

4. 免疫抑制薬

1. SLEにおける免疫抑制薬の位置づけ

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、治療域と副作用域が近隣していることもあり、SLEでは速効性で強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を併せもつステロイド薬を凌駕して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。

2. SLEに用いられる免疫抑制薬とその作用機序

SLEに用いられる免疫抑制薬を表VI-4-1に、その作用機序を表VI-4-2に示す¹⁻³⁾。

1) アルキル化剤

代表的な薬剤はシクロホスファミド(cyclophosphamide:CY)で、ナイトロジェンマスタードの誘導体である。細胞核DNAをアルキル化し、免疫担当細胞の再生保全を傷害し免疫反応を抑制する。CYはおもにB細胞を傷害するが、CYで処理されたB細胞は骨髄の未熟B細胞にみられるclonal anergyとの類似性が示唆され、CYによるB細胞のクローン非活性化の可能性がある。

2) 代謝拮抗薬

アザチオプリン(azathioprine:AZ)はプリン拮抗薬で、生体内で6-MPに変換する。アデノシンおよびグアニンの合成を阻害することによりプリン合成、DNA合成を抑制する。おもにT細胞の増殖を抑制するが、細胞分裂が急速に生じている細胞に対しては活性代謝物に変換されている必要がある。

ミゾリビン(mizoribine:MZR)は日本で開発された免疫抑制薬で、核酸のプリン合成系におけるイノシン酸からグアニル酸に至る過程を拮抗阻害し、リンパ球の増殖を選択的に抑制する。動物実験では、一次、二次免疫応答をいずれも抑え、ヘルパーT細胞とB細胞の増殖を抑制する。

ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil: MMF) はプリン生合成経路のイノシン酸脱水素酵素を可逆的、非競合的に阻害し、DNA合成を阻害し免疫抑制作用をもたらす。プリンのsalvage合成経路を阻害しないことから*de novo*合成経路が主体のT細胞、B細胞の活性化を阻害する。MZRの作用機序に類似しているが、血中半減期は長い(表245頁, (5) ミコフェノール酸モフェチル参照)。

メトトレキサート (methotrexate: MTX) は葉酸代謝の拮抗薬で、ジヒドロ葉酸レダクターゼに強い親和性を有し、葉酸と拮抗することによりこの酵素作用を阻害する。これにより、DNA合成を抑制し細胞傷害性に働く。また、抗炎症作用も有し、これは細胞増殖の抑制と化学走化因子の抑制による。

3) 細胞内シグナル伝達阻害薬

シクロスポリン (ciclosporin A: CsA) とタクロリムス (FK506) は、それぞれ細胞質に存在するシクロフィリンやFK506結合蛋白と呼ばれるイムノフィリンと結合することによ

■表VI-4-1 膠原病に用いられる免疫抑制薬

薬 剤	商品名	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	1~2mg/kg/日, 経口
シクロホスファミド (cyclophosphamide)	エンドキサン (Endoxan)	アルキル化剤	1~2mg/kg/日, 経口 ~1g/m ² /日, 点滴静注
メトトレキサート (methotrexate)	メソトレキサート (Methotrexate) リウマトレックス* (Rheumatrex)	葉酸拮抗薬	5~7.5mg/週, 経口 2~8mg/週, 経口* ~25mg/週, 筋注
ミゾリピン** (mizoribine)	ブレディニン (Bredinin)	代謝拮抗薬	150~300mg/日, 経口
ミコフェノール酸 モフェチル† (mycophenolate mofetil)	セルセプト (Cellcept)	リンパ球のDNA 合成阻害	1~2g/日, 経口
シクロスポリン (ciclosporin)	サンディミュン (Sandimmun) ネオーラル (Neoral)	T細胞のカルシニュー リン作用阻害	3~6mg/kg/日, 経口(トラフ レベル100~250ng/mL)
タクロリムス*** (FK506) (tacrolimus)	プログラフ (Prograf)	同上	1.5~3mg/日, 経口(トラフ レベル10~25ng/mL)

*: 関節リウマチに保険適用, **: 関節リウマチ, SLE, ベーチェット病に保険適用, ***: 関節リウマチ, SLEに保険適用, †: 保険適用外

り、カルシニューリンのホスファターゼ活性を阻害する。これにより、NF-ATcの核内への移行が阻止され、転写レベルで初期のT細胞活性化を抑制する。これらの薬剤は、おもにT細胞を選択的に抑制するが、これは、転写因子のNF-ATcやNF-ATnがT細胞に特異的に存在するためと考えられている。ラパマイシンは、FK506と同じ結合蛋白質と複合体を形成し、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼに作用し、上記薬剤と同様に酵素が引き起こす下流の細胞内シグナル伝達経路を抑制することにより効果を発揮する。

以上より、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薬に含まれる薬剤で、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CYである。細胞周期からみると、CsAはG₀、G₁期に、AZ、MTX、MZRはS期に特異的に作用するが、CY

■表VI-4-2 膠原病に用いられる免疫抑制薬の作用機序

薬 剤	作用機序	免疫系に及ぼす作用
アザチオプリン	プリン拮抗薬 ・ 活性型6-MPに変換され、プリン合成過程(アデニンとグアニン)を阻害(DNA合成阻害)	T、B細胞、マクロファージに働く。特にT細胞、NK活性阻害、抗体産生抑制、細胞傷害性T細胞阻害、細胞性免疫抑制
シクロホスファミド	アルキル化剤 ・ DNAにおけるグアニンをアルキル化し、架橋結合してDNA複製を障害	T、B細胞数の低下。B細胞の抗体産生低下
メトトレキサート	葉酸誘導体(拮抗薬) ・ ジヒドロ葉酸レダクターゼと結合することにより、ジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への合成を阻害。これによりプリン前駆体であるイノシン酸合成を阻害(DNA、RNA合成阻害)	リンパ球、マクロファージの増殖、活性を抑制、サイトカイン産生抑制、抗炎症作用
ミソリピン	プリン拮抗薬 ・ プリン合成系のイノシン酸からグアニル酸への代謝経路を阻害(核酸合成抑制)	リンパ球、マクロファージの増殖を抑制。T細胞への作用が強い
シクロスポリン タクロリムス	カルシニューリン作用阻害 ・ イムノフィリンと結合しカルシニューリンの酵素活性を阻害することにより、(NF-ATcの核内移行抑制)サイトカイン遺伝子発現を阻害	リンパ球、特にT細胞の活性化抑制、サイトカイン産生抑制
ミコフェノール酸 モフェチル	<i>de novo</i> のプリン合成経路阻害	リンパ球の活性化や増殖を抑制

は周期非特異的に作用する。

3. 適用

先に述べたごとく、通常、免疫抑制薬は主たる治療薬（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。CYとAZは2010年以降公知申請によりSLEをはじめ血管炎症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性強皮症、MCTD、その他難治性のリウマチ性疾患に保険適用となった。MZRとタクロリムスはループス腎炎に用いられ、CsAはステロイド抵抗性のネフローゼ症候群に用いられる。CYの間欠大量静注投与はループス腎炎のWHO分類ないしISN/RPS分類のIV型をはじめ中枢神経障害、間質性肺炎などの難治性病態に対して有用性が指摘されている。MMFは、他の免疫抑制療法に抵抗性を示すループス腎炎やループス腎炎寛解導入後の維持療法において有効性がみられている。

4. 投与方法

CYは、通常、1～2mg/kg/日が経口投与される。初回少量より治療開始し、副作用のないことを確認し漸増する。CYの間欠大量静注療法（IVCY）では、0.75g/m²体表面積を生食に溶解し1回/3～4週ごと、静注投与する。腎糸球体濾過率が正常の1/3以下の場合には0.5g/m²体表面積と減量して用いる。また、白血球減少がみられれば使用を避けるべきであるが、3000/μLまでの白血球減少を認めても使わざるを得ない場合には0.25g/m²体表面積に減量して用いる。体表面積の計算は以下の式で行う。

$$\text{体表面積} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$$

出血性膀胱炎等の副作用を防止するために投与後十分な補液を行う。また、副作用防止のためにメスナを、CY投与量の40%を1回量として1日3回（CY投与直後、4時間後、8時間後）点滴静注で用いる。IVCYの効果がみられれば、維持療法として1回/3カ月の頻度で継続投与する。副作用に関しては、経口CYに比べIVCYのほうが悪性腫瘍や易感染性、出血性膀胱炎などのリスクが少ないとされているが、総投与量10g以上で悪性腫瘍の発症が危惧される。また、卵巣機能障害は治療を開始する年齢や投与量に比例してリスクが高まることに留意する必要がある。また、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）のデータではあるが、CY投与後の膀胱癌の発症頻度は10年後5%、15年後16%であることが報告されている⁴⁾。

AZは1～2mg/kg/日が経口投与される。MZRはループス腎炎に対して150mg/日用いられる。MMFは、初回1500～2000mg/日(3000mg/日上限)投与し、以後漸減し、維持療法として500～1000mg/日用いられる。MTXは、非経口、経口いずれの投与も行われるが、間欠大量投与とされることが多い。通常、0.1～1.0mg/kg/週1回(分服する場合には12時間ごと)用いられる。CsAは、臓器移植に対して5～15mg/kg/日が用いられるが、自己免疫疾患の領域では3～6mg/kg/日とより少ない量で用いられる。しかしながら、有効血中濃度と副作用が出現する血中濃度が近接しているため、血中トラフ値(100～250ng/mLを目標)をモニタリングしながら用いる。タクロリムスにおいてもトラフ値の測定は必須で、10～25ng/mLに調節し投与する。

5. 使用上の留意点

使用に当たって、あらかじめ十分な説明をし、インフォームドコンセントを得る。使用中は副作用の防止が最も重要である^{5, 6)}。おもな免疫抑制薬の副作用を表VI-4-3に示す。

■表VI-4-3 おもな免疫抑制薬の副作用

免疫抑制薬	アザチオプリン	シクロホスファミド	メトトレキサート	ミソリピン	ミコフェノール酸モフェチル	シクロスポリン	タクロリムス	
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	高尿酸血症, 下痢	ショック	ショック, 心不全	
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		皮膚癌	悪性リンパ腫, 皮膚癌	リンパ腫	
薬剤の排泄	尿中70% (48hr)	尿中60% (48hr)	尿中80%, 胆汁10～30%	尿中80% (6hr)	尿中90% (72hr)	おもに胆汁	おもに胆汁	

■表VI-4-4 免疫抑制薬と他薬剤との相互作用

薬剤名	併用薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロホスファミド	ペントスタチン (併用禁忌)	骨髄移植患者で併用したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫などが認められ、心毒性により死亡したとの報告がある	あきらかな機序は不明。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている
	他の抗悪性腫瘍薬 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制などの副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬などの適切な処置を行うこと	ともに骨髄抑制作用を有する
	フェノバルビタール	本剤の作用増強	フェノバルビタールの酵素誘導により、本剤の活性型への変換が促進される
	副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用減弱	肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する
	インスリン	血糖降下作用増強	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される
	オキシトシン	オキシトシンの作用増強	機序不明
	バソプレシン	バソプレシンの作用減弱	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる
アザチオプリン	生ワクチン (併用禁忌)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現す可能性がある
	アロプリノール	骨髄抑制などの副作用が増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3～1/4に減量する	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する
	ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には、凝固能の変動に十分注意する	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている
	不活化ワクチン	不活化ワクチンの作用を減弱	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある
	細胞傷害または骨髄抑制作用のある薬剤(カプトプリル、ペニシラミンなど)	骨髄抑制が起こるおそれがある	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている
	アミノサリチル酸誘導体(メサラジン、サラゾスルファピリジンなど)	骨髄抑制が起こるおそれがある	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害するとの報告がある

薬剤名	併用薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	生ワクチン (併用禁忌)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現す可能性がある
	タクロリムス (併用禁忌)	本剤の血中濃度上昇、腎障害などの副作用が現れやすくなるおそれがある	本剤の代謝阻害および、副作用が相互に増強されると考えられる
	免疫抑制薬	過度の免疫抑制が起こることがある	ともに免疫抑制作用を有するため
	アムホテリシンB アミノ配糖体系抗生物質 NSAIDs バンコマイシンなど	腎障害が現れやすくなるので、頻回に腎機能検査を行うなど十分に注意する	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる
	マクロライド系抗生物質 アゾール系抗生物質 HIVプロテアーゼ阻害薬 カルシウム拮抗薬 グレープフルーツジュース アミオダロンなど	本剤の血中濃度上昇	代謝酵素の抑制または競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる
	リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ 含有食品 カルバマゼピンなど	本剤の血中濃度低下	代謝酵素の誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる
	コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害などが現れたとの報告がある	機序は不明
	HMG-CoA還元酵素阻害薬	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすい	HMG-CoA還元酵素阻害薬の血中からの消失が遅延すると考えられる
	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる
	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告がある	機序は不明
	不活化ワクチン	不活化ワクチンの作用を減弱	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある
	ニフェジピン	歯肉肥厚が現れやすい	歯肉肥厚の副作用が相互に増強される
	カリウム保持性利尿薬	高カリウム血症が現れるおそれがある	高カリウム血症の副作用が相互に増強される
利尿薬	高尿酸血症およびこれに伴う痛風が現れやすい	高尿酸血症の副作用が相互に増強される	

(文献7より)

共通してみられる重篤な副作用は、骨髄抑制、易感染性、悪性腫瘍、生殖器障害(若年者への適用に際し特に留意)などである。使用に際しては、各薬剤の副作用と禁忌とされる病態に留意し、使用中は副作用を未然に防ぐための定期的なモニタリングが重要である。初回は少量より使用し、副作用のないことを確認し漸増する。骨髄抑制をきたす薬剤は血液学的検査を定期的に行い、特に白血球の減少に留意する。易感染性に対してさらに免疫グロブリン量を把握する。CsAとタクロリムスでは、トラフ値(血中濃度の最も低い服薬直前の値)をモニタリングし投与量を調節する。

また、併用薬剤との相互作用(表VI-4-4)⁷⁾にも留意する。CYの作用は、ステロイド薬との併用で減弱し、フェノバルビタールとの併用で増強する。AZ、6-MPはアロプリノールとの併用で薬理作用が増強されるので投与量を減量して用いる。MTXは、非ステロイド性抗炎症薬、テトラサイクリン、バルビタールなどとの併用で作用が増強し、副作用をきたしやすいので留意する。CsAやタクロリムスでは、非ステロイド性抗炎症薬やカリウム保持性利尿薬などの併用で腎毒性を誘発しやすく、また、カルシウム拮抗薬やマクロライド系抗生物質、抗真菌薬、ダナゾール、さらにはグレープフルーツジュースなどによって血中濃度の増加をみるので留意する。

〈文献〉

- 1) 橋本博史: 膠原病における免疫抑制薬の適応と限界. 日臨免会誌 23:514, 2000.
- 2) 橋本博史: 膠原病に用いられる免疫抑制薬. Pharma Medica 19:45, 2001.
- 3) 高橋信弘: FK506, シクロスポリン, ラパマイシン. 最新医学 50:2243, 1995.
- 4) Talar-Williams C, et al: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Int Med 124:477, 1996.
- 5) 大木英次郎, 原田実根: 免疫抑制剤の副作用と合併症. 最新医学 50:2267, 1995.
- 6) 菱川隆史, 橋本博史: 細胞内伝達物質阻害薬シクロスポリン, FK506による転写抑制療法. 最新医学 53:174-183, 1998.
- 7) 永田将司, 他: 全身性エリテマトーデス治療薬と患者への説明. 薬局 55:429, 2004.