

薬剤の作用機序と副作用

【1】副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)

● 1) 作用機序

健常人の1日のステロイド産生量はコルチゾール約20 mg(プレドニゾロン換算5 mg)で、生体にストレスがかかるとコルチゾール 240 mg(プレドニゾロン換算60 mg)まで増加する。ステロイドは、その受容体(glucocorticoid receptor: GR)と結合して AP-1やNF- κ Bなどの転写因子の活性を調節し、さまざまなサイトカイン産生に影響を与える。その結果、単球・マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球などの増殖や活性を抑え、免疫抑制作用を発揮する。また、免疫担当細胞からの炎症性メディエータ、サイトカイン、ケモカイン、接着分子の産生を修飾することで、炎症をコントロールしている¹⁾。ステロイドの受容体は、正常のヒト糸球体の上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞の核と細胞質に存在している²⁾。

● 2) 有効性の報告

一次性ネフローゼ症候群である微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)、巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)、膜性腎症(MN)、膜性増殖性糸球体腎炎、活動性の高いIgA腎症に用いられる。また、膠原病など全身疾患に関連した二次性ネフローゼ症候群も適応となる。

● 3) 使用法

ネフローゼ症候群の病状、患者の全身状態などを総合的に判断して、ステロイドの投与量が決められる。生理的なステロイド(コルチゾール)の分泌の

ピークは朝にあるため、ステロイドも朝を中心に投与される。ステロイドの種類により生物学的活性は異なる(表4)。短時間型ステロイドは速効性があるが、電解質コルチコイド作用も強く、副作用のため長期使用に適さない。腎臓病に対しては、主に中間型のプレドニゾロン(prednisolone: PSL)が使用される。短期間に大量のステロイドを投与するパルス療法では、プレドニゾロンよりNa貯留作用が少ないメチルプレドニゾロンが用いられる。

ネフローゼ症候群の合併症で腸管浮腫による吸収不良が考えられる場合はステロイドの静注薬を考慮する。しかし、内服ステロイド薬と静注ステロイド薬の使用量が同等でよいのかどうか、一定の見解はない。

1. 経口投与

▶ A. 連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン30~60 mg/日(0.5~1.0 mg/kgBW/日)程度で開始し(最大60 mg/日)、尿蛋白の反応をみながら4~8週間継続後、漸減する。漸減速度は症例によって調節するが、高用量投与時は速やかに(5~10 mg/2~4週)、低用量になれば緩徐に(1~5 mg/3カ月)行う。ステロイドの中止は寛解導入後1年内にされることが多いが、1~2年少量継続した後に行う施設もある。

ステロイドを長期使用すると下垂体-副腎皮質系の機能抑制が起こるため、急激なステロイド減量は自己の副腎皮質機能の回復が追いつかず、離脱症候群を呈することがある。

▶ B. 隔日投与

ステロイドを隔日に投与する方法で、連日投与より下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ないが、寛解到達時期や再発率に有意差はないとされる。

減量または中止後に再発再燃をみた場合は、通常

表4 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

| 分類 | 主なステロイド薬 | 抗炎症力価 | 糖質代謝 | 電解質コルチコイド力価 | 血中半減期(分) |
|------|------------|-------|-------|-------------|----------|
| 短時間型 | コルチゾール | 1 | 1 | 1 | 90 |
| | コルチゾン | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 90 |
| 中間型 | プレドニゾロン | 4 | 4 | 0.8 | 200 |
| | プレドニゾン | 4 | 4 | 0.8 | 200 |
| | メチルプレドニゾロン | 5 | 5 | 0.5 | 200 |
| | トリアムシノロン | 5 | 5 | 0 | 200 |
| 長時間型 | デキサメタゾン | 25~30 | 25~30 | 0 | 300 |
| | ベタメタゾン | 25~30 | 25~30 | 0 | 300 |

(文献3)より引用)

は20~30mg/日もしくは初期量に增量し、寛解再導入を目指す。

ステロイド使用中(プレドニゾロン15mg/日以下)に、手術や出産などのストレスが加わる場合は、相対的副腎不全防止のために、当日から数日間10~15mg/日の增量(ストレスドース)が行われることもある。

2. ステロイドパルス療法

通常量のステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量のステロイドを短期間で点滴静注する方法(ステロイドパルス療法;以下パルス療法)が行われることがある。特に、腸管浮腫が顕著であり、経口ステロイド薬の吸収が悪いと予測される場合の1つのステロイド投与法としてステロイドパルス療法の選択余地がある。

具体的には、電解質コルチコイド作用の弱いメチルプレドニゾロン500~1,000mg/日を2時間程度かけて点滴する。これを3日間使用するのを1クールとし、1~2週間ごとに1~3クールを行う。大量点滴の間は、プレドニゾロン20~40mg/日を経口投与する。

点滴後の血中ステロイド濃度は経口投与法の約100倍に上昇し、各細胞のGRとの結合はほぼ飽和状態となり、ステロイドの効果が強く発揮されると想定されている。しかし、パルス療法と経口投与法の比較で、パルス療法は成人の微小変化型ネフローゼ症候群において副作用が少ないという報告はあるが、寛解導入に対して、有意差は報告されていない^{4,5)}。わが国で行われた微小変化型ネフローゼ症候

群と膜性腎症に対する第Ⅲ相臨床治験において、パルス療法はプレドニゾロン30mg/日の連日経口投与と同等の安全性を有したが、微小変化型ネフローゼ症候群では差を認めなかった⁵⁾。膜性腎症においては経口プレドニゾロンに比較して早期の治療効果を示した⁶⁾。しかし、用量反応性試験では1日投与量200mg、400mg、800mgの3群間では有意な差を認めなかった⁷⁾。現在、膜性腎症の治療では、ステロイドパルス療法のような大量のステロイド投与への疑問があり、多くの専門家の意見の一一致をみるところであり、実際には行われていない。ほかのネフローゼ症候群においても有効性を明確に示した報告はなく、今後、臨床試験によるエビデンスを得る必要がある。

パルス療法施行時には感染症、大腿骨骨頭壊死、血栓形成促進、体液過剰に注意を要する。乏尿傾向の症例ではパルス療法により急激に尿量が減少することがある。

4) 薬物動態

経口ステロイド薬は消化管で70~100%が吸収され、肝臓で代謝された後、腎臓から排泄される。よって、肝不全、腎不全ではステロイドの代謝排泄が阻害され、作用や毒性が増強される可能性がある。また、腸管浮腫が高度の場合、経口ステロイド薬の吸収が阻害され、ステロイドの反応性が低下することがある。

ステロイドは血中から、関節腔内、脳脊髄液に速

表5 ステロイドとほかの薬剤の相互作用

1. ステロイドの薬効を弱めさせる薬物
バルビツール系薬剤、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、エフェドリン、イミダゾール系抗真菌薬
2. ステロイドの薬効を増強させる薬物
経口避妊薬(エストロゲンを含む薬剤)
3. ステロイドにより効果が弱められる薬剤
経口糖尿病薬、経口カルシウム薬
4. 同時投与により起こりやすい合併症と薬剤
重篤な感染症：免疫抑制薬
低カリウム血症：サイアザイド系利尿薬、エタクリン酸、フロセミド、甘草
消化性潰瘍：NSAIDs
弱毒ワクチンの全身感染症：生ワクチン

(文献8)より引用、改変)

やかに移行するが、乳汁中への移行はほとんどない⁸⁾。プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンは胎盤で約90%が代謝されるため妊婦に比較的安全に使用できるが、メチルプレドニゾロンは約半分が胎盤を通過するとされる。

5) ほかの薬物との相互作用

ステロイドは多くのほかの薬剤と相互作用をもつため注意が必要である(表5)。

6) 副作用

ステロイドの副作用は多方面にわたり、增量時のみならず、減量時にも注意が必要である。主な副作用を表6に示す。ステロイド投与前には、消化管潰瘍病変、感染症、糖尿病、副腎皮質機能、眼科的検索などを行っておくことが望ましい。

投与中、常に注意が必要な副作用は感染症、消化性潰瘍であり、投与早期でみられるのは、不眠、緑内障、精神症状、糖尿病、高血圧、痙攣様発疹、満月様顔貌などで、後期にみられるのは白内障、骨壊死、骨粗鬆症などである。特に高齢者では、長期ステロイド使用により脊椎圧迫骨折、サルコペニアなどの合併症が起こりやすく、これらの合併症がADLや生命予後に影響することがある。

表6 ステロイドの副作用

1. 副作用
軽症：痙攣様発疹、多毛症、満月様顔貌、食欲亢進・体重増加、月経異常、皮下出血・紫斑、多尿、多汗、不眠、白血球增多、脱毛、浮腫、低カリウム血症
重症：感染症、消化性潰瘍、高血糖、精神症状、骨粗鬆症、血圧上昇、動脈硬化、血栓症、副腎不全、白内障、緑内障、無菌性骨壊死、筋力低下・筋萎縮
2. 離脱症候群
食思不振、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感、情動不安、下痢など

7) 副作用への対策⁹⁾

1. 易感染性

一般細菌感染のみならず、結核、ウイルス、真菌、原虫などの日和見感染のリスクが上昇する。特にプレドニゾロン40mg/日以上では厳重な注意が必要である。感染症が発症した場合は、状態によってステロイドの減量を行う。ガンマグロブリンが低下した患者ではガンマグロブリン製剤の投与を行うことがある。

2. 骨粗鬆症

ステロイドによる腸管からのCa吸収低下、腎からのCa排泄促進による二次性副甲状腺機能亢進症、骨芽細胞の増殖・機能抑制、破骨細胞の機能亢進などにより、骨粗鬆症が発生しやすくなる。閉経後の女性では特に問題となる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」は、経口ステロイド(プレドニゾロン換算5mg/日以上)を3カ月以上使用する症例では、薬物療法(第一選択はビスホスホネート製剤、第二選択は活性型ビタミンD₃製剤やビタミンK₂製剤)を推奨している¹⁰⁾。

3. 消化性潰瘍

ステロイドによる胃粘液・プロスタグランジン産生低下、肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い、予防にはプロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬を用いる。投与中も便潜血などによる定期検査を行う。

4. 血栓形成

ステロイドの使用はネフローゼ症候群の血栓形成

のリスクを上昇させるため、抗凝固療法を併用することがある。必要があれば出血がないことを確認のうえ、ヘパリン静注、またはワルファリン内服(目標PT-INR 2.0)を行う。

5. 脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症をステロイドは悪化させることがある。

6. ステロイド精神病

症状は不眠、不安、多弁、抑うつなどの軽症から、幻聴、幻視、錯乱、自殺企図などの重症まで幅広い。

ステロイドの大量使用(特にプレドニゾロン換算0.5mg/kgBW/日以上)で発症しやすく、減量とともに症状は軽快消失する。ステロイド減量が困難な場合は、向精神薬を用いる。

7. ステロイド糖尿病

ステロイド投与中はインスリンの血糖低下作用が阻害されるため糖尿病となりやすく、隔日投与より連日投与での発症が多い。ステロイド糖尿病では空腹時血糖は正常で食後に高血糖になるため、食後の血糖測定が勧められる。

8. 大腿骨骨頭壊死

ステロイドによる血管内皮機能障害が発症機序の1つと考えられ、ステロイドパルス療法により起こりやすい。ステロイド大量投与から発症まで数カ月かかることが多く、パルス療法を受けたことのある症例で、急に股関節痛が生じた場合は本症を疑う。MRIによる精査を行う。

9. B型肝炎再活性化と既感染に対する予防

B型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効である。核酸アナログとしてはエンテカビルの使用が推奨される。また、免疫抑制後少なくとも12カ月は核酸アナログ投与を継続すること、および核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察することが推奨される。ただし、HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり、発症前の予防投与が必要である。

また、抗HBs抗体、抗HBc抗体が陽性である既感染者に対して、強力な免疫抑制が必要となった場合には、HBV-DNAの測定を行い、陽性の場合には免疫抑制・化学療法を開始する前にB型肝炎ウイル

スに対する治療を開始することが望ましい。その後も定期的にHBV-DNAの測定を繰り返すことが推奨される。ウイルスの持続感染が認められた場合には、核酸アナログによるB型肝炎ウイルス治療を行ってから治療をするほうが好ましく、肝臓専門医に相談することを推奨する¹¹⁾。

【2) 免疫抑制薬】

免疫抑制薬がネフローゼ症候群の治療に用いられるのは、①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、②ステロイド依存性ネフローゼ症候群、③頻回再発型ネフローゼ症候群、④ステロイドの高用量使用による副作用のためステロイドが十分量使用できない、などの場合である。

ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は下記に分類される。わが国で原発性糸球体疾患に保険適用があるのは、シクロスボリンとミゾリビンとシクロホスファミドのみである。海外では、シクロホスファミドが小児の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)(米国)に、シクロスボリンがステロイド抵抗性またはステロイド依存性ネフローゼ症候群(英国)に保険適用をもつが、タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、クロラムブシル(日本未発売)など、ほかの免疫抑制薬の多くは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない。

- 1) カルシニューリン阻害薬：シクロスボリン、タクロリムス
- 2) 代謝拮抗薬：アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル
- 3) アルキル化薬：シクロホスファミド、クロラムブシル
- 4) 生物学的製剤：リツキシマブ

1) シクロスボリン(cyclosporin : CyA)

1. 作用機序

カルシニューリンはTリンパ球が刺激されて活性化される際に作用するCa²⁺-カルモジュリン依存性の脱リン酸化酵素で、活性化によりIL-2などのサ

イトカイン産生を誘導するが、CyAはカルシニューリンを阻害する薬剤である。ネフローゼ症候群では、これまで蛋白尿にかかる糸球体上皮(足細胞)障害を誘発するT細胞の活性化をCyAが抑制すると考えられてきた。これに加えて、最近の研究では足細胞においてカルシニューリンが引き起こす脱リン酸化をCyAが直接阻止して、尿蛋白減少に導く可能性も示されている^{12,13)}。

2. 有効性の報告

頻回再発型ネフローゼ症候群^{14,15)}、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症¹⁵⁾、膜性腎症^{16,17)}で有効性が示されている。

3. 禁忌

妊娠・授乳婦(腎移植においては妊娠でも使用されている)。

4. 使用法

わが国では、ネフローゼ症候群の頻回再発型には1.5 mg/kgBW/日、ステロイド抵抗性には3 mg/kgBW/日を1日2回に分けて経口投与する¹⁸⁾。必要有効最小量を6カ月投与し、有効な場合は1年は継続する。MCNSの頻回再発型では中止できない場合もあり、長期投与を余儀なくされることもある。また、止むを得ない場合にはステロイド抵抗性と同様3 mg/kgBW/日までの増量は可能と思われる。一般的にはステロイドに併用するが、糖尿病などでステロイドが使用できないときは単独投与されることもあり、単独投与では再発が多いとされている¹⁹⁾。最近、均一化されたマイクロエマルジョン製剤の実用化により血中濃度が安定したため、1日1回食前投与を推奨する報告も少なくない^{20~23)}。その場合には、初期量を2 mg/kgBW/日からとし、後述のように血中濃度を測定して、増量が必要であれば3 mg/kgBW/日までの範囲で投与量を調節する。ただし、C2レベルなどによる厳格な管理が必要である。6カ月以上使用して効果がみられない場合は中止する。また、寛解導入後に副作用に備え減量を考慮するが、再発にも注意しなければならない。

5. 薬物動態

CyAの薬理効果と副作用である腎毒性は血中濃度に依存する。CyAは内服後胆汁に排泄され、脂溶性で胆汁酸の影響を受けやすい。このため、当初の

剤型では血中濃度は不安定であり、有効血中濃度の目安として、服用前のいわゆるトラフ値(C0)が使用されてきた。これに対してその後に実用化されたマイクロエマルジョン製剤では、食前に服用した場合には吸収は安定し、ほぼ均一な AUC₀₋₄(area under the blood concentration curve)が得られるとともに、ピーク値(Cmax)となる服用後1~2時間の血中濃度(C1-C2)と AUC₀₋₄が相関することも明らかになった^{18~20)}。しかし、マイクロエマルジョン製剤でも消化管吸収に個人差があるため、症例ごとに血中濃度を測定し〔therapeutic drug monitoring (TDM)：治療薬物モニタリング〕、至適投与量を決める必要がある。一般に、AUC₀₋₄を繰り返し測定することは困難なため、C2値の測定で十分であり、600~900 ng/mLが好ましい値と考えられる²⁰⁾。これまで一般的に測定されてきたC0に関しては、最近の結果では AUC₀₋₄との相関は認められない²¹⁾。

なお、AUC₀₋₄は簡易計算式 $AUC_{0-4} = 1/2(C0 - C4) + C1 + C2 + C3(\text{ng/時/mL})$ で算出できる。

6. 血中濃度測定方法

CyAの血中濃度は測定法により誤差が生じるので、留意する必要がある。CyAの薬理作用および毒性は未変化体にあり、代謝物にはほとんど認められない。しかし、これまで国内で頻用されてきた測定法であるFPIA法は代謝物にまで交差反応性があり、実際の未変化体濃度より21~27%高い数値を示していた。最近、新しい測定法(RIA法、EMIT法、CEDIA法、ACMIA法)が普及し始めおり、それぞれの交差反応性は+10%、+7%、+17%、-1%である。FPIA法から新しい測定法に変更すると、血中濃度が10~30%低くなるため注意が必要である²⁴⁾。

7. ほかの薬物との相互作用

CyAは多くの薬剤と相互作用がある(表7)。

8. 副作用

腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神経障害、振戦などがある。長期間(12~18カ月)使用する場合は必要に応じて再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている¹⁶⁾。CyAは免疫抑制薬と併用した場合、発癌性がみられるという報告もある。CyA単独で発癌性があるかどうか十分には解明

表7 シクロスボリンとほかの薬剤の相互作用

【併用禁忌薬剤】

生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風疹ワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCGなど), タクロリムス(外用薬を除く), HMG-CoA還元酵素阻害薬(ピタバスタチン, ロスバスタチン), エンドセリン受容体拮抗薬(ポセンタン), レニン阻害薬(アリスキレン)

【注意を要する併用薬剤】

・シクロスボリン濃度を上昇させる薬剤

アミオダロン, Ca拮抗薬, 高用量副腎皮質ステロイド薬, エリスロマイシン, ノルフロキサシン, アゾール系抗真菌薬, 卵胞・黄体ホルモン薬, ダナゾール, アロプリノール, メトクロラミド, グレープフルーツジュース

・シクロスボリン濃度を低下させる薬剤

リファンビシン, チクロビジン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, プロブコール, テルビナフィン, セイヨウオトギリソウ

・腎障害の副作用を有する薬剤

ガンシクロビル, アムホテリシンB, ゲンタマイシン, シプロフロキサシン, バンコマイシン, スルファメトキサゾール, ジクロフェナク, インドメタシン, ベザフィブロート, メルファラン(注射)

されていないが、長期使用する場合は、悪性腫瘍の出現に注意をする必要がある。

● 2) タクロリムス(tacrolimus : TAC)

TACはネフローゼ症候群に対する保険適用はないが、ステロイド抵抗性のループス腎炎への適用がある。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈するループス腎炎では使用可能である。

1. 作用機序

TACはカルシニューリン阻害薬の1つで、CyAとほぼ同様の作用機序であるが、その免疫抑制作用はCyAより一般的には強いとされる。

2. 有効性の報告

治療抵抗性MCNSや巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対して有効性が報告されている²⁵⁾。

3. 禁忌

妊娠・授乳婦、CyA、ポセンタン投与中の患者。妊娠中のTAC投与が先天異常または流産の原因となっている可能性は低いとの報告もある²⁶⁾。

4. 使用法

ループス腎炎には1.5~3mgを1日1回夕食後に内服する。

5. 薬物動態

血中半減期は35時間。TACの血中濃度は内服12~15時間後に評価する。翌朝の血中濃度10ng/mL以上で有害反応が増加する。通常5μg/mL以下に保つようとする。

6. ほかの薬物との相互作用

CyAとほぼ同様である。併用禁忌薬は生ワクチン、CyA、ポセンタン、カリウム保持性利尿薬である。

7. 副作用

腎障害、高カリウム血症、耐糖能障害、心不全、不整脈などがある。

3) アザチオプリン(azathioprine : AZP)

1. 作用機序

AZPは生体内で6-メルカプトプリンに代謝され、プリンヌクレオチド合成を阻害し細胞内グアニジン3リン酸(GTP)を枯渇させる。これによりリンパ球の活性化や増殖を抑制し、サイトカインや抗体の産生を抑制する。

2. 有効性の報告

免疫抑制作用は弱いが副作用も軽度であるため、シクロホスファミドの後療法などで、寛解維持薬として使用される²⁷⁾。

3. 禁忌

妊娠・授乳婦、白血球数3,000/mm³以下の患者。

4. 使用法

わが国ではステロイドとともに50~150mg/日(分1~2)で使用される。長期間(1~2年)投与も可能である。

5. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後2時間で、半減期は約5時間。主に腎排泄である。

6. ほかの薬物との相互作用

併用禁忌は生ワクチン、アロプリノール、カプトプリル、ペニシラミン、メサラジン、サラゾスルファピリジンとの併用で骨髄抑制が増強する。ワルファリンや不活化ワクチンの作用が減弱することがある。

7. 副作用

骨髄抑制, 肝障害, 間質性肺炎, 悪性リンパ腫, 脾炎, 消化器症状, 感染症, 催奇形性などがあるが, 重篤な状態になることは少ない。

● 4) ミゾリビン(mizoribine : MZR)

1. 作用機序

わが国で開発されたプリン代謝拮抗薬。生体内でミゾリビン-5' リン酸に代謝され, *de novo* 系の律速酵素 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) を阻害し, 活性化 T リンパ球, B リンパ球の増殖・機能を抑制する。

2. 有効性の報告

FSGS²⁸⁾, MCNS, MN などへの効果が症例報告されている。わが国での原発性ネフローゼ症候群に関する市販後調査でも MZR 併用有効例がみられたが²⁹⁾, 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会の成績でも、膜性腎症においてそれを裏付ける結果が得られた³⁰⁾。

3. 禁忌

催奇形性があり、授乳の安全性は確立されていないため、妊婦、授乳中の女性には禁忌である。

4. 使用法

MZR 1回 50 mg を1日3回、数カ月経口投与するが、副作用がない場合 2年程度の長期投与も可能である²⁹⁾。MZR が効果を発現するには 1.1 μg/mL 以上の血中濃度が必要と考えられる。しかし、1回 50 mg を1日3回投与では有効濃度に達しない可能性があり³⁰⁾、100~150 mg 1日1回投与、100 mg 1日2回投与、パルス療法(250~500 mg を週2回)²⁸⁾なども試みられている。腎排泄性のため、腎機能の程度により減量する。

5. 薬物動態

血中濃度のピークは内服2時間後、半減期は約2.2時間、腎排泄は約80%。

6. ほかの薬物との相互作用

併用禁忌は生ワクチン。

7. 副作用

高尿酸血症、胃腸障害、肝機能障害、血小板減少、脱毛などがあるが、腎障害や骨髄抑制の頻度は低

い。性腺への影響は不明で、催腫瘍性は報告されていない。

5) ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF)

1. 作用機序

本薬剤はプロドラッグであり、体内でミコフェノール酸に代謝された後、MZR とは異なる機序で *de novo* 系の律速酵素 IMPDH を阻害し、活性化 T リンパ球、B リンパ球の増殖・機能を抑制する。

2. 有効性の報告

欧米では、ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入、維持に有効とされている。また、MN³¹⁾、MCNS、FSGS³²⁾での有効性も単発的に報告されているが、基本的に CyA やシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い。

3. 禁忌

催奇形性や母乳中への移行があるため、妊婦や授乳中の女性への投与は禁忌である。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

4. 使用法

欧米では 0.5~2 g/日を数カ月間使用されるが、わが国での腎疾患に対する投与法は確立されていない。MMF の薬物動態は個体間変動が大きいため、血中濃度を測定し AUC による投与量の調節が望ましい。

5. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後1~2時間、90%が腎排泄性であるため、腎機能低下時は減量が必要である。

6. ほかの薬物との相互作用

①併用禁忌薬(生ワクチン)、②MMF の血中濃度を上昇させる薬剤(アシクロビル、ガンシクロビルなど)、③MMF の血中濃度を低下させる薬剤(CyA、コレステラミン、Mg および Al 含有制酸薬、セベラマー、シプロフロキサン、リファンピシンなど)、4 併用薬の効果を減弱させる(不活化ワクチン)ため注意が必要である。

7. 副作用

消化器症状(下痢, 嘔気, 腹痛), 汗血球減少, 感染症, 不妊, 悪性腫瘍などがある。

6) シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPA)

1. 作用機序

CPA はアルキル化作用により DNA を架橋し, その合成を阻害することで細胞増殖を抑制する。悪性腫瘍治療薬として使用が始まったが, リンパ球, 特に B リンパ球の DNA 合成も阻害し, 細胞性・液性免疫ともに強力に抑制することから, 腎疾患の治療にも使用されている。

2. 有効性の報告

活動性の高いループス腎炎, ANCA 関連血管炎, 膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。欧米では, CPA は MN に有効とされているが³²⁾, 難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では, ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない。厚生労働省進行性腎障害研究班では ANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

3. 禁忌

催奇形性, 乳汁中への移行があるため, 妊婦, 授乳中の女性には禁忌である。男性での催奇形性は報告されていない。

4. 使用法

経口: 欧米では 2.5~3.0 mg/kgBW/日を 8 週間使用するが, わが国では副作用防止の観点から 50~100 mg/日で 8~12 週間投与が多い。

点滴静注(IVCY): 経口法とほぼ同等の効果で, 副作用は IVCY のほうが少ないとされる³³⁾。わが国では CPA 500 mg または 500 mg/m²を月 1~2 回, 1 時間以上かけて点滴静注する。

5. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後 1~3 時間で, 半減期は約 6 時間。腎排泄性であるため, 腎機能低下例では減量する必要がある。

6. ほかの薬物との相互作用

CPA は肝臓のチトクロム P-450(CYP) で代謝さ

れ活性型となるため, CYP の酵素誘導を起こす薬剤(バルビツール, アルコール, フェニトイン, リファンピシン)では薬理作用や毒性が高まる可能性がある。また, アロプリノールとの併用で骨髄抑制が増強する。

7. 副作用

骨髄抑制による白血球減少, 性腺機能障害, 悪性腫瘍の発現率が用量依存性に上昇するため, 投与総量を 10 g 以内にするのが望ましい。

投与後 2~3 週で出現しやすい白血球減少(白血球数 3,500/mm³, 好中球 1,500/mm³以下)では日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する。

血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などの CPA の重篤な副作用と関連しており, 200 U/L 以下にならないように注意する³⁴⁾。

CPA の代謝産物であるアクロレインは出血性膀胱炎, 膀胱癌の原因となり^{35,36)}, 経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる。予防法として, 経口法では朝に服用し日中水分を十分とる, 就寝前は排尿して膀胱を空にする。

IVCY 法では補液を十分し尿量を確保することが行われる。アクロレインと結合し無毒化するメスナ^{37,38)}やビタミン C の併用も有効とされる。

7) リツキシマブ(rituximab)

1. 作用機序

ほぼすべての B リンパ球にヒト CD20 抗原は発現しており, 抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは特異的に B リンパ球に結合し, その増殖と機能を阻害する。

2. 有効性の報告

原発性ネフローゼ症候群に関してはまだ十分な知見が得られていない。主に小児の難治性ネフローゼ症候群への有効性が報告されている³⁹⁾。

3. 使用法

小児には 375 mg/m²/回(最大 500 mg/回)4 回投与(週 1 回)で使用されるが, 成人には, わが国では 500 mg/回を 1 回⁴⁰⁾, 海外では 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与が有効との症例報告がある⁴¹⁾。1 回投与法では効果が弱いとされるが, 投与量や投与法につ

いてはまだ確立されていない。

4. 薬物動態

半減期は約400時間。本薬剤はマウスとヒトのキメラ抗体のため、治療経過中に自己抗体が産生される可能性がある。

5. 副作用

アナフィラキシー症状、汎血球減少、多発性白質脳症、B型肝炎キャリアからの再燃などが報告されている。

●今後の研究課題

ステロイド、免疫抑制薬はネフローゼ症候群の基本的な薬剤として使用されているが、以下の点についてさらに検討が必要と思われる。

- 1) ステロイド投与法の違い(経口連日、経口隔日、静注、パルス療法)による効果、副作用の比較
- 2) 各種免疫抑制薬間での効果、副作用の比較
- 3) 薬剤の血中モニタリング法の開発(ステロイド薬も含む)
- 4) 薬剤代謝酵素のSNPと有効性、副作用との関連
- 5) 薬剤抵抗性の機序
- 6) 投与前の薬剤感受性指標の確立

●引用文献

1. 佐藤文三. ステロイドの薬理学. 佐藤文三(編)ステロイド薬の選び方と使い方. 東京: 南江堂, 1999: 9-24.
2. Yan K, et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999; 56: 65-73.
3. 小林 豊. ステロイド薬. 横野博史(編)プラクティカル内科シリーズ10腎炎・ネフローゼ. 東京: 南江堂, 2000: 53-60.
4. Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1305-8.
5. Palmer SC, et al. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001537.
6. 東條静雄, 他. スレブタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(第三相2重盲検試験). *腎と透析* 1994; 36: 1053-64.
7. 東條静雄, 他. スレブタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(後期第二相2重盲検試験). *腎と透析* 1994; 36: 647-660.
8. 川合真一. ステロイドの種類、代謝動態、相互作用. 川合真一(編)ステロイドの上手な使い方. 東京: 永井書店, 2004: 16-22.
9. 近藤大介, 他. ステロイド薬の適応と使い方. *内科* 2004; 94: 41-5.
10. 折茂 肇. ステロイド性骨粗鬆症. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 2006: 106-7.
11. 坪内博仁, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 創症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
12. Faul C, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-8.
13. Mathieson PW. Proteinuria and immunity—an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-4.
14. Ponticelli C, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
15. Braun N, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003233.
16. Cattran DC, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
17. Alexopoulos E, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-32.
18. 高久史磨, 他(監): シクロスボリン. 日本医薬品集 医療薬 2011年版. 東京: じほう, 2010: 1095-102.
19. Shirai S, et al. Preprandial microemulsion cyclosporine administration is effective for patients with refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 123-9.
20. Kusaba T, et al. More stable and reliable pharmacokinetics with preprandial administration of cyclosporine compared with postprandial administration in patients with refractory nephrotic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 52-8.
21. Takeda A, 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.
22. 斎藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 進行性腎障害に関する調査研究 平成21年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2010: 99-109.
23. 武田朝美, 他. カルシニューリンインヒビター. *腎と透析* 2005; 59 増刊号: 242-6.
24. 打田和治. シクロスボリン血中濃度測定精度管理結果報告. *今日の移植* 2009; 22: 632-8.
25. Tang S, et al. Use of tacrolimus in steroid- and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: E13-5.
26. 萩原大二郎, 他. プログラフの妊娠時使用経験. *今日の移植* 2004; 17: 451-5.
27. Jayne D, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.

28. Doi T, et al. Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2008; 69: 433-5.
29. Shibusaki T, et al. A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey). *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 117-26.
30. 斎藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書. 2011.
31. Choi MJ, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
32. Appel AS, et al. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 132-42.
32. Hogan SL, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
33. Illei GG, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-57.
34. Imai H, et al. Inverse relationship between serum cholinesterase activity and the administration of cyclophosphamide: an index of cyclophosphamide therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1240-9.
35. Cox R, et al. Inhibition of DNA methylase activity by acrolein. *Carcinogenesis* 1988; 9: 463-5.
36. Bryant BM, et al. Prevention of isosiphosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesnum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet* 1980; 2(8196): 657-9.
37. Vose JM, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during highdose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1306-10.
38. 血管炎症候群の診療ガイドライン (Guideline for Management of Vasculitis Syndrome, JCS 2008). *Circulation Journal* 2008; 72(Suppl IV): 1254-310.
39. Ruggenenti P, et al. Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1652-9.
40. Sawara Y, et al. Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2009; 72: 69-72.
41. Hofstra JM, et al. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2100-2.