

特集：急速進行性糸球体腎炎

腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法、 感染症対策

吉田 雅 治

急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) に対する免疫抑制薬の使用の原則

適応：腎機能障害および肺障害を含めた全身の血管の急性障害度の強い症例の治療(原則 副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)と併用する)。

免疫抑制薬：

- 1) シクロホスファミド cyclophosphamide (CPA) (商品名：エンドキサン® endoxan) 25~100 mg 常用量 50 mg/日
- 2) シクロスポリン ciclosporin (CYA) (商品名：サンディミュン® sandimmun) 1.5~3 mg/kg/日(血中濃度 <150 ng/mL 以下に保つ)
- 3) ミゾリビン mizoribine (MZB) (商品名：ブレディニン® bredinin) 50~300 mg 常用量 150 mg/日
- 4) アザチオプリン azathioprine (AZP) (商品名：イムラン® imuran) 25~100 mg 常用量 50~100 mg/日

使用方法：経口投与 1日 1~2 回投与

主作用：

- 1) シクロホスファミド(CPA)：B リンパ球，T リンパ球両方に作用するが，特に B リンパ球機能を強く抑制する。
- 2) シクロスポリン(CYA)：T 細胞の細胞内情報伝達を阻害し，IL-2 遺伝子転写を阻止し，T 細胞活性を抑制する。
- 3) ミゾリビン(MZB)：DNA のイノシンからグアニル酸に至る経路を拮抗阻害して T および B リンパ球

の分裂，増殖を抑制する。

- 4) アザチオプリン(AZP)：AZP の中間代謝物は多くの酵素系反応の阻害作用を持ち，特に T リンパ球機能を強く抑制する。

副作用と対策：共通の副作用としては骨髄抑制，易感染性，消化器症状，後期合併症としての不妊，催腫瘍性などである。各薬剤に特徴的な副作用は，CPA の出血性膀胱炎や性腺機能障害，MZB の高尿酸血症，口内炎・口角炎や催奇形性，AZP の肝細胞壊死や無顆粒球症がある。CYA は血中濃度の個人差が大きいため，使用に際しては必ずトラフ値(200 ng/mL 以下)を測定する必要がある。長期使用時副作用の問題として腎毒性やリンパ腫がある。

禁忌：過敏症の既往者，妊婦・授乳婦，白血球減少

解説：抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA)，抗 GBM 抗体，抗 dsDNA 抗体などの自己抗体が高力価で陽性，腎生検でびまん性増殖性腎炎，細胞性半月体形成腎炎を認める場合は，ステロイド療法のみで激しい糸球体内の炎症を抑制することは困難なことが多く，免疫抑制薬の併用が必要で，特に pauci-immune 型に対する有効率は比較的高い。CPA の使用報告が多く，治療効果が明らかで免疫抑制薬として最初に用いられることが多い。CYA は腎毒性があるので，他の薬剤との相互作用や吸収が一定しないため，血中濃度(トラフ値：200 ng/mL 以下)を測定し投与量を調節しなければならない。

1) ANCA 関連血管炎：顕微鏡的多発血管炎(MPA)

細動脈・毛細血管に壊死性血管炎をきたし，RPGN や肺出血・間質性肺炎などが主要症候である。ミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase：MPO)-ANCA が陽性となる症例がわが国では多く，パルスを含むステロイド投与および免疫抑制薬併用が行われ，治療の基本はステロイドと CPA または AZP の併用が基本である。血管炎症候が局限

し、全身症状も比較的軽度のときはステロイド(プレドニゾロン:PSL)単独(40~60 mg/日)で開始してもよい。中高齢者での発症が多く、治療中に感染症を併発するリスクが高く予防対策が重要である。治療を行っても腎機能が次第に低下し透析導入に至る症例も少なくない。

2) ANCA 関連血管炎:アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angitis:AGA=Churg-Strauss 症候群)

気管支喘息・好酸球増多があり、組織学的に血管炎を合併した場合をアレルギー性肉芽腫性血管炎と呼んでいる。多発性単神経炎の頻度が高い。MPO-ANCA が30~40%陽性となりRPGNも稀に伴う。治療はステロイドが中心で、皮膚・関節症状と多発性単神経炎のみのときはPSL 20~40 mg/日、重症喘息・肺浸潤影があれば40~60 mg/日で治療開始する。ステロイド抵抗例では免疫抑制薬(CPA, AZP, CYA など)が使用される。

3) ANCA 関連血管炎: Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis: WG)

Wegener 肉芽腫症はE(ear, eye:頭頸部・上気道の肉芽腫や血管炎), L(lung;肺の肉芽腫や血管炎), K(kidney;半月体形成性糸球体腎炎)の3つが特徴的である。PR-3(proteinase 3:プロテアーゼ3)-ANCA が陽性となる例が多いが、最近わが国ではMPO-ANCA 陽性WGも20~30%ある。初期治療はMPA とほぼ同様であるが、エンドキサン®(使用不能例ではイムラン®)の併用が有効である。寛解導入療法および維持療法については、わが国での厚生労働省難治性血管炎班で作成された治療指針を参考にする。EまたはLのみの病変では、初期投与量をプレドニン®15~30 mgとし、エンドキサン®とバクタ®[ST(sulfamethoxazole・trimethoprim)合剤]2~3Tを併用する。バクタ®は腎機能に応じ減量する。

処方例:

- ・PSL(プレドニン®)50~60 mg/日 分3(8週間投与後減量し、維持量とする。48~96週継続) ※腎機能に応じた用量の調節は不要
- ・CPA(エンドキサン P®)100 mg/日 分2 朝・夕食後(48~96週継続)
Ccr: 50 mL/分未満(保存期および透析時)50 mg/日 分1 朝食後
- ・AZP(イムラン®, アザニン®)100 mg/日 分2 朝・夕食後(48~96週継続)
Ccr: 50 mL/分未満(保存期および透析時)50 mg/日 分1 朝食後

4) 肺腎および全身型 MPA, WG および抗 GBM 抗体腎炎(図1~3)

ステロイドパルス療法(MP)(0.5~1.0 g/日:3日間)および、後療法としてPSL 40~60 mg(0.8~1.0 mg/kg/日)および免疫抑制薬としてCPAあるいは、AZP 50~100 mg(0.5~1.0 mg/kg/日)を用いる。血清クレアチニン値が6 mg/dL以上に上昇したら、積極的に血液透析を導入する。広範な肺出血による重症な呼吸不全、ステロイド、免疫抑制薬抵抗性の消化管出血などの多臓器血管炎を呈する症例に対しては、積極的な血漿交換、血液吸着による抗GBM抗体およびANCA除去を行う。

治療選択のポイント

MPA, WG, 抗GBM抗体腎炎の発症は一般に急激で、未治療例では50%以上が6カ月以内に死亡する予後不良な疾患であり、治療開始時期が予後や寛解後の不可逆的な臓器障害の程度を大きく左右するため、早期からの積極的治療が望ましい。MPA, WG, 抗GBM抗体腎炎の治療指針は原則として疾患活動性の高い時期、すなわちRPGNや肺出血、急性間質性肺炎による急性呼吸不全、消化管出血などの多臓器血管炎を示す場合はメチルプレドニゾロン0.5~1 g/日の3日間のパルス療法およびPSL 40~60 mg/日のステロイド大量投与を4ないし8週間行う。疾患活動性の高い例には免疫抑制薬の併用を行う。免疫抑制薬はCPAあるいは、副作用で使用できない場合はAZPの50~100 mg/日を用いる。CPAおよびAZPは現時点ではMPA, WGに保険適用外の医薬品であり、かつ副作用を生ずることがあるので、使用にあたっては十分な説明によるインフォームド・コンセントを得る必要がある。ステロイドおよび免疫抑制薬の初期寛解導入期の4~8週間は初期投与量を継続投与とし、その後、血管炎による臨床所見、抗GBM抗体力価、ANCA力価、CRP値などを参考に投与量を漸減し、PSL 7.5~10 mg/日を維持量として1~2年間投与する。RPGNに対しては、血清クレアチニン値が6 mg/dL以上に上昇したら、積極的に血液透析を導入する。重症の肺症状による呼吸不全に対しては、気管内挿管などの積極的な呼吸管理を必要とする。

免疫抑制薬の特性と腎障害時の使い方

1) CPA(エンドキサン®)

A. 剤形

エンドキサン®(錠:50 mg, 注:100 mg, 500 mg)(CPA)

処方例:RPGN:0.5~2 mg/kg/日(25~100 mg/日)シク

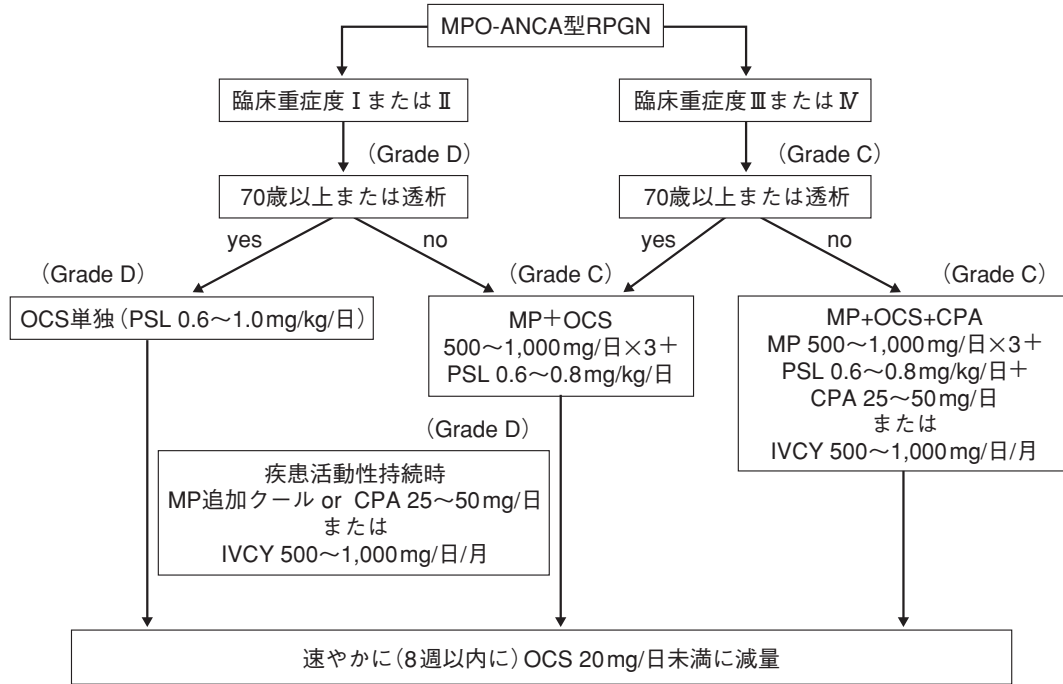


図 1 MPO-ANCA 型 RPGN の治療指針(2008)

OCS：経口ステロイド, MP：ステロイドパルス療法, CPA：経口シクロホスファミド, IVCY：シクロホスファミド点滴静注療法 (厚生労働省進行性腎障害研究班; RPGN 分科会) (文献 1 より引用)

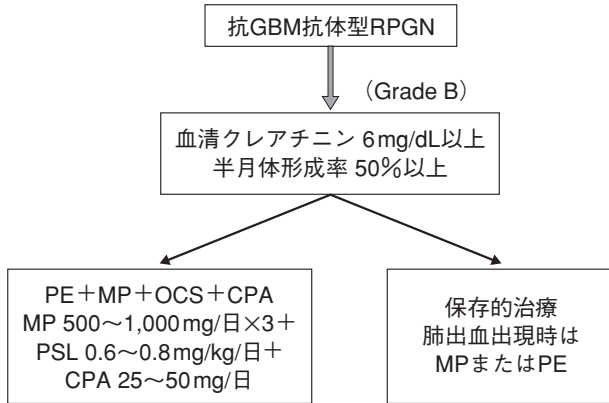


図 2 抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針(2008)¹⁾

PE：血漿交換, MP：ステロイドパルス療法, OCS：経口ステロイド, CPA：経口シクロホスファミド (厚生労働省進行性腎障害研究班; RPGN 分科会)

ロホスファミド点滴静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) または経口シクロホスファミド (CPA) の経口投与 (0.5~2 mg/kg/日) を行う。IVCY は, シクロホスファミド 500~600 mg/生理食塩水または 5% ブドウ糖溶液 500mL を 2~3 時間かけて点滴静注し, 4 週間間隔, 計 6 回を目安に行う。

IVCY 治療中は白血球減少に注意し 3,000/mm³以下にな

らないように次回の IVCY 量を減量する。なお, CPA は腎排泄性のため腎機能低下に応じて減量投与を行う。

表に年齢, 腎機能に応じた IVCY 量を示す^{5,6)}。なお, IVCY は CPA に比べて有効性は同等だが副作用が少ないと報告されている。

B. 腎障害時の投与量

- ・ Ccr 値正常: 1~2 mg/kg 24 時間ごと
例) 体重 50 kg で 50~100 mg/日
 - ・ Ccr 値 50 mL/分以上: 正常と同じ
 - ・ Ccr 値 10~50 mL/分: 75 %
例) 体重 50 kg で 37.5~75 mg/日
 - ・ Ccr 値 10 mL/分以下: 50 %
例) 体重 50 kg で 25~50 mg/日 (隔日投与も検討)
 - ・ CAPD 患者: Ccr 10 mL/分以下の量
 - ・ HD 患者: Ccr 10 mL/分以下の量 (透析時の補充; 1/2 量追加)
 - ・ CAV/VVHD 患者: Ccr 10~20 mL/分と同じ用量
- ※血液透析による除去は 25~50 %
※PD, CAVHD によっても除去される。

C. 副作用

- ・ 内分泌代謝系: 不妊, 無月経
- ・ 消化器系: 嘔気・嘔吐

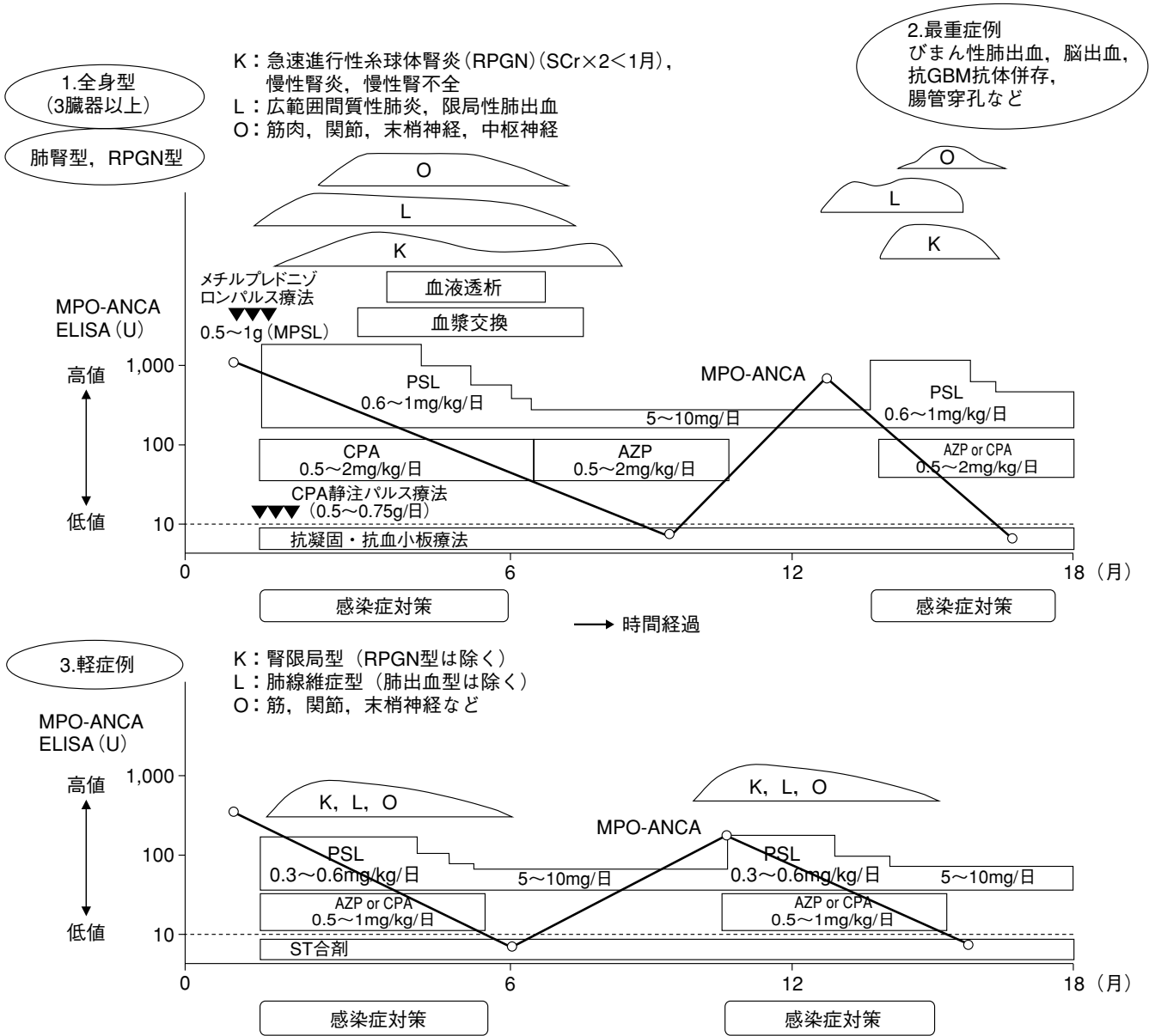


表 シクロホスファミド・パルス療法における投与量と年齢, 腎機能による補正

年齢	血清	血清
	Cr>3.4 mg/dL	Cr>3.4 mg/dL
60 歳未満	15 mg/kg/pulse	12.5 mg/kg/pulse
60 歳以上, 70 歳未満	12.5 mg/kg/pulse	10 mg/kg/pulse
70 歳以上	10 mg/kg/pulse	7.5 mg/kg/pulse

(文献 5 より引用)

- ・血液系：血小板減少, 白血球減少, 貧血
- ・尿路系：出血性膀胱炎
- ・呼吸器系：肺線維症

・その他：感染症, 脱毛

2) CYA (サンディミュン®, ネオーラル®)

A. 薬物相互作用

- ・CYA の血中濃度を上げる：アロプリノール, クラリスロマイシン, エリスロマイシン, ノルフロキサシン, フルコナゾール, ジルチアゼム塩酸塩, ニカルジピン

Cr: creatinine clearance; クレアチニンクリアランス, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis; 持続携帯式腹膜透析, HD: hemodialysis; 血液透析, CAV/VVHD: continuous arteriovenous hemodialysis/continuous veno-venous hemodialysis; 持続的静脈血液透析, PD: peritoneal dialysis; 腹膜透析

塩酸塩，ベラパミル塩酸塩

- ・CYA の血中濃度を下げる：リファンピシン，フェニトイン，フェノバルビタール
- ・CYA との併用で腎障害を助長する：ゲンタマイシン硫酸塩，トブラマイシン，バンコマイシン塩酸塩，ST合剤，アムホテリシン B
- ・CYA との併用で中枢神経障害・痙攣を助長する：イミペネム

B. 剤形

サンディミュン® (カプセル：25 mg, 50 mg)

ネオーラル® (カプセル：10 mg, 25 mg, 50 mg)

ネオーラル® は血中濃度のばらつきを改善したマイクロエマルジョン製剤。サンディミュン® からの切り替え時は，血中濃度の上昇に注意する。

C. 処方例

RPGN：血中濃度はトラフ値で 50～150 ng/mL に維持する。

D. 腎障害時の投与量

- ・Ccr 正常：1.5～3 mg/kg/日 24 時間ごと
例) 体重 50 kg で 75～150 mg/日

※腎機能に応じた用量の調節は不要

- ・CAPD 患者：Ccr 正常と同じ
- ・HD 患者：Ccr 正常と同じ
- ・CAV/VVHD 患者：Ccr 正常と同じ

※PD, HD, CAVHD にて除去されない。

治療前に比し 25 % 以上血清 Cr 値の上昇がみられたら，2 週間以内に再度採血し，依然 25 % 以上血清 Cr 値の上昇が確認されたら 25～50 % まで投与量を減量する。50 % 以上血清 Cr 値の上昇がみられたら，直ちに 25～50 % まで投与量を減量する。また，高血圧の既往がなく治療中高血圧が持続する際には，25～50 % までの減量を要する。

E. 副作用

腎毒性があるため注意を要する。また，リンパ腫をはじめとする悪性疾患の出現にも注意を要する。

- ・心血管系：高血圧
- ・中枢神経系：頭痛，痙攣
- ・内分泌代謝系：高トリグリセリド血症
- ・消化器系：嘔気・嘔吐，下痢
- ・腎尿路系：Cr 値上昇
- ・血液系：白血球減少，貧血
- ・その他：感染症，肝機能障害

3) MZB(プレディニン®)

A. 剤形

プレディニン® (錠：25 mg, 50 mg)

B. 処方例

RPGN：150 mg/日 分 1 内服 朝食後

C. 腎障害時の投与量

Ccr 40 mL/分の場合，Ccr 80 mL/分に比し $T_{1/2}$ は約 2 倍に延長するので投与量を 1/2 に減量。Ccr 30 mL/分の場合は 1/3，Ccr 15 mL/分以下は 1/4 に減量する。

D. 副作用

高尿酸血症，汎血球減少，白血球減少，血小板減少，貧血，間質性肺炎，肝機能障害，血清クレアチニン値上昇

4) AZP(イムラン®, アザニン®)

A. 薬物相互作用

アロプリノールは 6-メルカプトプリン血中濃度を上げる。同時投与を避けるか，通常の 1/3～1/4 量へ減量することが推奨される。

アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme：ACE) 阻害薬併用によって白血球減少をきたす可能性がある。

AZP によってワーファリン効果の減弱がみられることがある。

B. 剤形

イムラン® (錠：50 mg) またはアザニン® (錠：50 mg)

C. 処方例

RPGN：25～100 mg/日 分 1 朝食後

D. 腎障害時の投与量

- ・Ccr 正常：1～2 mg/kg 24 時間ごと
例) 体重 50 kg で 50～100 mg/日
 - ・Ccr 50 mL/分以上：正常と同じ
例) 体重 50 kg で 50～100 mg/日
 - ・Ccr 10～50 mL/分：75 %
例) 体重 50 kg で 37.5～75 mg/日
 - ・Ccr 10 mL/分以下：50 %
例) 体重 50 kg で 25～50 mg/日
 - ・CAPD 患者：Ccr 10 mL/分以下と同じ用量
 - ・HD 患者：Ccr 正常と同じ用量
 - ・CAV/VVHD 患者：Ccr 10～50 mL/分と同じ用量
- PD, HD, CAVHD にて除去される。

E. 副作用

- ・中枢神経系：発熱，悪寒
- ・消化器系：嘔気・嘔吐，下痢，食思不振
- ・血液系：血小板減少，白血球減少，貧血，汎血球減少症
- ・その他：感染症，肝機能障害，皮疹，血圧低下

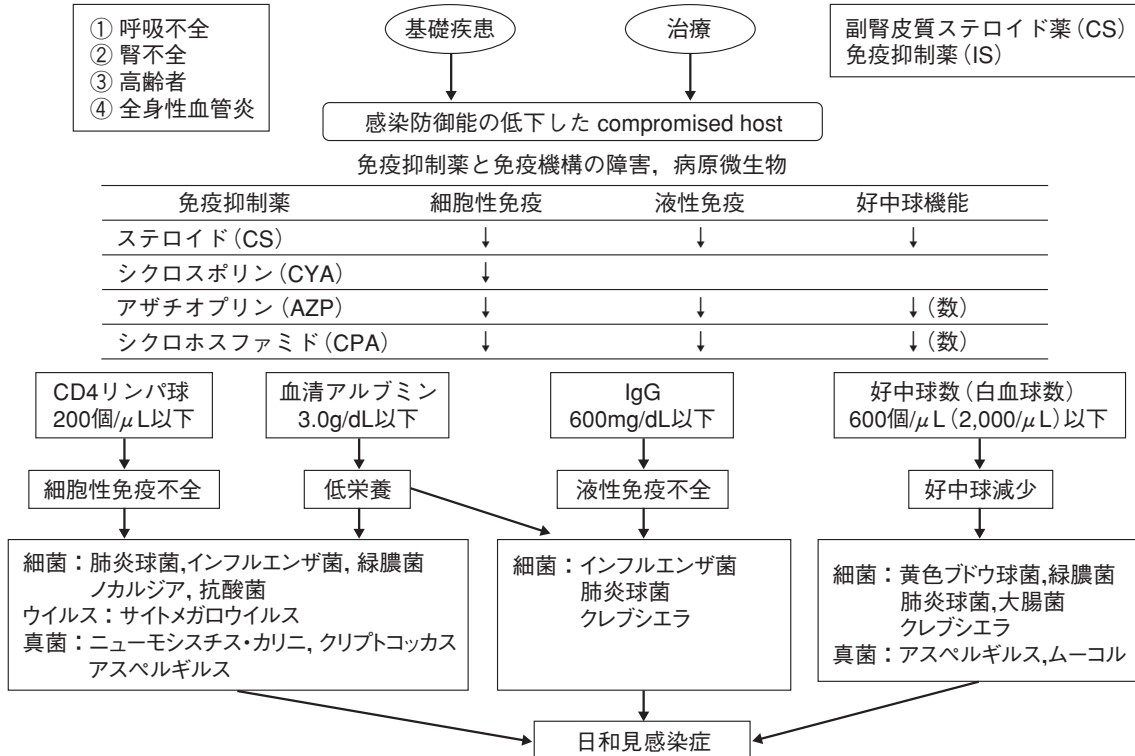


図 4 RPGN, ANCA 関連血管炎における日和見感染症の成立機序 (2009) (吉田私案)⁷⁾

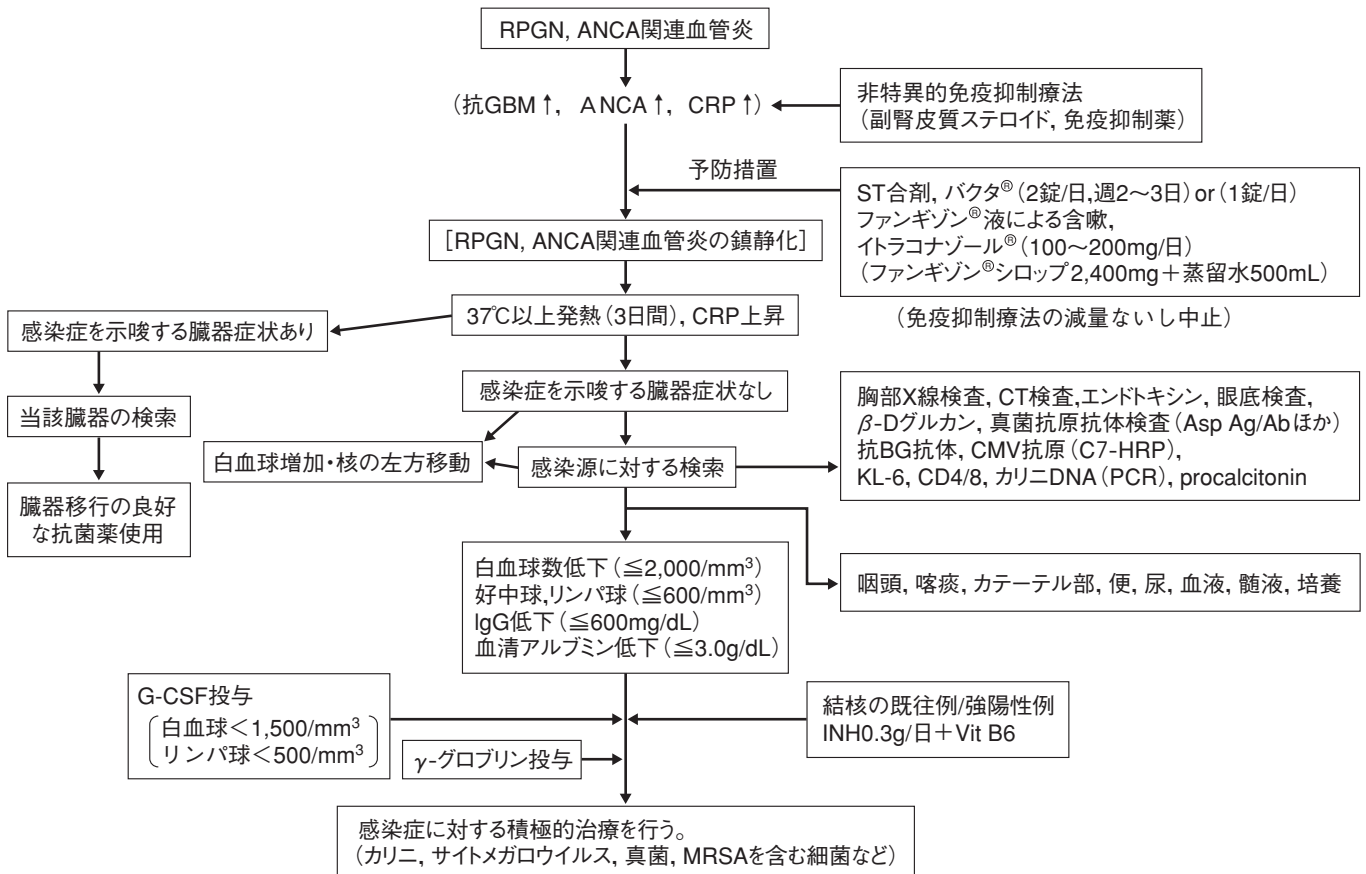


図 5 RPGN, ANCA 関連血管炎における感染症対策 (2009) (吉田私案)⁷⁾

RPGN における日和見感染症の成り立ち

RPGN における日和見感染症の成り立ちは高齢者に発症し, 腎障害, 呼吸器障害の二大生命維持臓器を中心とした全身性血管炎をきたし, 治療として免疫抑制薬 (IS), 副腎皮質ステロイド (CS) が投与され感染制御能の低下した compromised host である。免疫抑制薬の種類による免疫機構の障害と起病因原微生物の関係を図 4 に示した。ステロイドは, マクロファージの抗原処理, T 細胞の抗原提示を抑制し, インターロイキン 1 の産生および受容体の発現も抑え, 細胞性免疫, 液性免疫および好中球機能も抑制して強力な抗炎症, 免疫抑制効果を発揮する。一方, CYA は, インターロイキン 2 の産生受容体の発現を抑えて細胞性免疫を抑制する。AZP や CPA は代謝拮抗薬で細胞性免疫および液性免疫を抑えるが, 骨髄抑制があり好中球減少をきたすことがある。免疫不全患者の判定は, 図 4 に示したように CD4 リンパ球 200 個/ μL 以下は細胞性免疫不全, IgG 600 mg/dL 以下は液性免疫不全, 好中球数 600 個/ μL 以下は好中球減少症と診断し, それぞれ好発しやすい細菌, ウイルス, 真菌の菌学的, 組織学的また遺伝子検査を含めて原因微生物を早期に同定して治療・管理することが大切である。

RPGN の感染症対策の試案 (2009) を図 5 のごとくフローチャートとして示す。すなわち, RPGN の活動性を ANCA 力価, CRP 値の上昇および特徴的な肺腎を主体とした血管炎症候により活動性を総合評価する。RPGN に対して病型, 重症度を勘案した至適免疫抑制療法を施行し, RPGN の血管炎の鎮静化後 ANCA 力価の急激な低下を示し, 37°C 以上の発熱 3 日間以上, CRP 上昇がみられる場合は感染症の併発を疑う。感染症を示唆する臓器症状の有無, 白血球 (好中球) 数 ($<2,000 (600)/\text{mm}^3$), リンパ数 ($\text{CD4} < 200 \text{ 個}/\mu\text{L}$), IgG 量 ($<600 \text{ mg}/\text{dL}$) により感染症の重症度を判定し, 想定される各種微生物 (細菌, アスペルギルスなどの真菌, サイトメガロウイルス, カリニ原虫) に対する感

染源検索および予防, 治療を徹底して行う。特に, WG を中心とする RPGN の再発予防およびカリニ肺炎の治療薬でもある ST 合剤 (バクタ®) の 2 錠/週 2~3 日あるいは 1 錠/日の投与および, 抗真菌予防対策としてのファンギゾン® 液 (ファンギゾン® 2,400 mg/蒸留水 500 mL) の含嗽およびイトラコナゾール (ITCZ) (100~200 mg/日) の内服は, RPGN の併発日和見感染症として頻度の高いカリニ肺炎, 深在性真菌 (アスペルギルス) 感染の予防措置としてリスクの高い症例には早期より施行することが望ましい。このフローチャートを用いた RPGN の免疫抑制下の感染症の予防措置および早期治療により, RPGN の感染症死の減少が期待される。

まとめ

RPGN は早期診断し, 病型, 重症度別に腎機能障害を勘案した適正な免疫抑制薬の導入および副作用の注意が必要で, 特に感染症対策が予後改善にきわめて重要である。

文献

1. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群の治療指針 (2007 年度改訂版). 厚労省進行性腎障害研究班, RPGN 分科会, 日本腎臓学会学術委員会. 日腎会誌 2009; 51: 1-10.
2. 吉田雅治. 抗糸球体基底膜抗体腎炎 (抗 GBM 抗体腎炎), 最新臨床検査の ABC. 日医会誌 2006; 135: S316.
3. 吉田雅治. ANCA 関連腎炎の治療法の進歩. Nephrology Frontier 2008; 7: 41-47.
4. 吉田雅治. 顕微鏡的多発血管炎の腎病変の病態と治療. リウマチ科 2008; 40: 613-620.
5. 難病医学研究財団/難病情報センター. 免疫疾患調査研究班 (難治性血管炎に関する調査研究班). IVCY 治療における年齢, 腎機能に応じたシクロホスファミドの投与量認定表: http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025_2_i.html
6. 尾崎承一, 吉田雅治, 他. 血管炎症候群の診療ガイドライン. Cir J 2008; 72 (Suppl IV): 1295-1303.
7. 吉田雅治. 感染症対策. 長澤俊彦 (編) 腎 3 ANCA 関連腎炎. 最新医学 2005; 31: 175-182.