

シクロスポリンの持続点滴を行った
炎症性腸疾患の犬の1例宮 豊^{1), 2) †} 合田麻衣¹⁾ 秋吉秀保²⁾ 大橋文人²⁾

1) 兵庫県 開業 (みや動物病院: 〒659-0063 芦屋市宮川町5-16 ASHIYA516-1F)

2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58)

(2014年2月6日受付・2014年4月25日受理)

要 約

経口の免疫抑制治療に抵抗する重度の炎症性腸疾患 (IBD) の犬に対して、シクロスポリン (CsA) の持続静脈点滴 (CRI) で寛解導入を試みた。13歳、去勢雄のミニチュア・シュナウザーが慢性の消化器症状を呈し来院した。対症療法に反応しなかったため内視鏡検査を実施し、リンパ球プラズマ細胞性腸炎と診断した。プレドニゾロンとCsA及びアザチオプリンによる免疫抑制治療を開始したが寛解しなかったため、入院管理下でCsAのCRIを実施した。CRI開始後速やかに症状は改善し、経口投与へ移行した後も寛解状態を維持した。経口の免疫抑制治療に抵抗する重度のIBD症例は予後不良とされているが、ステロイド抵抗性のIBDに対してCsAのCRIが有効な治療となる可能性がある。——キーワード: 犬, 持続点滴, シクロスポリン, 炎症性腸疾患。

-----日獣会誌 67, 608~611 (2014)

炎症性腸疾患 (IBD) は腸粘膜への炎症細胞の浸潤を特徴とする慢性消化器疾患で、食事の変更、抗生物質などで寛解しない場合は免疫抑制治療が行われる。しかし、過去の報告ではIBDに罹患した犬に対して、プレドニゾロンを主体とする免疫抑制治療を実施した症例のうち12.5~33.3%が治療に反応せず死亡している [1-3]。そのため、既存の治療に反応しない症例には、新たな治療オプションが必要と考えられる。人医療ではステロイド抵抗性のIBDに対して、入院管理下でCsAのCRIが行われ、速やかに寛解に導くという、良好な治療成績が報告されている [4-9]。一方、獣医療において、CsAは経口投与されることが一般的で、人と比較し、寛解までに長い時間を要することが報告されている [10]。この原因は、犬にCsAを経口投与すると、腸上皮細胞や肝細胞の初回通過効果の影響を受け生体利用率が20~28%まで低下し、有効血中濃度に達しにくいことが一因と考えられている [11, 12]。また、Koら [13] は臓器移植の実験モデル犬に対してCsAを3mg/kg/dayでCRIすることで、3日後に血中濃度が300 ± 102ng/mlまで速やかに上昇することを報告している。これらの知見から、犬においてもステロイド抵抗性の

IBDに対してCsAをCRIすることにより、初回通過効果の影響を受けることなく、速やかに血中濃度を上昇させることで、寛解に導ける可能性があると考えられる。

今回、われわれは、経口での免疫抑制治療に抵抗性を示したIBDの13歳、ミニチュア・シュナウザーに対して、CsAのCRIを実施したところ速やかに症状が改善し、経口投与に移行しても寛解を維持している症例を経験したので報告する。

症 例

13歳齢、体重7.74kg、去勢雄のミニチュア・シュナウザーが生後間もなくから継続する慢性下痢を主訴に受診した。他院にて抗菌薬を適宜使用し増悪と寛解を繰り返していたが、近頃は上述の治療に反応しなくなり精査を希望して来院した。初診時血液検査 (表1) ではALTの増加 (345IU/l)、ALKPの増加 (478IU/l) 及び犬特異的リパーゼ (CPL) の顕著な増加 (>1000 μg/l) を認めた。腹部超音波検査では膀胱質の低エコーと膀胱間膜の高エコー所見、胆嚢壁の肥厚と胆嚢内のデブリス、小腸粘膜の肥厚と粘膜層の高エコー所見などから、膀胱炎、胆嚢炎及び腸炎が推測された。そのため、ア

† 連絡責任者: 宮 豊 (みや動物病院)

〒659-0063 芦屋市宮川町5-16 ASHIYA516-1F

☎・FAX 0797-35-1007

E-mail: miya-animal-clinic02@basil.ocn.ne.jp

表1 体重と血液検査結果の推移

病日(日)	1	24	82	88	98	121
	初診時	内視鏡検査実施時	CsAのCRI開始前	CsAのCRI終了時	プレドニゾロン終了時	プレドニゾロン終了2週間後
BW(kg)	7.74	7.08	7.2	6.89	6.78	7.45
WBC (/μl)	5,700	5,100	20,600	13,400	12,300	4,600
HCT (%)	49	46.5	33	36.4	33.8	34.7
ALB (g/dl)	3.4	2.5	2.7	2.4	2.4	2.1
ALT (IU/l)	345	196	198	387	500	52
ALP (IU/l)	478	130	905	1,352	1,911	229
BUN (mg/dl)	15.3	15	34	26	ND	23
CRE (mg/dl)	ND	0.9	0.9	0.8	ND	0.7

ND：結果なし。BW：体重，WBC：白血球数，HCT：ヘマトクリット値，ALB：アルブミン，ALT：アラントランスアミナーゼ，ALP：アルカリフォスファターゼ，BUN：血中尿素窒素，CRE：クレアチニン

モキシシリン（パセトシン錠 250，協和発酵キリン株，東京），ブチルスコポラミン臭化物（ブスコパン錠 10mg，日本ベーリンガーインゲルハイム株，東京），マロピタント（セレニア錠，ファイザー株，東京），塩酸ロペラミド（ロペラミド錠，エーザイ株，東京）などを用いて対症療法を行った。第24病日にかけて下痢が改善せず低アルブミン血症が進行したため（表1），内視鏡検査を実施し胃，十二指腸，回腸及び結腸粘膜の生検を行った。生検組織の病理学的検査及び遺伝子解析の結果から，本症例をリンパ球プラズマ細胞性腸炎と診断した。対症療法に加えて，プレドニゾロン（プレドニン錠 5mg，塩野義製薬株，大阪）1.5～3.0mg/kg bid PO，CsA（ネオーラル，ノバルティスファーマ株，東京）5mg/kg sid PO，アザチオプリン（イムラン，グラクソ・スミスクライン株，東京）1.78mg/kg sid PO，の免疫抑制治療を順次追加した。しかし，第80病日にかけて症状が悪化し，低アルブミン血症が進行したため，CsAのCRIを入院管理下で実施することとした。

治療及び経過

治療の評価方法として Allenspach らが報告した犬慢性腸症臨床活動性指標（Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index：CCECAI）のスコアリング法を採用した。また，目標とするCsAの血中濃度は，人のIBDに対する推奨血中濃度である200～400ng/mlとし，Koら [8, 13] の報告を参考に投与量を3mg/kg/dayと設定した。第82病日から入院下にて，プレ

表2 CsAの血中濃度とCCECAIの推移

CsAのCRI実施時間(h)	0*1	1	6	12	24	48	72	96	120	144	168
CsA血中濃度 (ng/ml)	56*2	210	250	320	340	ND	100	140	390	270	290
CCECAIスコア*3		8		4	5	6	7	5	3	4	

*1：CsAのCRIを開始した時を0時間とした
 *2：CRI実施前日までCsAを5mg/kg q24hで経口投与していたため，CRI開始当初から血中濃度が上昇していた
 *3：CCECAIスコアの評価基準（スコア合計3以下：無症候性，4～5：軽度，6～8：中程度，9～11：重度，12以上：極めて重度）

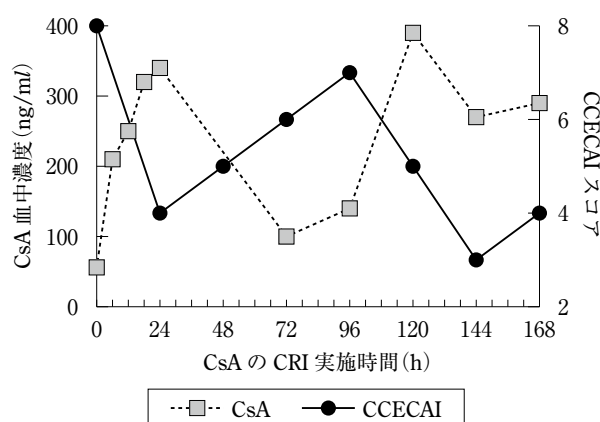


図 CsAの血中濃度とCCECAIの推移

ドニゾロン（プレドニゾロン注射液，共立製薬株，東京）2mg/kg/day q24h sc，アザチオプリン 1.7mg/kg/day q24h PO，CsA（サンデミュン，ノバルティスファーマ株，東京）3mg/kg/day CRI，による免疫抑制治療を開始した。抗菌薬や止瀉薬などによる対症療法は入院前と同様のものを継続した。CRI開始前のCsAの血中濃度は56ng/mlであったが，CRI開始後1時間で210ng/mlまで増加した（表2，図）。CRI開始後24時間には，340ng/mlになり，CCECAIの臨床スコアも改善した。72時間及び96時間には症例の体勢による点滴の閉塞が原因と思われる血中濃度の低下が認められ，それに伴ってCCECAIも悪化した。その後CRIが安定して行われると，目標とした血中濃度を維持することが可能となり，144時間には正常便の排泄が認められ臨床症状が消失し寛解した。寛解に要したCsAの用量は3mg/kg/dayであったことから，同等の薬剤強度を維持しながら経口投与に変更するためにKimuraら [14] の報告を参考にCRI投与量3mg/kgの2倍量を1日2回に分割投与することを目安として経口投与の薬用量を設定した。CRIの代わりにCsAの経口薬であるネオーラル 25mg/head (3.5mg/kg) bid POを処方し第

88病日に退院した。退院1週間後も寛解状態を維持しており、その時の血中トラフ濃度は92ng/mlであった。その後は免疫抑制治療を漸減し、1年を経過した現在では、対症療法薬による維持治療は必要なものの、免疫抑制剤は一切使用せず生存している。

考 察

人医療ではステロイド抵抗性のIBDに対して、入院管理下でCsAのCRIが行われ、その有効性が示唆されている[4-9]。一方、犬ではステロイド抵抗性を示すIBD症例に対して、CsAやアザチオプリンなどの免疫抑制剤が経口で用いられるが、人のCRIと比較し、寛解導入までに時間がかかることが報告され、予後悪化の一因と考えられている。本症例でも、当初、プレドニゾン、CsA及びアザチオプリンの経口投与にて、IBDの治療を試みたが、寛解させることはできなかった。CsAの経口投与では、健康でもCsAの生体利用率が安定しないことに加えて[16-19]、IBDの犬では健康な犬と比較し経口投与されたCsAの血中濃度やその持続時間及び薬物血中濃度-時間曲線下面積(AUC)はIBD群が低い傾向を示すことが報告されている[10]。これらのことから、本症例においてもCsAの経口投与では、治療に必要な血中濃度が得られていない可能性が考慮された。そのため、本症例では、CsAのCRI投与による寛解導入を試みた。投与プロトコルは人医療でのプロトコル(目標血中濃度は200~400 μ g/ml、用量は2~4mg/kg/day CRI)並びに、犬においてもCsAを3mg/kg/day CRIすることによって、300 μ g/mlの血中濃度を維持できた報告を参考に設定した。その結果、本症例では、CRI開始1時間後に血中濃度は210ng/ml、24時間後には340ng/mlまで上昇し、目標としていた血中濃度を維持することが可能であった。有効血中濃度を維持することにより症状も改善し、144時間後には寛解導入に成功した。これらの経過は人のステロイド抵抗性のIBDが寛解に要する時間(6.3日)[4-9]とほぼ等しく、今回実施したCsAのCRIプロトコルにおいて、犬でも同等の効果が期待できると考えられた。

寛解後の経口投与への移行は、人医療においてCsAをCRIした際に実践されている方法を参考にした。経口投与時のトラフ濃度からAUCを求め、CRIのAUCと経口投与のAUCを等しくすることで同等の薬剤強度を維持することが可能となる。そのためには、CRIの用量の2倍用量を1日2回分割投与することとしている[14]。実際に本症例にでも、CRIの2倍用量を1日2回分割投与することにより、経口投与でも寛解状態を維持することが可能であった。しかし、その際のトラフ濃度が92ng/mlであったことから、目標としてい

たトラフ濃度150ng/mlと比較すると低値であった。今後、至適用量について検討する必要がある。

また、CsAのCRIに関する副作用として、人医療では、高血圧やクレアチニンの増加があげられている[6-8]。本症例では、CsAのCRIにより肝酵素値の増加が認められたが(表1)、これらはプレドニゾロンを漸減していく過程で回復し、治療期間を通じて腎機能に対する影響はなく、著明な副作用は認められなかった。しかし、今後も症例を蓄積し、副作用について検討する必要があると思われる。

CsAをCRIすることにより従来の免疫抑制治療に抵抗するIBDを、短期間で寛解導入することが可能であった。このことから、激しい嘔吐で経口投与が困難であったり、重篤な消化器症状を呈し消化管での薬剤吸収率の低下が懸念される症例や、短期間で治療効果の発現を期待したい症例に対して、CsAのCRIは有効な治療選択肢の一つであると考えられた。

引用文献

- [1] Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F : Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome, *J Vet Intern Med*, 21, 700-708 (2007)
- [2] Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML : Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002), *J Small Anim Pract*, 45, 336-342 (2004)
- [3] Ohno K, Konishi S, Kobayashi S, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Nakayama H, Tsujimoto H : Prognostic Factors Associated with Survival in Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis, *J Vet Med Sci*, 68, 929-933 (2006)
- [4] Huamán R JW, Casellas JF, Malagelada B JR : Predictive factors of poor response to intravenous cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis, *Rev Esp Enferm Dig*, 101, 163-171 (2009)
- [5] Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP : Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal?, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10, 411-413 (1998)
- [6] Stack WA, Long RG, Hawkey CJ : Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis, *Aliment Pharmacol Ther*, 12, 973-978 (1998)
- [7] Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K : Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis, *Cochrane Database Syst Rev*, 25, 1-15 (2005)
- [8] Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P : Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis, *Gastroenterology*, 125, 1025-1031 (2003)

- [9] Hermida-Rodriguez C, Cantero PJ, Garcia-Valriberas R, Pajares GJM, Mate-Jimenez : High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease, *J Hepatogastroenterology*, 46, 2265-2268 (1999)
- [10] Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Stefan J, Strehlau G, Gaschen F : Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease, *J Vet Intern Med*, 20, 239-244 (2006)
- [11] Whalen RD, Tata PN, Burckart GJ, Venkataramanan R : Species differences in the hepatic and intestinal metabolism of cyclosporine, *Xenobiotica*, 29, 3-9 (1999)
- [12] Gridelli B, Scanlon L, Pellicci R, LaPointe R, DeWolf A, Seltman H, Diven W, Shaw B, Starzl T, Sanghvi A : Cyclosporine metabolism and pharmacokinetics following intravenous and oral administration in the dog, *Transplantation*, 41, 388-391 (1986)
- [13] Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, Nakano H : Efficacy of local immunosuppression with intraportal administration of cyclosporine in liver transplantation, *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 96, 160-167 (1995)
- [14] Kimura S, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y : Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 45, 1088-1094 (2010)
- [15] Nakamura Y, Takeuchi H, Okuyama K, Akashi T, Jojima Y, Konno O, Akashi I, Hama K, Iwahori T, Ashizawa T, Hirano T, Oka K, Matsuno N, Nagao T : Evaluation of appropriate blood level in continuous intravenous infusion from trough concentrations after oral administration based on area under trough level in tacrolimus and cyclosporine therapy, *Transplant Proc*, 37, 1725-1727 (2005)
- [16] Thelen A, Mueller RS, Linek M : Influence of food intake on the clinical response to cyclosporin A in canine atopic dermatitis, *Veterinary Record*, 159, 854-856 (2006)
- [17] Dahlinger J, Gregory C, Bea J : Effect of ketoconazole on cyclosporine dose in healthy dogs, *Vet Surg*, 27, 64-68 (1998)
- [18] Katayama M, Nishijima N, Okamura Y, Katayama R, Yamashita T, Kamishina H, Uzuka Y : Interaction of clarithromycin with cyclosporine in cats: pharmacokinetic study and case report, *J Feline Med Surg*, 14, 257-261 (2012)
- [19] Radwanski NE, Cerundolo R, Shofer FS, Hanley MJ, Court MH : Effects of powdered whole grapefruit and metoclopramide on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs, *Am J Vet Res*, 72, 687-693 (2011)

Constant Rate Infusion of Cyclosporine for Inflammatory Bowel Disease in a dog

Yutaka MIYA^{1),2)†}, Mai GODA¹⁾, Hideo AKIYOSHI²⁾ and Fumihito OHASHI²⁾

1) *MIYA ANIMAL HOSPITAL, 5-16 Miyakawa-cho, Ashiya-shi, 659-0063, Japan*

2) *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

SUMMARY

We report the case of a 13-year-old neutered male Miniature Schnauzer which received a constant rate infusion (CRI) of cyclosporine A (CsA) as an induction therapy for severe inflammatory bowel disease (IBD) resistant to immunosuppressive therapy. The dog presented to our hospital with chronic enteritis and was unresponsive to symptomatic therapy. Therefore, we performed endoscopy procedure, which confirmed a diagnosis of lymphocytic plasma cell enteritis. A combination of prednisolone and immunosuppressive agents (CsA and azathioprine) was administered, however, remission was not achieved. Subsequently, the dog was hospitalized and underwent CRI of CsA, which resulted in an immediate improvement in symptoms. The treatment was subsequently switched to oral therapy which maintained the remission state. Dogs with severe IBD resistant to immunosuppressive therapy are known to have a poor prognosis. This case report indicates that CRI of CsA can be effective in such cases.

— Key words : canine, constant rate infusion, cyclosporine A, inflammatory bowel disease.

† *Correspondence to : Yutaka MIYA (MIYA ANIMAL HOSPITAL)*

5-16 Miyakawa-cho, Ashiya-shi, 659-0063, Japan

TEL · FAX 0797-35-1007 E-mail : miya-animal-clinic02@basil.ocn.ne.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 608 ~ 611 (2014)