膠原病における免疫抑制薬の適応と限界

橋本 博史

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 514~518, 2000.

Clinical Applications and Limitations for Use of Immunosuppressive Drugs in Inflammatory Connective Tissue Diseases

Hiroshi Hashimoto

Juntendo University, Department of Internal Medicine and Rheumatology

膠原病に含まれる疾患は自己免疫異常を基盤とする全身性炎症性結合組織疾患の概念で捉えられる。そして、その治療の基本的考えは免疫異常の是正と抗炎症である。これらの治療手段には、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド薬、抗リウマチ薬、免疫抑制薬などがあげられる。この中で免疫抑制薬は免疫担当細胞を傷害し免疫抑制効果をもたらすが、正常細胞も傷害し細胞毒ともいわれる。その効果は遅効性で重篤な副作用も有し、治療域と副作用が近隣していることもあり、速効性で強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を合わせもつステロイド薬を凌駕し第一選択薬となることは少ない。免疫抑制薬は、通常、主たる治療薬 (ステロイド薬のことが多い) が不応性の場合や主たる治療薬が重篤な副作用のために使用できない場合、ステロイド薬の減量を図る場合、などに際し用いられることが多い。ここでは、免疫抑制薬が第一選択薬となりうる疾患・病態を中心にその適応と限界、問題点について述べる。

I. 膠原病に用いられる免疫抑制薬

膠原病に用いられる免疫抑制薬とその副作用を表1, 2に示す。作用機序により、アルキル化剤 (シクロフォスファミド; CP)、代謝拮抗剤 (アザチオプリン; AZ, メトトレキサート; MTX, ミゾリピン;

MZR)、細胞内シグナル伝達物質阻害薬 (シクロスポリン; CsA) に分けられる。免疫系に及ぼす作用では不明な点も多いが、多くはT, B細胞, マクロファージなどの免疫担当細胞に働き、抗体産生抑制, 細胞性免疫抑制, サイトカイン産生抑制などをもたらす。T細胞に対し優位に働くのは代謝拮抗剤に含まれる薬剤で, CsAはT細胞に対して特に選択性が強い。B細胞に対して優位に働くのはCPである。細胞周期からみると, CsAはGoG₁期に, AZ, MTX, MZRはS期に特異的に作用するが, CPは周期非特異的に作用する。

これらの薬剤の中で医療保険が適応されるのは、慢性関節リウマチ (RA) におけるMZRとMTX、ループス腎炎におけるMZRである。但し、RAにおけるMTXの使用は他の抗リウマチ薬の効果が不十分の場合に限られる。MZRはMTX, CP, CsAに比べ副作用は少ないが効果も弱く、軽症例や維持療法として適用されることが多い。医療保険適応外であっても上記の免疫抑制薬の中でその有用性が指摘されているのは、活動性ループス腎炎ないし慢性増殖性ループス腎炎におけるCPの間欠大量静注療法 (IVCP) と、ウェゲナー肉芽腫症 (WG)、結節性多発動脈炎 (PN)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) におけるCP療法に加えて、多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) の間質性肺炎 (IP) に対するCsA療法が有望視されている。

表 1 膠原病・リウマチ性疾患に用いられる免疫抑制薬

薬 剤	製品名	作用機序	投 与 方 法
アザチオプリン (azathioprine)	イムラン (Imuran) アザニン (Azanin)	プリン拮抗薬	1~2 mg/kg/日, 経口
シクロフォスファミド (cyclophosphamide)	エンドキサン (Endoxan)	アルキル化薬	1~2 mg/kg/日, 経口 ~1 g/m ² /日, 点滴静注
メトトレキサート (methotrexate)	メトトレキサート (Methotrexate) *リウマトレックス (Rheumatrex)	葉酸拮抗薬	5~7.5 mg/週, 経口 *2~8 mg/週, 経口 ~25 mg/週, 筋注
ミゾリビン (mizoribine)	ブレディニン (Bredinin)	代謝拮抗薬	150~300 mg/日, 経口
シクロスポリン (cyclosporin)	サンディミュン (Sandimmun) ネオオラル (Neoral)	T細胞のカルシ ニューリン作用阻害	3~6 mg/kg/日, 経口 (トラフレベル 50~200 ng/ml)

表 2 主な免疫抑制薬の副作用

免疫抑制薬		アザチオプリン	シクロフォスファミド	メトトレキサート	ミゾリビン	シクロスポリン
重要な副作用	骨髄抑制	++	++	++	+	+
	感染症	+	+	+	+	+
	肝障害	+	+	++	+	+
	腎機能障害	-	-	-	-	+
	出血性膀胱炎	-	+	-	-	-
	高血糖	-	-	-	-	+
	間質性肺炎	+	+	++	-	-
	脱毛	+	++	+	-	-
	多毛	-	-	-	-	+
	無精子症	-	++	+	(?)	-
	無月経/無排卵	-	++	+	(?)	-
投与量に関係なく生じる副作用		過敏症, 間質性肺炎	発 疹	間質性肺炎, ショック, 皮疹	発 疹	ショック
悪性腫瘍 (報告例)		リンパ腫, 皮膚癌	悪性リンパ腫, 急性白血病, 膀胱腫瘍	白血病, リンパ腫, 肺癌		悪性リンパ腫, 皮膚癌
薬剤の排泄		尿中 70% (48 h)	尿中 60% (48 h)	尿中 80% 胆汁 10~30%	尿中 80% (6 h)	主に胆汁

II. 免疫抑制薬の適応と限界

1. RA における MTX 療法

RA では, MTX の少量間欠投与 (5~20 mg/週) により短期投与, 長期投与いずれにおいても有効性が確認されている。比較的早期より抗炎症効果が認められ, 骨破壊の進展防止も示唆されている。また, 他の抗リウマチ薬と比較し投与継続率が高く, エスケープ

現象も少ない。本邦では保険適応に採用されてから日が浅いが, 活動期の RA に適応される。不応性ないし効果減弱が認められても増量により効果がみられることがある。また, 多剤併用療法の二重盲検対照比較試験では, MTX とクロロキン, MTX と CsA, MTX と抗 TNF α 抗体や TNFR-Ig の生物学的製剤などの併用療法が MTX 単独よりも有意に有効であることが報告されており, 多剤併用療法の中心的選択

薬の一つと考えられる¹⁻³⁾。しかしながら、日本における最大投与量は8 mg/週に制限されており、それ以上の投与で効果が期待される場合の使用に制約を受ける。また、腎機能低下や間質性肺炎などの臓器障害や感染症などの合併症を伴っている場合には使用し難く、NSAID など併用薬剤によっても使用上制約を伴う。

2. ループス腎炎に対する免疫抑制療法

これまでのループス腎炎に対する免疫抑制薬の報告や対照比較試験による成績を自験例を含め要約すると、長期寛解に対してはステロイド薬単独よりも免疫抑制薬との併用が有用であること、免疫抑制薬の中ではAZやMZRはCPよりも副作用が少なく、少なからず効果のみられる症例も存在するが、効果の点ではCPの方が優れていること、特にIVCPは経口投与に比べ副作用が少ないこと、などがあげられる⁴⁾。しかしながら、IVCPは必ずしもすべての症例に効果がみられるわけではない。自験例の検討では34例中21例に効果を認めている⁵⁾。IVCPの投与方法は、通常0.5~1.0 g/m²×1/4週、6カ月間、以後3~4カ月間隔で1回の維持療法が行われるが、2年間の継続維持療法の有用性が指摘されている⁶⁾。組織学的に活動性病変をみる症例、特にWHO分類IV型では腎不全進展阻止率が高く予後の改善をみる。日本におけるアンケート調査の結果では⁷⁾、組織学的活動性の改善は70%にみられているが、慢性化指数の改善は21%に対し悪化を45%に認め、非活動性で硬化性病変をみる症例では悪化させる可能性があるので留意する必要がある。ループス腎炎と他疾患にIVCPを適用した論文の副作用をまとめた報告では、入院を必要とする重篤な感染症は1.8%に認められ比較的少ない⁸⁾。

膜性ループス腎炎に対してはCsAの有効性が指摘されている⁹⁾。蛋白尿の有意の減少と共に血中アルブミンの有意の増加をみる。腎毒性による血清クレアチニン値の上昇をみるが投与量の減量で可逆性に正常化する。小児では、ステロイド薬に比べ成長障害のリスクが少ないことも指摘されている¹⁰⁾。

ステロイド薬で寛解導入できず慢性に進行する場合やステロイド量の多い維持療法ではMZR、AZなどのより副作用の少ない免疫抑制薬を併用薬として用いステロイド薬の減量を図る方策がとられる。いずれの場合にも、効果と副作用出現の有無が免疫抑制薬使用の限界となる。

3. 血管炎症候群に対する免疫抑制療法

血管炎症候群に含まれる疾患の中で、PN、MPA、WGの予後は不良である。これらの疾患は早期の診断と病態把握により強力な免疫抑制療法を必要とすることが多い。これらの血管炎症候群では初回よりステロイド薬と免疫抑制薬、特にCPとの併用が行われるが、これはステロイド薬単独よりも併用療法の方が予後良好であるとする報告による¹¹⁻¹²⁾。WGにおけるステロイド薬とCPの併用療法は上気道病変をみる早期のWGに対して効果的とされ長期寛解導入につながる。しかしながら、少なからず再燃が認められ、また免疫不全に伴う感染症のリスクが高まる。感染症を含む副作用軽減の目的でIVCPも試みられているが、経口投与に比べ5年生存率が良好である反面、累積再燃率の増加をみる¹³⁾。現在、WGの寛解導入療法はステロイドパルス療法とIVCPを加味したステロイド薬とCPの併用療法が基本と考えられ¹⁴⁾、厚生省調査研究班においても取り入れられている。寛解導入後はステロイド薬減量としCPの維持療法が基本となるが、副作用と再燃率の増加が危惧され寛解導入後はCPの代わりにMTXが用いられる方法も提示されている¹⁵⁾。

WGに準じた治療方式は、PN、MPAにも同様の効果が期待できるが、MPAの寛解導入では経口CPよりもIVCPの有用性が指摘されている¹⁶⁾。AZ、MTXはCPの代替えないしは維持療法として用いられる。

このような強力な免疫抑制療法の限界となるのは重篤な副作用の出現であり、特に免疫不全状態による日和見感染である。治療に際し感染症の予防対策が重要である。

4. PM/DMのIPに対するCsA療法

PM/DMにみられるIP、特にamyopathic DM (amDM)に見られる急性のIPは組織学的にdiffuse alveolar damageを示すことが多く予後不良であるが、ステロイド薬とCsAの併用療法の有用性が指摘されている。本邦におけるアンケート調査によれば¹⁷⁾、PM/DMの急性のIPに対するCsAの有効率は72.2%で、軽快率は55.5%を示す。効果は比較的早期にみられ、急性期に有用であるが、慢性のIPに対しても少なからず効果がみられる。自験例では、間質性肺炎を伴うPM/DM 11例にCsAとステロイドの併用療法を行い7例に持続性の効果を認めている。

その内 amDM を 5 例含み、4 例に改善を認めている。他の膠原病にみられる間質性肺炎においても効果のみられる症例が存在するが、その反応性は PM/DM の方が良く、アンケート調査においてもその傾向がみられる。効果のみられる症例では CsA のトラフレベルと相関して臨床症状や画像所見、呼吸機能の改善をみるが¹⁸⁾、持続的効果をみる症例の中には有効とされるトラフレベルを下回る (<50 ng/ml) 症例も少なからず認められる (11 例中 3 例)。

IP に対する CsA の作用機序は不明な点が多いが、ヘルパー T 細胞を介した細胞障害性 T 細胞の抑制や、細胞障害性 T 細胞や肺胞マクロファージへの直接的な抑制などが考えられている。CsA が低用量で効果を

発揮する機序では、多剤耐性遺伝子産物の P 糖蛋白質の機能を抑制することも考えられるが、活性化 CD 4⁺ T 細胞の抑制と活性化 CD 8⁺ T 細胞からのシグナルを介した CD 4⁺ T 細胞死の抑制も示唆されている¹⁹⁾。また、骨髄移植に際し CsA 使用群は有意に IP の発生率が低いことや MRL/lpr マウスにおける IP が CsA により改善²⁰⁾をみることも指摘されている。

CsA の投与開始時期、投与量、投与期間、併用薬など解決すべき点が多いが、PM/DM の急性 IP に対しては早期に試みるべき治療と考えられる。現在、本邦で行われている多施設治療研究の成果が期待される。

文 献

- 1) Verhoeven, A.C., Boers, M., Tugwell, P.: Combination therapy in rheumatoid arthritis: Updated systematic review. *Br. J. Rheumatol*, 37: 612~619.
- 2) Altman, R.D., Schiff, M., Kopp, E.: Cyclosporine A in rheumatoid arthritis: Randomized, placebo controlled dose finding study. *J. Rheumatol*, 26: 2102~2109, 1999.
- 3) Maini, R.N., Greedveld, F.C., Kalden, J.R., et al.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 41: 1552~1563, 1998.
- 4) 橋本博史: エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略—全身性エリテマトーデス, 内科, 79: 1398~1403, 1997.
- 5) Amano, H., Morimoto, S., Kaneko, H., et al.: Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: relation to lymphocyte subsets and activation markers. *Lupus*, 9: 26~32, 2000.
- 6) Baumpas, D.T., Austin, III, H.A., Vaughn, E. M., et al.: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, 340: 741~745, 1992.
- 7) 長澤俊彦, 中林公正, 神谷康司: ループス腎炎のシクロフォスファミド間欠的大量静注療法 (IVCY) の全国アンケート調査成績, 腎と透析, 47: 709~713, 1999.
- 8) Martin, F., Lauwerys, B., Lefebvre, C., et al.: Sideeffects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus*, 6: 254~257, 1997.
- 9) Hallegua, D., Wallace, D.J., Metzger, A.L., et al.: Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*, 9: 241~251, 2000.
- 10) Fu, L.W., Yang, L.Y., Chen, W.P., et al.: Clinical efficacy of cyclosporin A Neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br. J. Rheumatol*, 37: 217~221, 1998.
- 11) Leib, E.S., Restivo, C., Paulus, H.E.: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am. L. Med.*, 67: 941~947, 1979.
- 12) Fauci, A.S., Haynes, B.F., Katz, P., et al.: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.*, 98: 76~85, 1983.
- 13) Guillevin, L., Cordier, J.F., Lhote, F., et al.:

- A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 40 : 2187~2198, 1997.
- 14) Hoffman, G.S. : Treatment of Wegener's granulomatosis : Time to change the standard of care? *Arthritis Rheum*, 40 : 2099~2104, 1997.
- 15) Langford, C.A., Talar-Williams, C., Barron, K.S., et al. : A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 42 : 2666~2673, 1999.
- 16) Haubitz, M., Schellong, S., Gobel, U., et al. : Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arthritis Rheum*, 41 : 1835~1844, 1998.
- 17) 針谷正祥・原まさ子・鎌谷直之・他 : 多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリン A 療法に関するアンケート調査, *リウマチ*, 39 : 819~828, 1999.
- 18) 安藤総一郎・小林茂人・山中健次郎・他 : シクロスポリンの併用が効果的と考えられた多発性筋炎に合併した間質性肺炎の 2 症例, *リウマチ*, 35 : 95~99, 1995.
- 19) Matsushita, M., Takeda-Hirokawa, N., Ogasawara, H., et al. : Possible mechanism underlying the efficacy of low dose cyclosporine in autoimmune diseases. *Clin. Exp. Rheumatol*, 17 : 265~266, 1999.
- 20) Okudaira, H., Ogita, T., Miyamoto, T., et al. : Interstitial pneumonitis in autoimmune MRL/lpr mice and its treatment with cyclosporin A. *Clin. Immunol Immunopathol*, 38 : 47~54, 1986.
-