特集

「新たな免疫制御治療」

免疫制御療法とリウマチ膠原病疾患

北 村 登

日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

Immunosuppressive Therapy for Rheumatic Disease

Noboru KITAMURA

Division of Hematology and Rheumatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Immunosuppressive agents have traditionally been used when glucocorticoids are ineffective. However, immunosuppressive agents have recently been used as a first line treatment. Today, immunosuppressive agents are classified as systemic conventional immunosuppressive agents, biologic agents and molecularly targeted agents. Systemic immunosuppressive agents include cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) and methotrexate (MTX). Biologic agents include TNF inhibitors, IL-6 inhibitors, CTLA-4-Ig and CD20 inhibitors. Molecularly targeted agents include JAK inhibitors (tofacitinib). Initially, cyclophosphamide and MMF are used, followed by tacrolimus and mizoribine, in the treatment of systemic lupus erythematosus. MTX is used first in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). TNF inhibitors, IL-6 inhibitors and CTLA-4-Ig are also often used to treat RA. However, tofacitinib is not often used, due to the potential for adverse effects. Tacrolimus and intravenous cyclophosphamide are effective in treating dermatomyositis and polymyositis complicated with interstitial pneumonia. While additional immunosuppressive agents are used to treat other collagen diseases, the evidence in support of these remain equivocal.

Key words: rheumatic disease, immunosuppressive therapy, biologics

リウマチ膠原病疾患, 免疫抑制療法, 生物学的製剤

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2017; 76 (1): 24–27)

要旨 免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド薬での治療で不十分な時に使用されていたが、近年は生物学的製剤や分子標的製剤も加わり、それぞれの疾患において使用法が報告され効果を挙げている。現在リウマチ膠原病疾患において使用される免疫抑制薬は、合成免疫抑制薬、生物学的製剤、低分子標的製剤に大別でき、合成免疫抑制薬は、シクロフォスファミド、アザチオプリン、メソトレキサート (MTX)、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、ミゾリビン等が、生物学的製剤は TNF α 阻害薬、IL-6 阻害薬、CTLA-4-Ig、CD20 阻害薬が、低分子標的製剤は JAK 阻害薬であるトファシチニブが使用されている。各疾患別では、全身性エリテマトーデスはシクロフォスファミドや MMF が第一選択薬でタクロリムスやミゾリビンも用いられる。関節リウマチは MTX がアンカードラッグとして使用されるが、現在は TNF α 阻害薬、IL-6 阻害薬、CTLA-4-Ig も積極的に使われる。低分子標的製剤のトファシチニブも使用されるが、有害事象管理の観点から、まだ使用頻度は多くない。間質性肺炎合併の皮膚筋炎/多発性筋炎はタクロリムスやシクロフォスファミドパルス療法が効果的である。その他の膠原病にも使用されるが、エビデンスレベルに至らないものもあり、今後の研究に期待される。

はじめに

リウマチ膠原病疾患の治療の基本は自己抗体産生抑制と炎症に伴う臓器障害の治療で、主に副腎皮質ステロイド薬が使用される。しかし、副腎皮質ステロイド薬単独での治療の限界も判明してきている。免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド薬での治療で不十分な時に使用されていたが、近年は生物学的製剤や分子標的製剤も加わり、それぞれの疾患において使用法が報告され効果を挙げている。本稿ではリウマチ膠原病疾患における免疫抑制療法について概説する。

1. 免疫抑制薬

リウマチ膠原病疾患において使用される頻度が高い免疫抑制薬を示す (Table 1)。免疫抑制薬は合成免疫抑制薬、生物学的製剤、低分子標的製剤に大別できる。

a) 合成免疫抑制薬

これらは我々が通常使用する免疫抑制薬を指す。以下に記載するのは日本でリウマチ膠原病疾患においてよく使用されるものである。

・シクロフォスファミド

シクロフォスファミドはアルキル化薬で、DNA 合成を阻害し細胞毒性を来し免疫抑制作用を発揮する。本剤

Table 1 Immunosuppressive agents which can be used by rheumatic disease in Japan

合成免疫抑制薬	生物学的製剤	低分子標的製剤
シクロフォスファミド アザチオプリン メソトレキサート シクロスポリン タクロリムス ミコフェノール酸モフェチル ミゾリビン	TNF 阻害薬 インフリキシマブ インフリキシマブ BS エタネルセプト アダリムマブ ゴリムマブ セルトリズマブ・ベゴル IL-6 阻害薬 トシリズマブ CTLA-4-Ig アバタセプト	トファシチニブ バリシチニブ (開発中)

はリウマチ膠原病疾患で最も広く使用され、エビデンスに基づく高い臨床効果を有する。ループス腎炎や中枢神経ループスを合併した全身性エリテマトーデス (SLE) や間質性肺炎 (IP) や強皮症 (SSC) を合併した皮膚筋炎 / 多発性筋炎 (DM/PM)、血管炎症候群等に使用される。近年は経口投与より間歇大量静注投与 (シクロフォスファミドパルス療法 (IVCY)) が主流である。

・アザチオプリン

アザチオプリン代謝拮抗薬で、生体内に吸収されると DNA 合成を阻害し、リンパ球の分化増殖反応、抗体産生、サイトカイン産生を抑制する薬剤である。副腎皮質ステロイド薬で治療不十分の SLE、DM/PM 等に効果が認められているが、シクロフォスファミドより弱い。

・メソトレキサート (MTX)

MTX は葉酸が活性化していく過程を抑制する葉酸代謝拮抗阻害薬で、葉酸依存性の核酸合成を阻害することで、リンパ球の増殖反応を抑制し、抗体産生を抑制する薬剤である。MTX は関節リウマチ (RA) の治療の第一選択薬として知られているが、RA 以外にも成人発症ステイル病やリウマチ性多発筋痛症、血管炎症候群、DM/PM にも使用される。通常は低容量間歇投与療法で、RA においては日本では 16 mg/週まで使用可能である。

・シクロスポリン

シクロスポリンはカルシニューリンを阻害することで細胞内情報を伝達阻害し、T 細胞による炎症性サイトカインの産生と遊離を抑制することで、免疫抑制効果を発揮する薬剤である。リウマチ膠原病疾患では Behçet 病眼症、関節症性乾癬等で適応があるが、SLE や DM/PM の肺病変に対しても臨床効果を認める。

・タクロリムス

タクロリムスはシクロスポリンと同様のカルシニューリン阻害薬であるが、シクロスポリンと比較し 100 倍近い免疫抑制作用を有する。日本ではループス腎炎や RA、DM/PM の肺病変に対して使用される。

・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

MMF は核酸代謝におけるイノシンモノホスフェイト

合成酵素 (IMPDH) を非競合的に可逆的かつ特異的に阻害することで、活性化 T 細胞や B 細胞に対して増殖抑制効果を示す。以前よりループス腎炎に対してはシクロフォスファミドパルス療法に匹敵する臨床効果が報告されており¹⁾、日本では 2015 年 7 月に公知申請により日本でもループス腎炎に対し保険適応が認められた。

・ミゾリビン

ミゾリビンは MMF と同様に IMPDH を競合的に拮抗阻害することで T 細胞、B 細胞の増殖抑制効果を示す薬剤である。リウマチ膠原病疾患において日本では RA とループス腎炎に対し保険適応が認められているが、その臨床効果は比較的マイルドで、第 2 選択薬としての位置づけである。

b) 生物学的製剤

生物学的製剤は、生体が作る物質を薬物として使用するものである。1998 年にインフリキシマブの登場以来、各種生物学的製剤が開発され、2003 年に国内で RA に使用が開始されて以来、現在日本では TNF の阻害薬、IL-6 の阻害薬、CTLA-4-Ig 等が存在し、さらに非ホジキンリンパ腫の治療薬である CD20 の阻害薬も一部の膠原病疾患に適応が認められた。

・TNF 阻害薬

TNF 阻害薬は TNF α と結合することで、その作用を抑制するメカニズムを有する。現在日本で使用可能な TNF 阻害薬は、キメラ型抗 TNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ、インフリキシマブ BS (バイオシミュラー)、可溶性 TNF 受容体とヒト IgG との融合蛋白であるエタネルセプト、完全ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体のアダリムマブ、ゴリムマブ、完全ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体の Fab' 部分を取り出し、ポリエチレングリコール化したセルトリズマブの 6 種類である。主に RA に用いられるが、インフリキシマブとアダリムマブは炎症性腸疾患や脊椎関節炎、関節症性乾癬、Behçet 病等の膠原病類縁疾患にも適応がある。インフリキシマブ、インフリキシマブ BS はキメラ型製

剤のため MTX 併用が必須で点滴静注で使用する。その他の薬剤は皮下注射薬で、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブは自己注射薬で、ゴリムマブは医療機関での皮下注射である。投与間隔はそれぞれの薬剤で異なる。

・ IL-6 阻害薬

IL-6 阻害薬はヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体のトシリズマブが存在し、RA、若年性特発性関節炎と血液疾患のキャッスルマン病に使用される。トシリズマブは皮下注射薬と点滴静注の2種の投与方法がある。

・ CTLA-4-Ig

CTLA-4-Ig であるアバタセプトは、CD80/86 と結合し T 細胞への共刺激を抑制することで T 細胞をアポトーシスに導く作用を有する。現在適応疾患は RA のみであるが、Sjögren 症候群にも有効性が報告されている。投与方法はトシリズマブと同様、自己注射薬と点滴静注の2種類の投与方法がある。

・ CD20 阻害薬

B 細胞系の悪性リンパ腫の治療で使用されるキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、リウマチ膠原病疾患では多発血管炎性肉芽腫 (GPA) や顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 等の ANCA 関連血管炎に適応が認められている。海外では RA や SLE 等、他の膠原病疾患においても使用されているが日本では未承認である。

c) 低分子標的製剤

低分子標的製剤は、全く新しいタイプの薬剤で、リウマチ膠原病疾患で開発、使用されているものはヤヌスキナーゼ (JAK) を阻害する経口薬である。JAK 阻害薬は、受容体から細胞内に刺激が加わる時に作用する JAK/STAT 系を抑制することで、刺激が核に伝わるのを遮断して炎症を抑制する作用を有する。現在日本では JAK1/3 を抑制するトファシチニブが RA に使用されている。トファシチニブは複数の炎症性サイトカイン抑制効果を有し、RA に対し高い有効性を示している。また同様に JAK1/2 を阻害するバリシチニブは現在治験進行中であるが、良好な結果が得られており、JAK 阻害薬は今後期待される薬剤である。

2. リウマチ膠原病疾患への免疫抑制療法

次に代表的なリウマチ膠原病疾患における代表的な免疫抑制療法について記載する。

a) RA

RA の治療方針は、アメリカリウマチ学会 (ACR) や欧州リウマチ学会 (EULAR) が示している治療指針 (Recommendation) を基本として考えられている^{2,3)}。どちらも RA と診断した後、まず MTX を中心とした合成リウマチ薬 (csDMARDs) の単独、あるいは併用で治療

を開始し、3~6 ヶ月間効果判定して効果不十分であった場合、MTX が併用できるようであれば、併用下で生物学的製剤を投与する。生物学的製剤は、以前はまず TNF 阻害薬を投与することが推奨されていたが、現在では IL-6 受容体阻害薬や CTLA-4-Ig も含めて患者の状態を考慮して使用すると記載されている。トファシチニブも生物学的製剤と同様に検討されるが、二次発癌や帯状疱疹を含めた感染症等の有害事象についての評価が不明なため、実際は生物学的製剤を1剤あるいは2剤投与しても効果が不十分な例に使用されることが多い。

b) SLE

SLE の治療は副腎皮質ステロイド薬が基本で、効果不十分例に併用されていたが、近年は副腎皮質ステロイド薬の長期投与による有害事象も含め、早期から種々の免疫抑制薬を併用することが一般的になりつつある。特に SLE の生命予後を左右する重篤な合併症であるループス腎炎に対しては ACR がループス腎炎の治療ガイドラインを制定しており⁴⁾、現在はこれを基本として治療を検討する。このガイドラインではループス腎炎の組織型分類「International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPN) 分類」の IV に対しての寛解導入療法は、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニソロン 1000 mg/日×3 日) 後、0.5~1 mg/kg のプレドニソロンに IVCY (500 mg/m²/月)、あるいは MMF (2000~3000 mg/日) の併用で寛解導入し、6 ヶ月後に改善傾向にあれば維持量の副腎皮質ステロイド薬+アザチオプリン (2 mg/kg/日)、あるいは MMF (1000~2000 mg/日) で維持、III 型は 0.5 mg/日のプレドニソロン+MMF (2000~3000 mg) で寛解導入を行うことを推奨している。日本ではタクロリムスやミゾリビンも適応があり、維持療法としての有効性の報告も認められており、MMF やアザチオプリン等が使用できにくい場合に投与する。

c) DM/PM

DM/PM の治療は副腎皮質ステロイド薬が中心であるが、間質性肺炎を合併しておらず、副腎皮質ステロイド薬のみで効果不十分な場合は MTX が使用される⁵⁾。しかし、IP 合併の DM に対してはタクロリムスが使用され、臨床効果を挙げている⁶⁾。

d) その他

SSC は免疫抑制療法の適応が少ない疾患である。進行する間質性肺炎や肺高血圧症に対し、IVCY が投与され効果的であるという報告がみられるが、まだ確立された治療法とは言えない。Sjögren 症候群は根本的な疾患の治療法は現状では認められないが、最近、ミゾリビンやアバタセプトが Sjögren 症候群の腺症状の改善に効果的であるとの報告が認められ、今後の治療に期待されて

いる。血管炎症候群に対しては、最近ではアザチオプリンやシクロフォスファミド等の免疫抑制薬を早期から導入し、副腎皮質ステロイド薬は早期に減量する方向となっている。また、GPA や MPA 等の ANCA 関連血管炎にはリツキシマブが保険適応となり、今後、臨床効果が期待できる薬剤である。

おわりに

リウマチ膠原病疾患に使用される代表的な免疫抑制薬の種類と疾患における使用法を概略した。以前は副腎皮質ステロイド薬が中心となり、効果不十分例に対し導入するのが一般的であったが、薬剤の種類も増え、治療の選択肢も広がった。さらに生物学的製剤、低分子標的製剤のリウマチ膠原病疾患への応用が可能となりつつあり、今後、さらなる研究の上、より質の高い治療法が開発されることを期待したい。

なお、本論文における開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Mok CC. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; **11**: 1353–1364.
- 2) Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; **68**: 1–26.
- 3) van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015; **74**: 8–13.
- 4) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; **64**: 797–808.
- 5) Malik A, Hayat G, Kalia JS, et al. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Front Neurol* 2016; **7**: 64.
- 6) Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012; **14**: 264–274.