

症例報告

トラフ値, 血中濃度下面積測定がシクロスポリン A 至適用量設定に有用であった慢性炎症性脱髄性多発神経炎の 2 症例

竹内 朗子¹⁾³⁾ 白井 慎一¹⁾ 堀内 一宏¹⁾ 高橋 育子¹⁾ 松島 理明¹⁾
 廣谷 真¹⁾ 加納 崇裕¹⁾ 矢部 一郎¹⁾ 松本 昭久²⁾⁴⁾ 佐々木秀直^{1)*}

要旨: 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg), ステロイド治療, 血漿交換療法 (PE) では再発抑制できずシクロスポリン A (CYA) により寛解期間が延長した慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 症例を経験した。症例 1 は 58 歳女性, 症例 2 は 35 歳男性, IVIg に PE とステロイド治療の併用をおこなったが短期間で再発寛解をくりかえした。IVIg と CYA の併用療法に切りかえ, いずれもトラフ値 200ng/ml 以下, 血中濃度下面積 (AUC) 2,500ng/ml・h を目標に CYA 投与量を調整し, 寛解期間は数カ月まで延長した。本症例は CIDP での CYA 至適用量決定にトラフ値や AUC 測定が重要であることを示唆している。

(臨床神経 2012;52:172-177)

Key words: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎, シクロスポリン, 血中濃度下面積

はじめに

近年, 免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) やステロイド治療抵抗性の慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) に対するシクロスポリン A (cyclosporin A; CYA) の有効効率が報告されている。一般にシクロスポリン血中濃度管理にはトラフ値が使用されるが, ネフローゼ症候群では, 至適用量の決定に血中濃度下面積 (area under the blood concentration time curve; AUC) 0~4h 値の測定がより適していることが報告されており¹⁾, CIDP においても CYA 至適用量の検討が望まれる。今回われわれは, トラフ値 200ng/ml 以下, AUC 2,500ng/ml・h を目標に CYA を投与した結果寛解期間の延長がえられた 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1: 58 歳, 女性

主訴: 四肢脱力, 両手足のしびれ

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: X-1 年 8 月両上肢の脱力が出現, 徐々に増悪するため同年 12 月近医を受診し CIDP と診断された。X-1 年 12 月, X 年 2 月, 4 月, 5 月に, それぞれ γ グロブリン 400mg/kg/日 5 日間を 1 クールとする標準的 IVIg 療法を施行した。施行直後は著効するものの, 再発寛解をくりかえし寛解期間が徐々に短縮した。同年 6 月, 四肢脱力が急速に進行し, IVIg 療法を施行するも 10 日前後で再発するなど著明な寛解期間の短縮をみとめたため当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長 156.5cm, 体重 50.3kg 血圧 110/74 mmHg, 心拍数 78/分 整, 体温 36.5°C で一般理学所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では四肢近位筋優位の筋力低下 {徒手筋力検査 (MMT): 上肢近位筋 2/5 下肢近位筋 4/5} をみとめ, 左右差はなかった。また四肢の腱反射消失をみとめたが, 筋萎縮, 運動失調や病的反射はみられなかった。感覚系では四肢遠位にて軽度の表在覚低下と異常知覚をみとめたが, 発汗をふくめ自律神経系は正常であった。

入院時検査所見: 末梢血, 生化学, 凝固検査では異常なく, 自己抗体は TPO 抗体が 11.1IU/ml (0~3.2IU/ml) と軽度上昇していたが, その他各種自己抗体は陰性であった。免疫電気泳動検査で M 蛋白血症をみとめず, 腫瘍マーカーは CA19-9 と CA125 が軽度上昇していた。抗ガングリオシド抗体は GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GA1, Gal-c の IgG, IgM とも陰性であった。髄液検査では細胞数 2/ μ l

*Corresponding author: 北海道大学医学研究科神経内科学 [〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目]

¹⁾北海道大学医学研究科神経内科学

²⁾市立札幌病院神経内科

³⁾現 中村記念病院神経内科

⁴⁾現 定山溪病院神経内科

(受付日: 2011 年 10 月 2 日)

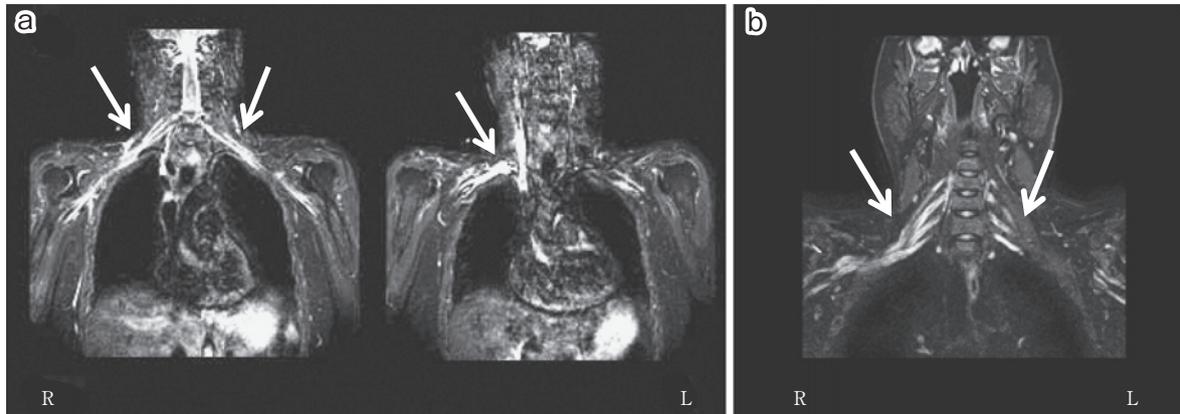


Fig. 1 Bilateral brachial plexus MRI findings.

- a) Patient 1. Coronal short T₁ inversion recovery (STIR) shows hyperintensity and swelling of the bilateral plexus (Coronal 1.5T image: TR 4,500 msec; TE 96 msec).
- b) Patient 2. Hypertrophic brachial plexus shows high signal intensity on T₁ weighted image (Coronal 1.5T STIR image: TR 4,500 msec; TE 96 msec).
- Arrows show swelling of the brachial plexus.

蛋白 38mg/dl IgG index 0.68 と正常であった。全身検索では CT, MRI で左卵巣に一部充実性部分をともなう腫瘤をみとめたが、全身 FDG-PET で異常集積はなかった。末梢神経伝導検査は、正中神経の遠位部刺激(手関節)では軽度遠位潜時の延長 (5.8ms), 運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity; MCV) の低下 (29.2m/s) をみとめるのみで、時間的分散所見はなく複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) の振幅は正常だった (6.1mV baseline-to-peak)。一方、近位部刺激(肘関節, 腋窩)ほど潜時は延長し (12.3ms, 23.4ms), MCV の低下も高度で (21.3m/s), 明瞭な時間的分散所見と CMAP 低下をみとめ (1.8mV, 1.3mV baseline-to-peak), 脱髄性運動神経障害の所見を呈した。正中神経以外の四肢運動神経においても同様に近位部刺激ほど高度の脱髄所見を呈した。また、増悪時には F 波の描出が不可能であった。感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) は正中神経で軽度感覚神経伝導速度 (sensory nerve conduction velocity; SCV) の低下をみとめ (38.2m/s), 腓腹神経の SNAP は描出不可能であった。腕神経叢 MRI (short T₁ inversion recovery; STIR) では、両側腕神経叢の腫大と高信号変化をみとめた (Fig. 1a)。

入院後経過: 傍腫瘍症候群の可能性も考え卵巣腫瘍摘出術をおこなった。しかし、病理診断はチョコレート嚢胞で傍腫瘍症候群は否定された。血漿交換療法 (plasma exchange; PE) とステロイド治療 (プレドニゾロン: 1mg/kg/day) では寛解期間は 10 日後と再発は頻回であり, CYA 200mg (4mg/kg/day) を併用し, CYA 投与量はネフローゼ症候群を参考にトラフ値 200ng/ml 以下, AUC 2,500ng/ml・h を目標に調整した (Fig. 2)。病日 53 日に施行した血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) ではトラフ値は 107 ng/ml と安全性は保たれ, 投与 2 時間後のピーク値は 1,032 ng/ml とネフローゼ症候群で有効とされる 700ng/ml 前後に

到達し, AUC は 2,366ng/ml・h であった。寛解期間は 30 日から 60 日へと徐々に延長した (Fig. 3a)。末梢神経伝導検査では, F 波出現率は 0% から 50% へ改善したが, 正中神経で導出された F 波潜時は著明に延長した状態であった (41.3ms)。その他, 各運動神経における遠位潜時, MCV, 時間的分散所見, CMAP には著変なかった。現時点においてもプレドニン 10mg 併用下での CYA 療法を継続しており, 最終の IVIg から 7 カ月後の現在にいたるまで再発なく就業, 社会復帰している。

症例 2: 35 歳, 男性

主訴: 四肢脱力 両手足のしびれ

既往歴: アトピー性皮膚炎, 脂肪肝。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: X-2 年夏から両手の脱力を自覚していたが, 自然軽快, 再発をくりかえしていた。X-1 年秋から四肢脱力と感覚障害が進行したため近医受診し CIDP と診断された。同年 12 月から IVIg をおこない著効したが, 効果は持続せず月 1 回の頻度で IVIg をおこなっていた。X 年 4 月に免疫吸着療法もおこなったが, カテーテル感染と深部静脈血栓症のため継続困難であった。その後も症状は進行し, ほぼ完全四肢麻痺の状態となった。同年 6 月前医へ転院し IVIg とステロイド治療を併用したが, 効果に乏しく同年 7 月当院へ転院となった。

入院時現症: 身長 176.5cm, 体重 70kg, SpO₂ 96% (room air), 血圧 110/75mmHg, 心拍数 72/分, 体温 36.5°C で一般理学所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では, 軟口蓋は挙上不良で, 咽頭, 軟口蓋反射が減弱していた。また四肢筋緊張は低下し, 頸部・四肢のびまん性筋力低下 (MMT: 1/5~2/5) を左右差なくみとめた。明らかな筋萎縮はなく, 四肢腱反射は消失していた。感覚系では四肢対称性に遠位優位の表在覚低下, 振動覚低下, および異常知覚をみとめたが, 発汗をふくめ自律神経系は正常であった。また, 立位保持困難で歩行

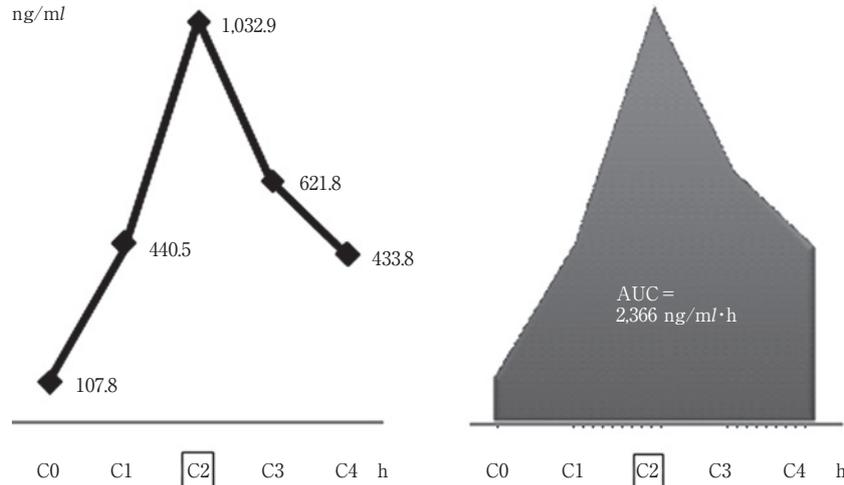


Fig. 2 Blood CYA concentrations.

Blood cyclosporine A (CYA) concentrations were measured before (C0) and at 1, 2, 3, and 4 h after administration of CYA (C1-C4) after treatment with 200 mg at 53 d. The area under the concentration-time curve from 0 to 4 h (AUC_{0-4}) was 2,366 ng/(ml·h).

不能であった。

入院時検査所見：末梢血，生化学，凝固検査に異常なく，その他各種自己抗体は陰性であった。免疫電気泳動検査でM蛋白血症をみとめなかった。抗ガングリオシド抗体はGM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GA1, Gal-cのIgG, IgMとも陰性であった。髄液検査では細胞数 $1/\mu\text{l}$ 蛋白 103mg/dl IgG index 1.02であった。末梢神経伝導検査では，正中神経で遠位部刺激（手関節），近位部刺激（肘関節，腋窩）とも潜時の延長（8.9ms, 16.7ms, 20.1ms），MCVの低下（33.1m/s, 35.9m/s），明瞭な時間的分散所見とCMAP低下をみとめ（0.95mV, 0.43mV, 0.34mV baseline-to-peak），びまん性脱髄所見を呈した。正中神経以外の四肢運動神経においても同様の所見を呈した。SNAPは正中神経で遠位潜時の延長（5.5ms），SCVの低下（28.2m/s），振幅低下（0.91 μV ）をみとめた。腓腹神経のSNAPは描出不可能であった。腕神経叢造影MRIでは両側腕神経叢の腫脹と造影効果のみとめた（Fig. 1b）。

入院後経過：CYA 150mg（2mg/kg/day）を導入した時点で当院転院となったが，入院後IVIgをおこない，四肢筋力はMMT 0～1程度から数日の経過でMMT 4まで改善し，約4週間にわたって筋力が維持されたがその後再燃した。CYAをトラフ値 200ng/ml 以下， $AUC 2,500\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ を目標に漸増し，CYA 250mg（3.5mg/kg/day）内服中の病日46日に施行したTDMではトラフ値は 155.7ng/ml と安全性は保たれ，投与2時間後のピーク値は $1,238.1\text{ng/ml}$ とネフローゼ症候群で有効とされる 700ng/ml 以上に到達し， AUC は $2,721.7\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ であった。CYA導入後は，いちじるしい筋力の改善をみとめ臥床状態から自立歩行可能となった。寛解維持期間は徐々に延長し，IVIgの施行頻度も数カ月に1度に減少した（Fig. 3b）。末梢神経伝導検査では，遠位潜時，伝導速度には著明な改善はみとめられなかったが，時間的分散所見は消

失し，振幅は脛骨神経で入院時 0.82mV から 3.9mV （baseline-to-peak）までの増大がえられた。CYA療法導入後の最終IVIgから6カ月の時点でも筋力は維持され，現在は社会復帰し就業されている。

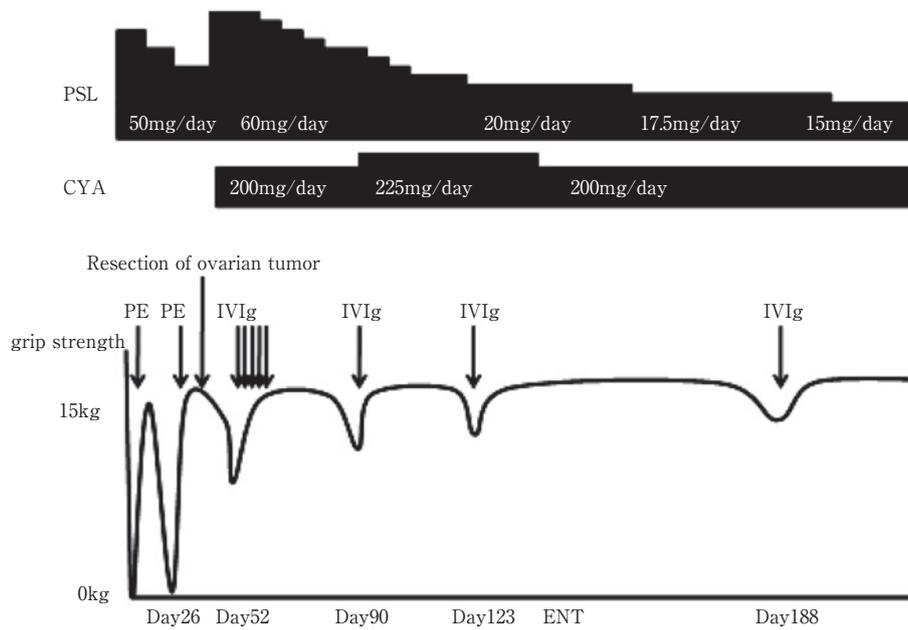
考 察

本症例はIVIgに治療反応性を示すものの，ステロイドでは寛解維持困難な難治性CIDPであった。この2症例に対してCYAが有効であり，その至適用量決定の際にトラフ値測定に加え， AUC を検討することで副作用の出現なく，有効性をえることができた。

CIDPの治療はIVIgが第一選択として勧められる²⁾が，治療抵抗性のばあいには血液浄化療法，ステロイドや免疫抑制剤の併用が必要となる。CIDPにおけるCYAの有効性は多数報告されており，その投与においては主に副作用発現防止を目的にTDMがおこなわれてきた。副作用発現防止にはトラフ値を利用するが，これは薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中濃度で，薬物投与直前値である。一方， AUC とは，薬物血中濃度と経口投与後の時間との関係を示したグラフにおける曲線下面積で薬物の吸収率や，バイオアベイラビリティの指標としてもちいられ，薬物効果の強弱を反映する。CYAは細胞内結合蛋白であるシクロフィリンと複合体を形成し，T細胞活性化のシグナル伝達において重要な働きをするカルシニューリンに結合し，その働きを阻害するため，サイトカイン産生が抑制されると考えられている^{3,4)}。カルシニューリン阻害効果はCYA血中濃度に相関し，投与2時間後に阻害のピークを示すため投与2時間後薬物血中濃度（C2）やC2に相関する AUC の測定が治療上重要とされている^{3,4)}。

CIDPにおけるCYA療法については，BarnettらはCYA

a) Patient 1



b) Patient 2

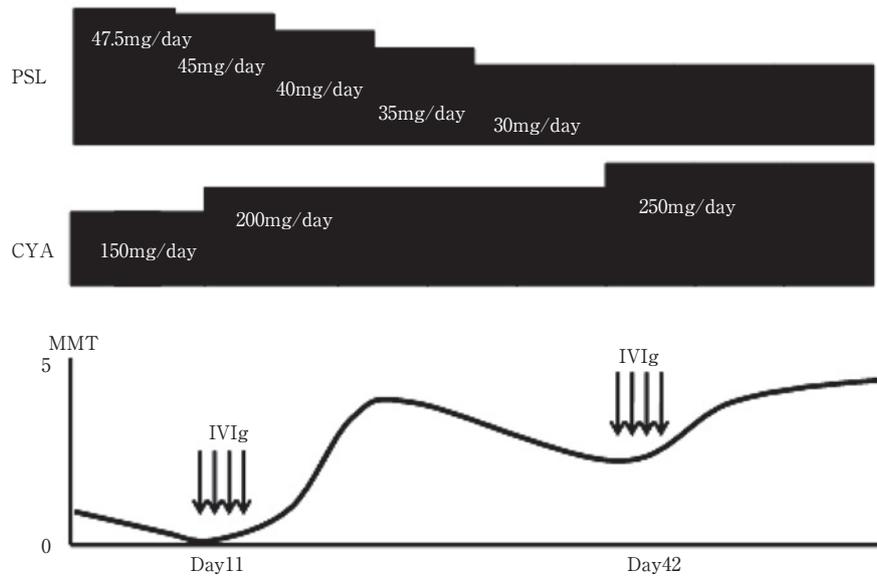


Fig. 3 Clinical course.

a) Clinical course of patient 1.

b) Clinical course of patient 2.

CYA: cyclosporine A, IVIg: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, PSL: prednisolone

の内服量から低用量群 (3~7mg/kg/day) 10名と高用量群 (8~11mg/kg/day) 9名に分けて検討し、両群間で臨床効果に明らかな差はみられず、その一方で高用量群では腎機能障害などの副作用がより高頻度であったことを報告した⁵⁾。本邦では鈴木らがはじめて1999年にCIDP患者でのCYAのトラフ値を利用した治療効果に関する報告をしている⁶⁾。また、比

較的多数例を扱った報告ではMatsudaらが7症例中全例で⁷⁾、Odakaらが5例中4例でCYAが有効であったと報告した⁸⁾。後にOdakaらは先行症例をふくめ14例中11例で有効であったとしている⁹⁾。しかし、いずれの症例もCYAの副作用発現防止の指標としてトラフ値は測定されているが、AUCをふくむ治療効果域の血中濃度に関する検討はなされていな

い。

CYA の適応疾患には臓器移植後拒絶反応, ベーチェット病 (眼症状をとまなうもの), 乾癬, 再生不良性貧血, 赤芽球癆, 再発性関節リウマチ, 重症筋無力症, ネフローゼ症候群が挙げられる。このうちもっとも多数症例で TDM 研究がなされている疾患がネフローゼ症候群であり, シクロスポリン血中濃度トラフ値 150ng/ml, AUC 2,500ng/ml・h での有効性が報告されている¹⁰⁾。またトラフ値の低下, C2 の上昇を目的とした 1 日 1 回投与もおこなわれるようになっており, 投与方法に関する検討もおこなわれつつある。ネフローゼ症候群の発症機序は, いまだに明らかにされていないが, 病態の主体に T 細胞からの IL-2 産生増大が想定されている¹¹⁾。CIDP でもその発症および進行に T 細胞の機能異常が中心的な役割を果たしていることが明らかにされており¹²⁾, ネフローゼ症候群での TDM 研究を参考に CYA の目標血中濃度を設定した。本症例は CIDP でもネフローゼ症候群同様にトラフ値 200ng/ml 以下, AUC 2,500ng/ml・h を目標に CYA 投与量を調整することで, 安全でなおかつ十分な治療効果がえられることを示唆している。

本論文の要旨は第 88 回日本神経学会北海道地方会 (2011 年 3 月, 札幌) にて発表した。

謝辞: 抗ガングリオシド抗体測定につきご高配いただいた近畿大学 神経内科 楠 進先生に深謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会. 神経免疫疾患治療ガイドライン. 第 1 版. 東京: 協和企画; 2006. p. 99-122.
- 2) Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporine exposure is critical to prevent renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2002;2:789-795.
- 3) Sakaeda T, Iijima K. Prediction of systemic exposure to cyclosporine in Japanese pediatric patients. *J Hum Genet* 2006;51:969-976.
- 4) Caruso R, Perico N, Cattaneo D, et al. Whole-blood-calcineurin activity is not predicted by cyclosporine blood concentration in renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001;47:1679-1687.
- 5) Barnett M H, Pollard J D, Davies L, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:454-460.
- 6) 鈴木小夜, 粕谷晴子, 高橋さおりら. ステロイド抵抗性の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) におけるシクロスポリンの使用経験. *TDM 研究* 1999;16:205-206.
- 7) Matsuda M, Hoshi K, Gono T, et al. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004;224:29-35.
- 8) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with cyclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1115-1120.
- 9) 小鷹昌明, 結城伸泰. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおけるシクロスポリン療法. *Clin Neurosci* 2007;25:1254-1257.
- 10) Takeda A, Horia K, Onoda H, et al. 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.
- 11) Shimoyama H, Nakajima M, Naka H, et al. Up-regulation of interleukin-2 mRNA in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1115-1121.
- 12) Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung H-P, et al. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002;59:7-12.

Abstract

Successful cyclosporine treatment in 2 patients with refractory CIDP, involving monitoring of both AUC_{0-4h} and trough levels

Akiko Takeuchi, M.D.^{1,3)}, Shinichi Shirai, M.D.¹⁾, Kazuhiro Horiuchi, M.D.¹⁾, Ikuko Takahashi, M.D.¹⁾, Masaaki Matsushima, M.D.¹⁾, Makoto Hirotsu, M.D.¹⁾, Takahiro Kano, M.D.¹⁾, Ichiro Yabe, M.D.¹⁾, Akihisa Matumoto, M.D.^{2,4)} and Hidenao Sasaki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Sapporo City General Hospital

³⁾Present Address: Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital

⁴⁾Present Address: Jozankei Hospital

Cyclosporine A (CYA) treatment has been reported to be probably useful for patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) that is resistant to conventional treatment. Although several studies have shown that appropriate area under the concentration-time curve (AUC) monitoring of CYA levels results in improved outcomes for refractory nephrotic syndrome patients, the importance of using AUC analysis for CIDP remains unclear. In this study, we measured both trough and AUC from 0 to 4 h (AUC_{0-4h}) levels of CYA in 2 patients with CIDP and compared the findings for the clinical parameters. On the basis of the CYA dosing recommendations for patients with nephrotic syndrome, we used a CYA concentration of 150 ng/ml for the trough level and an AUC_{0-4h} value of 2,500 ng/(ml · h). Patient 1 showed a significant increase in grip strength and a prolonged remission period. Patient 2 showed improvement in the modified Rankin scale and manual muscle test (MMT) scores. Monitoring both AUC_{0-4h} and trough levels of CYA seems to be a better option than monitoring the trough level alone because it leads to improved estimation of the efficacy and safety of CYA treatment in the case of CIDP patients.

(Clin Neurol 2012;52:172-177)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, cyclosporine, area under the blood concentration-time curve
