使い方の要点を中心に～

湯木正史 Masashi Yuki 湯木どうぶつ病院



はじめに

免疫抑制剤を使いこなすためには、免疫システム、免疫介在性疾患の発生機序について理解しておく必要があるが、今回は紙幅の都合により割愛する。また、獣医学領域で使用される免疫抑制剤としては、副腎皮質ホルモン製剤、アザチオプリン、シクロスポリンが代表的だが、それらの主な作用機序や副作用、薬剤耐性、適応症例などについては、本誌2013年8月号(p81-84)に「これだけは知っておきたい免疫抑制剤の基礎知識」として概略をまとめているため、今回はシクロスポリンに絞って、使用にあたって知っておかなければならない要点をおさらいも含め概説したい。

シクロスポリンについて

シクロスポリン (Cyclosporine) は真菌から分離された環状ポリペプチド抗生物質のひとつである。シクロスポリン製剤として発売されているものの代表格には、ヒト用ではサンディミュン®とネオーラル®, 獣医学領域ではアトピカ®とシクロキャップ®(図1)がある。液剤, 注射, カプセル, またヒトの後発品では粉剤もある。薬用量は疾患によって異なるが、基本的には5～10 mg/kgである。体重10kgの場合、5 mg/kgで使うと1日あたり(病院価格で)450円ほどになるので、免疫抑制剤の中でも高価な部類に入る。

主な作用は、カルシニューリン阻害薬として、①インターロイキン-2 (IL-2) およびインターフェロン- γ (IFN- γ) を抑制し、②サイトカイン受容体の産生を選択的に抑制する。また、免疫調節作用(T細胞以外に対する作用)としては、①肥満細胞や肥満細胞ヒスタミン放出抑制作用、IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, 腫瘍壊死因子(TNF)の阻害作用、②好酸球やアレルギー性の炎症の誘導の阻止、③皮膚へのIgEや肥満細胞依存性の細胞浸潤を阻害することが挙げられる^{1,3}。

副作用としては消化器症状(食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢)が15～25%を占め、特に嘔吐が多い。それ以外には、歯肉



図1 シクロキャップ®

「犬のアトピー性皮膚炎による症状の緩和」を適応症としたシクロスポリン製剤。動物の嫌がる特異臭をなくし、小型の軟カプセルでできているなど、投与しやすいように工夫されている。また、コンパクトな外箱など使いやすさにも配慮されている。発売元：日本全薬工業(株)

肥厚, 乳頭腫症, 神経症状, 肝機能障害, 多毛などが報告されているが、それらはまれである^{1,3}。また、あまり知られていないが、シクロスポリンのグルコース恒常性に対する障害も示唆されている。糖尿病などグルコース恒常性に異常を認める症例に対するシクロスポリン療法には、注意が必要である⁴。

● 適応症例

適応症例を表1に示す。犬アトピー性皮膚炎だけでなく、免疫介在性疾患での応用が増えてきている^{1,3}。猫においてもアトピー性皮膚炎をはじめ、様々な疾患で使用されている。

● 知っておきたいポイント

シクロスポリン製剤として最初にサンディミュン®が開発されたが、吸収されにくいという性質があった。そこで、サンディミュン®を改良し、吸収性をよくしたものがネオーラル®である。シクロスポリン製剤には、吸収性に優れる製法で作られたものと、吸収性に劣るものがあるので注意が必要である。現在、動物薬として発売されているアトピカ®やシクロキャップ®は製剤化に工夫がなされ、吸収のばらつきが

表1 適応症例

・アトピー性皮膚炎
・免疫介在性溶血性貧血
・免疫介在性血小板減少症
・再生不良性貧血
・肛門周囲腫瘍, 肛門フルンケルン症
・皮脂腺炎
・炎症性腸疾患
・落葉状天疱瘡
・髄膜脳脊髄炎
・無症筋無力症
・免疫介在性多発性関節炎
・移植

少なく、安定した血中濃度が得られるように設計されているので、安心して使用できると言えよう。

一方、ヒト用シクロスポリンの後発医薬品にはかなり安価なものもあるが、シクロスポリンの吸収性が改良されているのかは分からないため、使用にあたっては留意が必要である。実際、5年前に行われた動物病院でのシクロスポリン製剤の販売金額調査では、サンディミュン®がネオオーラル®を上回っており、さらには後発医薬品も大きなシェアを占めていた。知らず知らずのうちに効果の出にくい製品を選択しているおそれがあるので、注意が必要である。

● 投与方法

正しいシクロスポリンの投与方法として、添付文書には食事後2時間後の投与と明記されている。食事後2時間後とは、要は空腹時である。空腹時に投与されたシクロスポリンは2時間後に血中濃度がピークに達する。一方、食事と一緒に与えたケースでは血中濃度にかんがりのばらつきが出るが分かっている⁵。

この空腹時投与が守られておらず、シクロスポリンの効果を減弱させている可能性を忘れてはならない。筆者も、難治性の犬アトピー性皮膚炎の症例において空腹時投与が守られず治療に苦勞していたのが、食事の2時間後投与を厳守してもらった結果、良好な効果が得られた経験がある。

その一方で、嘔吐など消化器症状が出てしまう場合に、シクロスポリンをやむを得ず食事と一緒に投与することもある。その際は、空腹時に使用して効果が得られることを確認した上で、食事と一緒に投与し、同じく効果が持続するならば、それもひとつの方法と考えている。ただし、食事と一緒に投与する場合は、効果が減弱する可能性について飼主主に事前に説明しておくべきである。

犬のアトピー性皮膚炎におけるシクロスポリンの投与量は

表2 犬・猫の代表的な免疫介在性疾患に対するシクロスポリンの投与量およびトラフレベル

適応症例	投与量	目標トラフレベル
犬の肛門周囲腫瘍	5~7.5 mg/kg, bid, po	100 ~ 600 ng/mL
犬の炎症性腸疾患	5 mg/kg, sid, po	
犬の免疫介在性溶血性貧血	10 mg/kg, bid, po	
猫の特発性赤芽球ろう	4 mg/kg, bid, po	

5 mg/kg/sidの4週間連続投与である。アトピカ®という名が示す通り、犬アトピー性皮膚炎に関してのシクロスポリンの投与は広く研究されているが、犬アトピー性皮膚炎ではシクロスポリン血中濃度と投薬効果に関連は見い出せないことから、シクロスポリン血中濃度のルーチンな測定は必要ないとする研究結果が報告されている⁵。

代表的な免疫介在性疾患におけるシクロスポリンの投与量およびトラフレベル（最低血中濃度）は表2のとおりである^{1,3}。免疫介在性疾患では、5~10 mg/kg/s~bidで使用されることが多く、その際のトラフレベルは100~600 ng/mLとされている^{1,3}。犬アトピー性皮膚炎では、シクロスポリンの血中濃度を測定する必要はないと前述したが、これは免疫介在性疾患には当てはまらない。

Archerらの研究において、健康な犬7頭に高用量（10 mg/kg, q12h）と、低用量（5 mg/kg, q24h）のシクロスポリンを経口投与し、8日後にIL-2, IL-4, IFN- γ の測定を行った結果、高用量ではIL-2ならびにIFN- γ が有意に抑制されたが、低用量ではIFN- γ のみ有意に抑制されたと報告されている⁶。これらの結果は、シクロスポリンの作用が投与量に依存している可能性を示すものであり、効果が不十分な症例では、血中濃度の測定が有用であるであろう根拠を示すひとつである。

よくある質問に「トラフレベルは低値だが、効果は発現している？ これではよいのか？」というのがあるが、答えは「それでOK」である。例えば、抗てんかん薬を使って効果があった場合に、わざわざ血中濃度を測るだろうか。実際に血中濃度を見てみたら低かったが、発作は抑えられている症例はたくさんあるだろう。効いていれば、わざわざ血中濃度を引き上げる必要はなく、それはシクロスポリンでも同じである。

● 血中濃度の測定法

通常、薬物血中濃度は、薬物を投与すると上昇し、次第に下がっていき、薬物投与によってまた上がるということを繰り返す。最も高いところがピークレベルで、低いところが

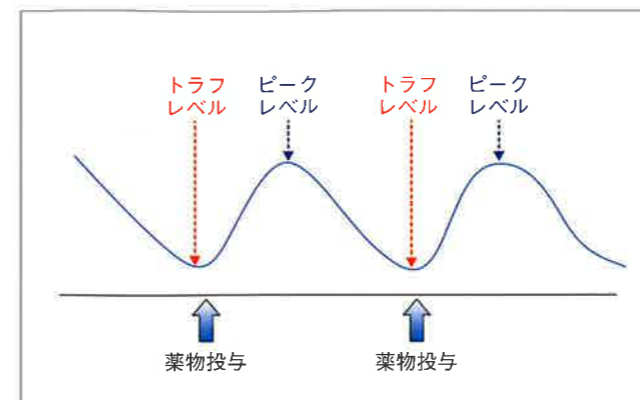


図2 血中濃度の測定法

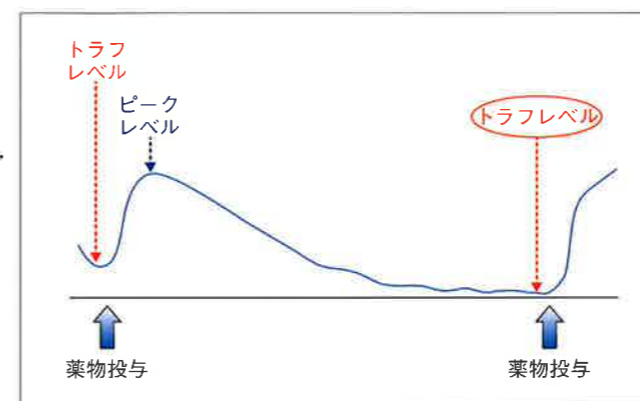


図4 シクロスポリンを1日1回投与した際の血中濃度

IBDの症例にシクロスポリンを5 mg/kg/sidで投与したときに見られた血中濃度の動き
文献7より引用・改変

トラフレベルである（図2）。基本的にはトラフレベルはその薬剤の効果を調べるものであり、副作用の有無についてはピークレベルで測定する。

シクロスポリンの血中濃度は投与して2時間でピークに達し、12時間で下がり、再び投与すれば2時間でピークになり、12時間で下がるということを繰り返す（図3）。

注意しなければならないのは、1日1回投与の場合である。ステロイド抵抗性の炎症性腸疾患（IBD）にシクロスポリンを1日1回投与し、良好にコントロールできたと報告しているAllenspachらの論文⁷では、5 mg/kg/sidという投与量が試みられている。免疫介在性疾患で推奨される投与量は5~10 mg/kg/bidとしているものが多い。5 mg/kg/sidでは薬剤投与24時間後のトラフレベルは大きく下がると予想されたが、実際にトラフレベルは34 ng/mLまで下がっていた（図4）。

免疫介在性疾患におけるトラフレベルは100~600 ng/mLが目安であると先述したが、それはあくまでもシクロスポリンを1日2回投与している場合であり、1日1回投与でのトラフレベルの目安は報告されていない。つまり1日1回投与

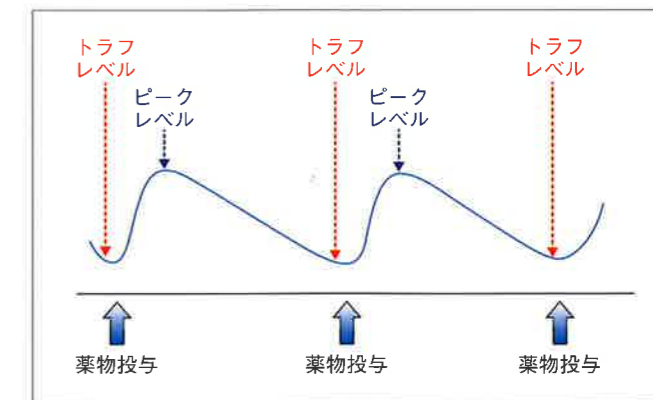


図3 シクロスポリンの血中濃度

1日2回投与の場合（イメージ）

におけるトラフレベルが100 ng/mLを切るのは当たり前であって、100~600 ng/mLに達していないという理由で投与量を上げることは間違いであり、注意が必要である。

血中シクロスポリン濃度の測定を行うタイミングについては、シクロスポリンの半減期は非常に短いため、投与開始3~5日後の測定が可能である。ただし、症例によってはシクロスポリンの反応が早急に起こらないケースもあるため、臨床的な反応が確認されてから測定の方がよいと言われている²。一般的に、1~2週間シクロスポリンを使用した段階で測定すればよいだろう。

血中シクロスポリン濃度の一般的な測定方法は、高速液体クロマトグラフィー法（HPLC）、蛍光偏光免疫測定法（FPIA）、放射性免疫測定法（RIA）である。また、化学発光免疫測定法（CLIA）もある。犬でのFPIA法による血中シクロスポリン濃度の測定は、HPLC法の1.5~1.7倍高い値となるので留意しておきたい^{1,3}。これまで述べてきた100~600 ng/mLといった数値はHPLC法で測定されたものである。我々は、三菱化学メディエンス（株）のCLIA法か（株）モノリスのRIA法で血中シクロスポリン濃度を測定することができる（専用の採血管が必要）。どちらの方法もシクロスポリンに対する抗体を使った測定法であるため、シクロスポリンそのものだけでなくシクロスポリンの分解産物まで拾っている可能性がある。このためHPLC法より高い数値になってしまうと考えられている。

● 薬物相互作用

多くの薬物同様シクロスポリンは肝臓の代謝酵素チトクロームP450 3A（CYP3A）系で代謝されるので、この酵素活性に影響する薬剤との併用には注意が必要である。

シクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬剤として、ネオオーラル製剤の添付文書に表3が挙げられている。副腎皮

表3 シクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬剤

・副腎皮質ホルモン製剤 (高用量メチルプレドニゾロン)
・カルシウム拮抗剤 (アムロジピン, ベラパミルなど)
・マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシンなど)
・アゾール系抗真菌剤 (ミコナゾール, ケトコナゾール, イトラコナゾールなど)
・クロラムフェニコール
・ニューキノロン系合成抗菌剤 (エンロフロキサシン, オフロキサシンなど)
・炭酸脱水素酵素阻害剤 (アセタゾラミドなど)

表5 シクロスポリンの腎毒性を増強させる可能性のある薬剤

・アミノグリコシド系抗菌剤 (ゲンタマイシン, カナマイシンなど)
・ST合剤 (トリメトプリム・サルファ剤)
・アムホテリシンB (ポリエン系抗生剤など)
・ニューキノロン系合成抗菌剤 (エンロフロキサシン, オフロキサシンなど)
・NSAIDs (カルプロフェン, メロキシカムなど)

質ホルモン製剤については高用量で長期間シクロスポリンと併用することはないので、あまり気にしなくてよいだろう。むしろ長期併用する可能性のあるマクロライド系抗生物質には注意が必要である。また、抗真菌剤はかなり影響すると言われている。

同じくネオオラル製剤の添付文書には、シクロスポリンの血中濃度を低下する薬剤として表4が挙げられている。オメプラゾールはプレドニゾロンを長期で使うときに併用することもあるので特に注意したい。また、シクロスポリンの腎毒性の増強が心配される薬剤としては表5が挙げられている。あまり獣医学領域で腎毒性が強力に出るとは言われていないが、念のため留意しておきたい。

● シクロスポリンとケトコナゾールとの併用はありか？

次にシクロスポリンとケトコナゾールとの併用について考えてみたい。シクロスポリンは高価なことから、獣医学領域でも投与量を下げる目的で、ケトコナゾールとの併用に関する論文が出されている。ケトコナゾールは代謝酵素チトクロームP450を抑制するため、肝臓でのシクロスポリン代謝が不十分となる結果、シクロスポリンの血中濃度が上がることを利用したものである。

2013年にGrayらが発表した論文⁸では、犬アトピー性皮膚炎の治療において、シクロスポリンとケトコナゾールをそれぞれ2.5 mg/kgづつ同時に投与したところ、シクロスポリ

表4 シクロスポリンの血中濃度を低下させる薬剤

・ST合剤 (トリメトプリム・サルファ剤)
・抗真菌剤 (テルビナフィンなど)
・高脂血症治療薬 (プロブコールなど)
・消化性潰瘍用剤 (オメプラゾールなど)
・抗生剤 (リファンピン)
・抗てんかん薬 (フェノバルビタール, ジアゼパムなど)

ン5 mg/kg投与時と同等な効果が認められたことが報告されている。実際に当院でもオーナーの経済的理由で実施した例はあり、結果は良好であった。ただし、この方法は各薬剤の負の相互作用を利用していることを忘れてはならない。肝機能低下などには十分に注意し、説明と承諾の上で行うべきである。

おわりに

シクロスポリンの投与にあたっては免疫介在性疾患であるか十分な検証が必要である。当院においても転院の症例で、IBDでシクロスポリンを長く使用していたが、調べると実はリンパ腫であったといった事例を時折経験する。また、現時点でははっきりとは分かっていないものの、副作用として腫瘍の発現に関する報告があることを付記しておきたい。

参考文献

- 1) Archer TM, et al. Oral cyclosporine treatment in dogs : a review of the literature. *J Vet Intern Med.* 2014 Jan-Feb ; 28 (1) : 1-20.
- 2) Boothe DM, et al. *Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics.* Elsevier. 2012.
- 3) Viviano KR. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013 Sep ; 43 (5) : 1149-1170.
- 4) Kovalik M, et al. Cyclosporin A therapy is associated with disturbances in glucose metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010 Apr ; 22 (2) : 173-180.
- 5) Steffan J, et al. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004 Aug ; 27 (4) : 231-238.
- 6) Archer TM, et al. Pharmacodynamic monitoring of canine T-cell cytokine responses to oral cyclosporine. *J Vet Intern Med.* 2011 Nov-Dec ; 25 (6) : 1391-1397.
- 7) Allenspach K, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2006 Mar-Apr ; 20 (2) : 239-244.
- 8) Gray LL, et al. The effect of ketoconazole on whole blood and skin cyclosporin concentrations in dogs. *Vet Dermatol.* 2013 Feb ; 24(1) : 118-125.