

免疫抑制薬の使い方と留意点

舟久保ゆう* 三村俊英**

キーワード ●シクロホスファミド、メトレキサート、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬

■はじめに

膠原病の自己免疫異常を是正するため副腎皮質ステロイド薬と共に免疫抑制薬が使用されている。免疫抑制薬を使用する目的は、疾患活動性の抑制、寛解の維持、再燃や再発の防止、ステロイド薬の減量である。また、患者の命を脅かす、もしくは臓器障害が急速に進行する臨床病態では、がん発生のような長期的有害事象を考えるのは二の次となる場合もある。そういう患者では、できるだけ早くに炎症を抑えて救命する必要があるため、免疫抑制薬の併用を検討する。保険適用の面から、重要な免疫抑制薬を使用しにくい状態であったが、2010年秋から適応可能となった薬剤もあり、今後は使用頻度が増えるものと予想される。同時に、安易な使用は副作用の増加につながりうる。

I 免疫抑制薬の作用機序、適応疾患、投与法、副作用と対策（表1）

1. シクロホスファミド (cyclophosphamide ; CPA)

CPAは1960年代から重篤な自己免疫疾患の治療に使用されるようになり、1980年代には全身性エリテマトーデス (SLE) の腎症や全身性血管炎での有効性が確立された。他の化学療

法薬と同様に、感染症、催奇形性、不妊、リンパ腫発生のリスクが増加する。有害事象、特に悪性腫瘍の発生を考慮して、CPAの使用は重篤な疾患に限られており、ループス腎炎や中枢神経ループス、全身性血管炎、膠原病関連間質性肺疾患が適応となる。

CPAは肝臓で代謝されて活性体のホスホラミドマスターと、膀胱毒性のある副代謝産物のアクロレインに変化する。ホスホラミドマスターは核酸をアルキル化することによってDNA合成を阻害し、細胞の増殖・分化抑制と細胞死を起こす。

投与法として、少量（50～100mg/日を1日1回）を連日経口投与、あるいは月1回のCPA大量点滴静注療法 (IVCY ; 500～750mg/m²) がある。日本では最近、公知申請にて承認されたIVCYが重症ループス腎炎の寛解導入療法として確立している。

白血球数が3,500/ μ l以下になると日和見感染を発症するリスクが高くなるので、CPAの減量または中止を考慮する。また、腎機能低下時も投与量の半減が必要である。CPAは催奇形性があるので、妊娠中の使用は禁忌である。乳汁にも分泌されるので授乳中も禁忌となる。また、男性、女性共に不妊のリスクが高くなり、女性では早期閉経を起こす。CPAの使用により好中球

Overview of the Use of Immunosuppressive Drugs in the Rheumatic Diseases

*Yu Funakubo, **Toshihide Mimura : Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

*埼玉医科大学医学部講師（リウマチ膠原病科）、**教授

表1 免疫抑制薬の種類と適応疾患、副作用、投与中モニタリング

薬剤名	主な適応疾患	主な副作用	モニタリング
シクロホスファミド	ループス腎炎、中枢神経ループス、肺胞出血 (SLE, 血管炎)、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、難治性皮膚筋炎、膠原病関連間質性肺疾患、強皮症	出血性膀胱炎、骨髄抑制、骨髄増殖性疾患、膀胱がんなどの悪性腫瘍、性腺機能障害 (不可逆的)	CBCと尿検査を1か月ごと (治療開始時や投与量変更時は1~2週ごと)
メトトレキサート	RA、多発性筋炎・皮膚筋炎、神経ベーチェット病	骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎、口内炎、胃腸障害、悪性リンパ腫、重症感染症	CBC, ESR, CRP, 肝酵素、アルブミン、血糖、クレアチニン、BUN、尿検査を4~8週ごと
レフルノミド	RA	骨髄抑制、下痢、脱毛、肝酵素上昇、間質性肺炎	CBC、肝酵素、クレアチニンを1~2か月ごと
アザチオブリン	SLE、結節性多発動脈炎、Wegener 肉芽腫症、多発性筋炎・皮膚筋炎	骨髄抑制、肝機能障害、胃腸障害、口内炎、脱毛、リンパ増殖性疾患、感染症	CBCを4~6週ごと (投与量変更時は2週ごと) 肝酵素は6~8週ごと
ミヅリビン	RA、ループス腎炎、ネフローゼ症候群	胃腸障害、血液障害、高尿酸血症	CBC、肝酵素、尿酸を1~2か月ごと
ミコフェノール酸モフェチル	ループス腎炎	胃腸障害、骨髄抑制	CBCを6~8週ごと (治療開始時や投与量変更時は1~2週ごと)
アシクロスボリン	眼症状のあるベーチェット病、尋常性乾癬、関節症性乾癬、ネフローゼ症候群、SLE の腎症、多発性筋炎・皮膚筋炎	腎機能障害、血圧上昇、高血糖、胃腸障害、肝機能障害	血圧、クレアチニン、尿素窒素、肝酵素、血糖、カリウムを1~2か月ごと (投与量変更時は2週ごと), CBCを適宜、2~3か月ごとに血中トラフ値測定 (投与開始時や投与量変更時は2~3日後)
タクロリムス	RA、ループス腎炎	腎機能障害、血圧上昇、高血糖、胃腸障害、肝機能障害	血圧、クレアチニン、尿素窒素、肝酵素、血糖を1~2か月ごと (投与量変更時は2週ごと), CBC、カリウムを適宜、2~3か月ごとに血中トラフ値測定 (投与開始時や投与量変更時は3~4日後)

CBC : complete blood count

減少を来す可能性があるので、感染症がある患者での使用は避けるべきである。特にステロイド薬や他の免疫抑制薬と併用する場合、ニューモニスチス肺炎を発症する危険性が高くなるのでST合剤の予防投与が推奨される。骨髄抑制により血球減少を来すことがあるので、好中球減少症のある患者では使用すべきでない。 CPAの代謝産物であるアクロレインは発がん作用を有し、尿が長時間膀胱に溜まった状態が続くと膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を来すので、月1回尿検査を施行して血尿を確認する。

膀胱がんなどの尿路系悪性腫瘍は投与後5年以上経てから発症することが多い。予防法と

して、IVCYでは補液を十分に行い、経口CPAは夕方の内服を避ける。患者には水分をこまめに摂取して排尿回数を増やすよう指導する。もともとSLEや血管炎による腎炎で血尿がある場合、治療前と比較して血尿が増えないかを見る。CPAを大量投与する場合に出血性膀胱炎を予防するため、尿中でアクロレインと結合するメスナの併用が有効とされている。膠原病でIVCYを行う場合、メスナを同時に投与すると膀胱毒性を低減するが、実際には補液や飲水による十分な水分補給で利尿を促せば特に問題ないことが多い。

2. メトトレキサート (methotrexate ; MTX)¹⁾

MTX は葉酸代謝拮抗薬で、関節リウマチ (RA) の標準治療薬に位置付けられている。他の抗リウマチ薬と比べて使用継続可能な例が多く、投与開始から 3 年以降の服用継続率は 50% 以上である。¹⁾ また他の抗リウマチ薬と比べて効果発現が早く用量依存的に有効性が増す。²⁾ わが国で認められた MTX 最高投与量はこれまで 8mg/週だったが、2011 年 2 月に成人 RA に対して 16mg/週までの增量が承認された。³⁾

総投与量を 1 週間に 1~4 回に分割し、12 時間間隔で 1~2 日間にかけて経口投与する。原則として 6mg/週より投与を開始するが、4~8 週間の時点で効果が不十分かつ忍容性が良好であれば增量を検討する。⁴⁾ 高齢者、低体重、腎機能低下例、肺病変を有する例、アルコール常飲者、NSAIDs 複数内服例では副作用が発現しやすいので低用量での治療開始が望ましい。⁵⁾

主な副作用に肝機能障害、口内炎、倦怠感、嘔気、発疹がある。⁶⁾ 用量依存性の副作用である口内炎、胃腸障害、肝酵素上昇、血液障害の予防と治療には葉酸製剤が有用であることから、併用が推奨されている。その場合は、MTX 最終投与の 24~48 時間後に葉酸製剤 5mg/週以内を投与する。⁷⁾

重篤な副作用として、間質性肺炎、骨髓抑制、悪性リンパ腫の発生がある。⁸⁾ 催奇形性があることで、この薬を服用している間は妊娠しないようにすること、⁹⁾ また男性が内服している場合には配偶者が妊娠しないよう注意する。¹⁰⁾ MTX 投与を開始したら、効果と副作用(骨髓抑制、薬剤性肺障害、重症感染症)を監視するため、定期的な診察と検査を行うことが望ましい。MTX 開始後または增量後 6 か月程度は 2~4 週ごとに末梢血検査、ESR、CRP、生化学検査 (AST, ALT, アルブミン、血糖、クレアチニン、BUN)、尿検査を実施する。投与量が決まり有効性と安全性が確認されたら 4~8 週ごとに検査する。胸部 X 線写真を年 1 回施行して薬剤性肺

障害、日和見感染症を監視する。¹¹⁾ 口内炎、咽頭炎、乾性咳嗽、息切れのような副作用の前駆症状および白血球減少、血小板減少といった検査値異常に留意し、異常がみられた場合はすみやかに MTX の投与を中止する。また、誤用や過量投与を防止するために十分な服薬指導を行う必要がある。¹²⁾

3. レフルノミド (leflunomide ; LFM)

LFM はピリミジン代謝阻害薬で、日本では 2003 年に RA への適応が承認され、有効性は MTX と同等とされる。1 日 1 回 100mg を 3 日間経口投与から開始し、その後は維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与するが、症状、体重により適宜 1 日 1 回 10mg に減量する。¹³⁾ 主な副作用に、肝機能異常、下痢、脱毛がある。¹⁴⁾

日本では LFM 投与により、間質性肺炎を発症あるいは増悪した患者が欧米より多く、死亡例も報告された。¹⁵⁾ そこで、間質性肺炎、肺線維症、日和見感染による肺炎の合併または既往の有無を胸部 X 線写真で確認し、投与の可否を慎重に判断するよう警告された。¹⁶⁾ 本剤の活性代謝物の消失半減期は約 2 週間と長い。¹⁷⁾ 重篤な副作用が発現した場合は活性代謝物をすみやかに消失させるため投与を中止し、薬物除去法として吸着剤のコレステラミンを投与する。¹⁸⁾

4. アザチオプリン (azathioprine ; AZP)

AZP は 6-mercaptopurine (6-MP) のプロドラッグである。¹⁹⁾ 6-MP は、hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) に活性化されて thioguanine nucleotides (TGNs) として細胞内に蓄積される。この TGNs が DNA に取り込まれると DNA 複製を阻害して殺細胞効果を発揮する。AZP は治療抵抗性のリウマチ性疾患(全身性血管炎、SLE、多発性筋炎・皮膚筋炎など)に適応となり、1~2mg/kg を連日経口投与する。²⁰⁾ 副作用には胃腸障害、肝機能障害、骨髓抑制、感染症がある。²¹⁾

アロプリノールは AZP の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するので、代謝物

である 6-MP の血中濃度が上昇する。併用すると骨髄障害などの副作用を増強させるので、できるだけ併用は避けるべきである。AZP を增量する場合は 2 週ごとに末梢血検査（ヘモグロビン値、白血球数、血小板数）を実施して骨髄障害がないか確認し、維持量になったら 4~6 週ごとに測定する。また、6~8 週ごとに肝酵素も測定して肝機能障害がないか確認する。

5. ミゾリビン (mizoribine ; MZB)

MZB は 1984 年に腎移植時の免疫抑制薬として承認され、その後にステロイド抵抗性のネフローゼ症候群、ループス腎炎、RA も適応疾患に追加された。MZB は細胞内でアデノシンキナーゼによって活性体の mizoribine 5'-monophosphate (MZB-5'-P) にリン酸化される。MZB-5'-P は *de novo* プリン合成経路の律速酵素を選択的に阻害して DNA 合成を抑止し、その結果、T 細胞と B 細胞の増殖を抑制して免疫抑制作用を発揮する。MZB の投与量は 150mg/日で 1 日 3 回分割経口投与する。血中濃度と治療効果に相関があったことから、血中濃度を高い値に維持するため 1 日 1 回投与も推奨されている。副作用に胃腸障害、血液障害、高尿酸血症がある。他の免疫抑制薬に比べると副作用は比較的少ないが、効果は弱い印象がある。

6. ミコフェノール酸モフェチル

(mycophenolate mofetil ; MMF)

MMF は体内で加水分解されて活性代謝物のミコフェノール酸になる。ミコフェノール酸は MZB と同様に プリン合成経路の律速酵素を阻害してリンパ球の増殖と活性化を抑制する。海外での MMF 投与量は 1,000~3,000mg/日の経口投与である。副作用に胃腸障害があるが時間経過と共に改善することが多い。骨髄抑制を来すことがあるため、治療開始後 1~2 週間は末梢血検査を実施し、血球減少がなければ 6~8 週ごとに測定する。MMF 使用により感染症、リンパ腫や他の悪性腫瘍の発生、流産、催奇形

性のリスクがある。日本では移植後の難治性拒絶反応に適応があるが、海外では重症ループス腎炎に対して IVCY に劣らない効果が報告されている³⁾。

7. カルシニューリン阻害薬

(1) シクロスボリン (cyclosporine ; CSP) CSP は細胞質内蛋白のシクロフィリンと結合し、カルシニューリンの脱リン酸化作用を阻害する。この過程で細胞質内転写因子である NF-AT の脱リン酸化を阻害して核内への移行を阻止し、IL-2 や TNF- α などサイトカイン遺伝子の転写を抑えてリンパ球の増殖を抑制する。CSP は眼症状のあるベーチェット病、尋常性乾癬、関節症性乾癬、頻回再発型あるいはステロイド抵抗性のネフローゼ症候群、再生不良性貧血が適応となる。2~5mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。副作用の発現を防ぐため月 1 回を目安に血中トラフ値（投与 12 時間後の血中濃度）を測定して 100~200ng/ml に保つよう投与量を調節する。副作用に血圧上昇、腎機能障害、肝機能障害、胃腸障害がある。

CSP を使用する場合に、治療開始から 3 か月間は血圧、クレアチニン、尿素窒素、血糖、肝酵素、カリウムを 2 週ごとに測定し、その後は 1~2 か月ごとに測定する。クレアチニン値が治療開始時の 30% 以上増加したら投与量を減らすか中止する。血圧上昇時も投与量の減量もしくは降圧薬を開始する。治療開始時または投与量を変更したら 2~3 日後に血中トラフ値を測定する。最初の 1 か月は 1~2 週間ごとに測定し、その後は 2~3 か月ごとに測定する。本剤はシクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝されるため、これらの酵素や輸送蛋白質に影響する他の薬剤との併用には注意が必要である。

(2) タクロリムス (tacrolimus ; TAC)

TAC は FK 結合蛋白に結合してカルシニューリンの活性化を阻害する免疫抑制薬で、RA やループス腎炎に適応となる。用法は 1 日 1 回 3mg を夕食後に投与する。高齢者には 1.5mg

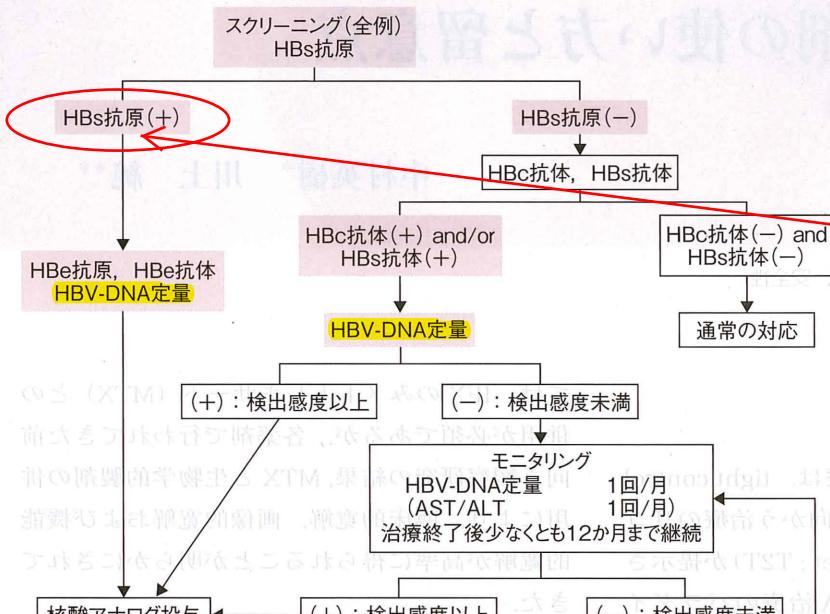


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)
(http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf)

から開始し、副作用がないことを確認して最大3mgまで漸増する。高い血中濃度が持続すると腎機能障害を来すことがあるため、血中トラフ値を20ng/ml以下に維持することが望ましい。副作用はCSPとほぼ同様だが、耐糖能異常はCSPよりもTAC使用患者で頻度が高い。

II 最近の話題—肝炎ウイルスキャリア または既往感染患者への投与

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアと既往感染の患者で、免疫抑制薬を投与した際にHBVが再活性化して肝炎を発症することがある。通常のB型慢性肝炎と比べて重症で劇症化する症例があり生命予後も悪いことが判明した⁴⁾。膠原病患者でも免疫抑制薬使用によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要があり、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」が作成された⁵⁾。さらに最近、保険適用の解釈変更に伴いガイドラインは一部改訂された(図1)⁶⁾。

HBVキャリアおよび既往感染の膠原病患者で免疫抑制薬を使用する場合は、HBs抗原を測定してHBVキャリアか確認する。 HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。HBs抗原陰性であればHBC抗体とHBs抗体を測定して既感染者か確認する。HBC抗体および(あるいは)HBs抗体が陽性であれば、HBV-DNA定量を行う。HBV-DNA定量で検出感度以上であれば免疫抑制薬を開始する前に核酸アナログ(エンテカビルの使用を推奨)

の予防投与を開始することが望ましい。また、スクリーニング時にHBV-DNA定量が検出感度未満だった場合にも、免疫抑制薬による治療中にはHBV-DNA定量およびAST, ALT値を月1回モニタリングする。HBV-DNA定量が検出感度以上になったら、肝臓専門医と連携しながら直ちに核酸アナログの投与を開始する。ただし、核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではないため、現在、厚生労働省研究班によってprospectiveに検討されている。

- 参考文献
- 1) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編:関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン2011年版.羊土社,2011.
 - 2) Yokota S: *Pediatr Int* 2002; 44: 196-198.
 - 3) Appel GB, et al: *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
 - 4) Umemura T, et al: *Intern Med* 2006; 45: 747-748.
 - 5) 坪内博仁他:肝臓 2009; 50: 38-42.
 - 6) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版). http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf