

特集 1 : 腎臓学 この一年の進歩

腎炎・ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法の進歩

吉田 雅 治

はじめに

腎炎・ネフローゼ症候群の实地臨床で、臓器移植や自己免疫疾患における免疫反応を抑制するための免疫抑制薬がしばしば用いられる^{1,2)}。近年、腎炎・ネフローゼ症候群のなかでも特に急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)³⁾を呈する抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連腎炎・血管炎や副腎皮質ステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群 (intractable nephrotic syndrome : INS) が増加し、免疫抑制薬を必要とする症例が多く見受けられる。本稿では、

ANCA 関連腎炎、血管炎および難治性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の使い方に関する最近の進歩につき、自験成績を踏まえて概説する。

腎炎・ネフローゼ症候群の免疫応答と免疫抑制薬の作用点と主な副作用

図 1 に腎炎・ネフローゼ症候群における免疫・炎症反応の応答過程とこれを抑制する免疫抑制薬の作用点について示す^{1,2)}。

副腎皮質ステロイド薬 (CS) は強力な抗炎症・抗免疫作

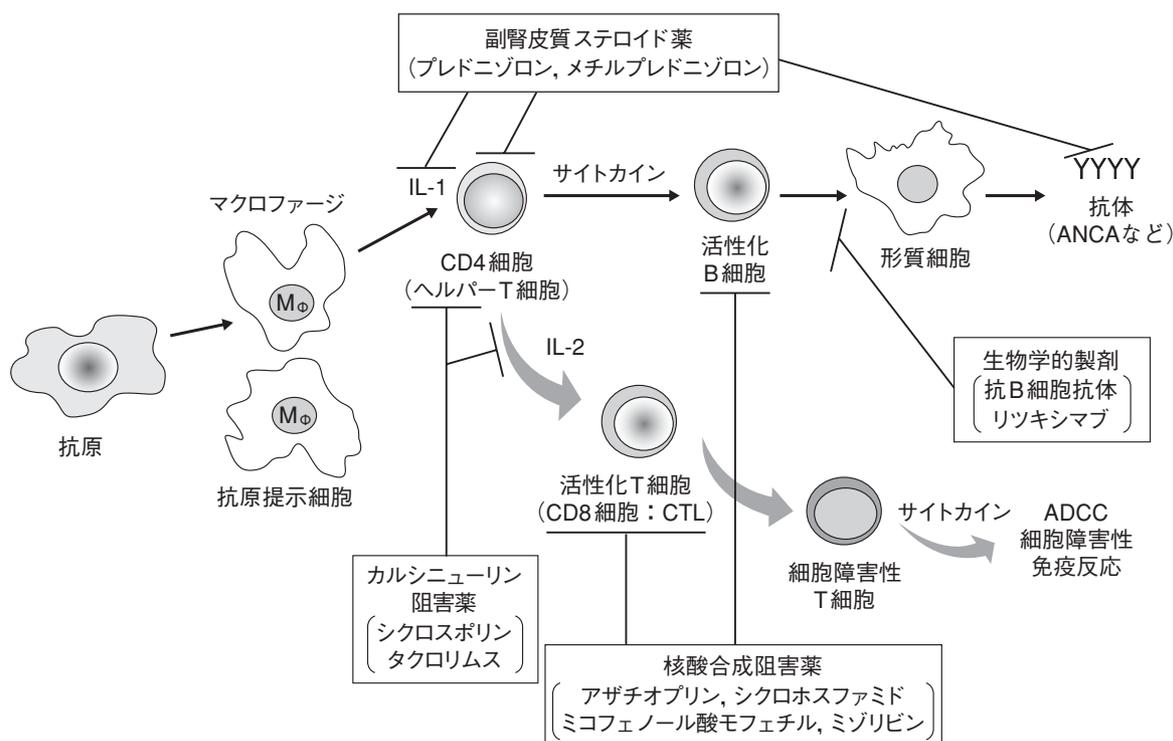


図 1 腎炎・ネフローゼ症候群に使用される主な免疫抑制薬と免疫反応上の作用点

表 1 免疫抑制薬の腎炎・ネフローゼ症候群への適応と主な副作用

薬物群	腎炎・ネフローゼ症候群への 主な適応	主な薬物	主な副作用
カルシニューリン 阻害薬	ネフローゼ症候群(1996年) ループス腎炎(2007年)	シクロスポリン, タクロリムス	肝障害, 腎障害, 肺炎, 高脂血症
核酸合成阻害薬	ネフローゼ症候群(1995年) ループス腎炎(1990年)	アザチオプリン*, ミゾリピン, シクロホスファミド(アルキル 化薬), ミコフェノール酸モフェ チル(MMF)*	骨髄抑制, 肝障害
生物学的製剤 (分子標的治療薬)	[難治性ネフローゼ症候群]	抗 B 細胞抗体(リツキシマブ), TNF 受容体:Fc 融合蛋白質, 抗 TNF α 抗体	白血球減少症, ア ナフィラキシー
副腎皮質ステロイ ド薬	ネフローゼ症候群 ループス腎炎 ANCA 関連腎炎・血管炎	プレドニゾロン, メチルプレド ニゾロン	消化性潰瘍, 感染 症, 高血糖, 高血 圧, 満月様顔貌

*腎移植に対しては保険適用である。[]: 臨床的な適応疾患

用であるグルココルチコイド作用を目的として、腎炎・ネフローゼ症候群に広く用いられる。メチルプレドニゾロン(MPSL)はミネラルコルチコイド作用が少なく、超大量(パルス療法)に主に使用され、RPGN および CS 抵抗性難治性ネフローゼの病態に用いられる。CS の免疫抑制作用機序は DNA 上のグルココルチコイド応答配列に作用し、細胞膜上の細胞情報伝達機構を介し、抗炎症性蛋白の促進および制御を受けて免疫応答作用を発揮する。CS の副作用として、感染症の誘発・増悪、骨粗鬆症、成長抑制、副腎不全、消化性潰瘍、糖尿病の誘発・増悪、精神症状などがあり、特に感染症の予知、予防対処を含めた管理が大切である。

カルシニューリン阻害薬は最も強力な免疫抑制作用を有し、シクロスポリン(CyA)とタクロリムス(Tac)が用いられる。CyA はシクロフィリンと、Tac は FKBP-12 蛋白とそれぞれ結合してカルシニューリンを阻害し、活性化 T 細胞からの IL-2 産生を抑制し、ヘルパー T 細胞の活性化を抑制してリンパ球特異的免疫抑制作用を有する。CyA, Tac とともにカルシニューリン阻害作用は血中濃度に依存するため、血中濃度曲線(AUC(0~4))あるいは C0, C2, C3 などの血中濃度をモニタリングしながら、TDM を決めて使用することが大切である⁴⁾。

核酸合成阻害薬として、プリン代謝拮抗薬[アザチオプリン(AZP), ミゾリピン(MZB), ミコフェノール酸モフェチル(MMF)], アルキル化薬[シクロホスファミド(CYP)]がある。AZP, MZB は核酸代謝(プリン代謝)を阻害して免疫抑制効果を有し、MMF は生体内で活性ミコフェノール酸

となりリンパ球増殖を抑え、いずれもネフローゼ症候群、ループス腎炎、腎移植などに用いられる。CYP は細胞増殖の DNA をアルキル化してリンパ球増殖を抑え、ループス腎炎、ANCA 関連腎炎・血管炎に用いられる。

生物学的製剤として抗 B 細胞抗体(リツキシマブ)などがあり、難治性ネフローゼ症候群および ANCA 関連血管炎に一部用いられている。

表 1 に腎炎・ネフローゼ症候群に主に用いられる免疫抑制薬とその適応疾患、主な副作用について示す。いずれも感染症、骨髄抑制、悪性腫瘍の合併などの重篤な副作用の存在に十分注意を要する。

ANCA 関連血管炎・腎炎に対する免疫抑制療法の進歩

1. ANCA 関連血管炎の病態理解と寛解導入療法

ANCA 関連血管炎・腎炎は、Wegener 肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、腎限局型血管炎(RLV)を主体とし、高齢者に多く発症し、RPGN, 呼吸不全(肺出血, 間質性肺炎)を中心とする全身の血管炎を ANCA, サイトカイン, 好中球, 補体などの相互作用を介し、血管内皮細胞障害によりきたす疾患である⁵⁾。ANCA 関連血管炎は、腎臓や肺臓を中心とした全身の血管炎の活動性をヨーロッパ血管炎研究グループ(European Vasculitis Study Group: EUVAS)による Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (全身症状, 腎, 肺を含め 9 臓器 63 点)や、Five Factor Score (FFS) (腎, 肺, 消化器, 心, 血管: 0~2 点)などで評価する。図

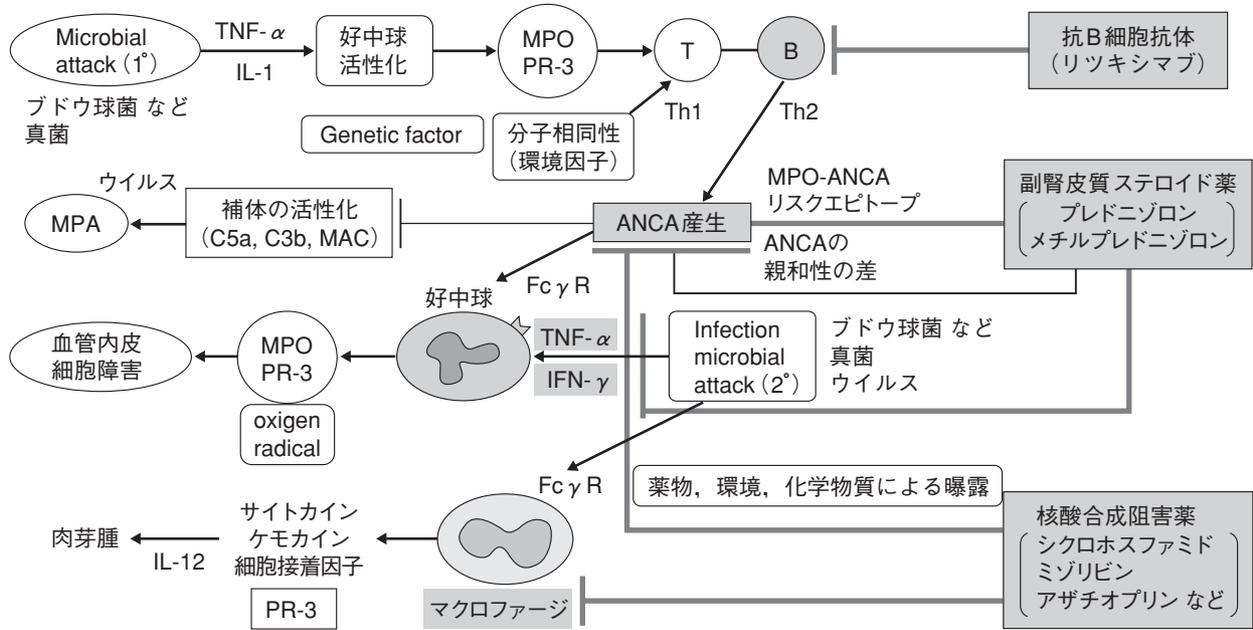
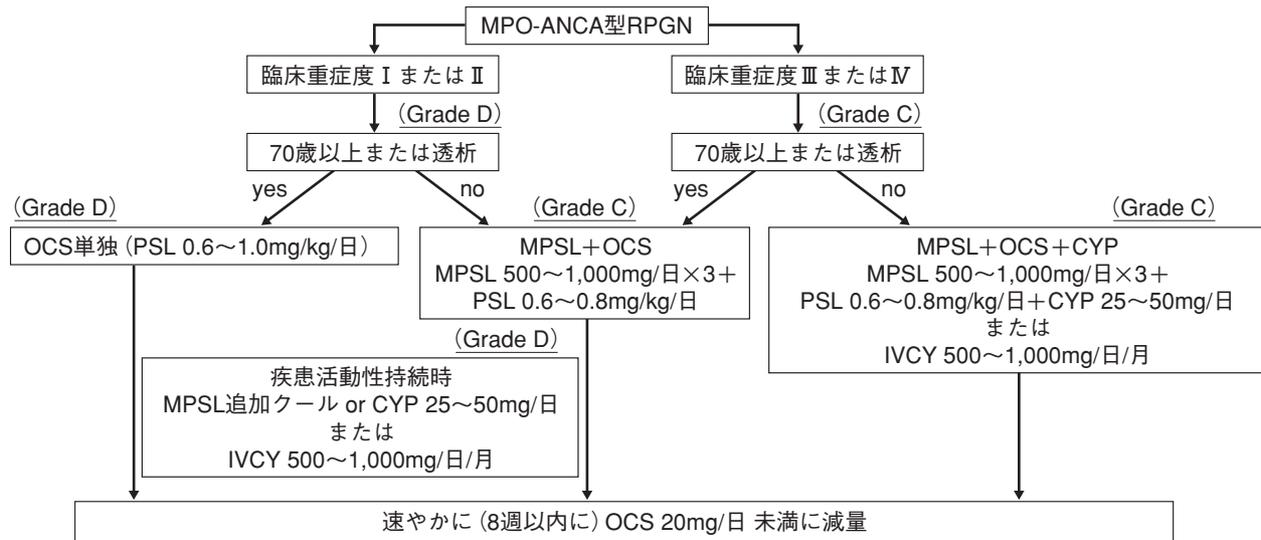


図 2 ANCA 関連血管炎の発症機序と病態の理解に基づく免疫抑制療法の作用点(吉田雅治 私案 2009) (ANCA-サイトカイン-sequence 仮説) (1991. Gross)



臨床所見のスコア化による重症度と生命予後

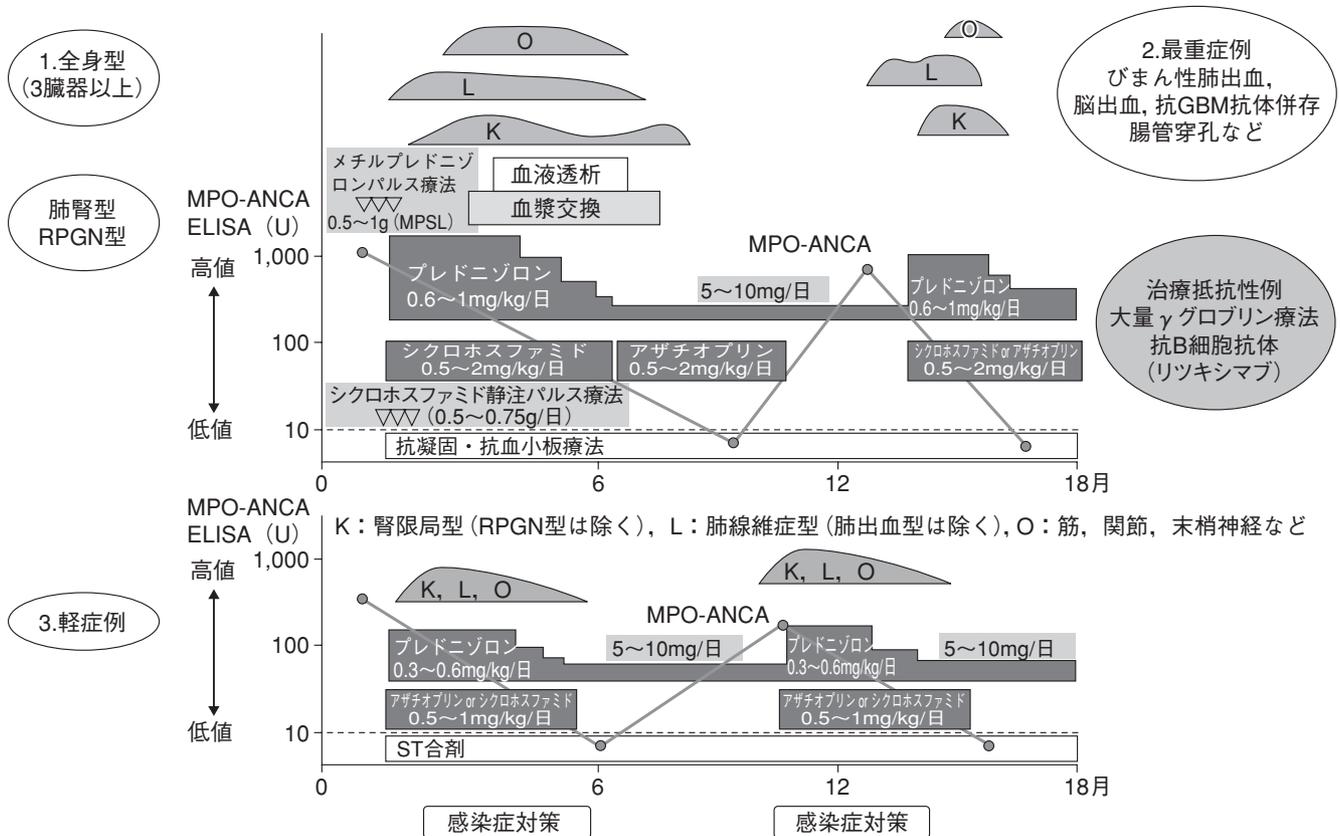
スコア	治療開始時Cr	年齢	肺病変の有無	CRP値	トータルスコア
0	Cr<3	<59	無	<2.6mg/dL	臨床所見重症度 I 0~2
1	3≤Cr<6	60≤Age<69		2.6<CRP≤10mg/dL	臨床所見重症度 II 3~5
2	6≤Cr	Age≥70	有	10mg/dL<	臨床所見重症度 III 6~7
3	透析	—	—	—	臨床所見重症度 IV 8~9

(厚生労働省進行性腎障害班, RPGN分科会 山縣邦弘, 他, 2009)

図 3 MPO-ANCA 型 RPGN の治療指針

2 に示すような ANCA 関連血管炎・腎炎の病態の作用点に対して、図 3 および図 4 に示すような臨床所見および重

症度別に、強力な CS(パルス療法を含む CS 大量投与)および免疫抑制薬(CYP および AZP)併用による寛解導入療法



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Cr≤3.4mg/dL	血清Cr>3.4mg/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

図4 MPO-ANCA 関連血管炎・腎炎に対する重症度別免疫抑制治療 2009 (厚生労働省難治性血管炎班, 吉田雅治改変 2009)

K: 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) ($SCr \times 2 < 1$ カ月), 慢性腎炎, 慢性腎不全, L: 広範囲間質性肺炎, 限局性肺出血, O: 筋肉, 関節, 末梢神経, 中枢神経

が原則である^{5,6)}。治療抵抗性症例には, 血漿交換, 大量γグロブリン療法, 抗B細胞抗体 (リツキシマブ) が使用される。最近の ANCA 関連血管炎の臨床研究により, 1 年生存率, 5 年生存率はおおの 85%, 75% で, 約 20% が末期腎不全 (end-stage renal failure: ESRD) に移行し, 65 歳以上の高齢者と腎機能低下の程度が予後不良のリスク因子である。血管炎の再発は 5 年で 50% 程度であり, 寛解維持免疫抑制療法が重要であるが, 長期免疫抑制薬 (CYP) 使用に伴う副障害としての悪性腫瘍, 性腺抑制, 感染症, 肝機能障害などの出現に注意を要する⁷⁾。

2. ANCA 関連血管炎・腎炎の寛解維持療法

ANCA 関連血管炎・腎炎に対する寛解維持免疫抑制療法としての CYP に変えて, AZP の安全性, 有効性に関しては, Jayne らが EUVAS の 144 例の症例を 18 カ月観察し検討している。表 2 に示すように, CYCAZAREM で, 再

発率, 毒性とも CYP と AZP に差はなく, AZP に関しての有効性について報告している⁸⁾。ほかに WGET, Langford, Sanders らいずれにしてもメソトレキセート (MTX) と AZP に関しては再発率, 毒性とも有意差がないと報告している⁹⁾。

Pragnoux らは, フランスとベルギーの WG, MPA を中心に 126 例の ANCA 関連血管炎を 18 カ月 PSL と CYP により寛解導入後, 寛解維持療法として AZP (2 mg/kg/日) 63 例と MTX (0.3 mg/kg/週) [15 mg/週より漸増 25 mg/週まで] 63 例に割り付けて 12 カ月間使用し, 36 カ月間経過観察し, 有効性と安全性について比較検討した (WEGENT)¹⁰⁾。MTX は AZP と同等の有効性と安全性をもつ CYP の代替薬と考えられた¹⁰⁾。最近の書簡で Pragnoux らの WEGENT の論文に対して, MTX と AZP 使用群に対する腎機能低下, 性別を含めた症例選択の整合性および再発時の ANCA

表 2 ANCA 関連血管炎に対する副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬寛解導入療法に関する主な報告

研究	人数	患者診断	維持療法	観察期間	再発なし期間	再発率	毒性
WEGENT (Clinical Trials. Govnumber, NCT0034967)	126	WG, MPA (新患: FFS \geq 1)	AZP vs MTX 12 カ月	37.3 \pm 14.3 カ月	18 カ月: AZP 88.9 % vs MTX 90.5 % 36 カ月: AZP 64.1 % vs MTX 69.0 %	18 カ月: AZP 17.8 % vs MTX 13.7 % 36 カ月: AZP 50.1 % vs MTX 46.7 %	Grade 3, 4: AZP 7.9 % vs MTX 17.4 % 減量必要な率: AZP 11.1 % vs MTX 19.0 %
CYCAZAREM	144	WG, MPA, RLV(新患)	経口 CYP vs AZP	18 カ月	18 カ月: AZP 84.5 % vs CYP 86.3 %	18 カ月: AZA 15.5 % vs CYP 13.7 %	Grade 1, 2: AZP 41 % vs CYP 44 % Grade 3, 4: AZP 11 % vs CYP 10 %
WGET (Clinical Trials. Govnumber, NCT00005007)	180	WG (新患, 再発) 限局型 52 例 (BVAS \geq 3)	MTX or AZP 全身型 118 例 SCr>2 mg/dL 単独あるいは ETN 併用	27 カ月		27 カ月: MTX or AZP 32.8 % vs MTX or AZP+ETN 30.6 %	Grade 3, 4 or 死 亡:MTX or AZP 57.1 % vs MTX or AZP+ETN 56.2 %
Langford, et al	42	WG (新患, 再発)	MTX>2 年	3 カ月 (range, 1~12) 導入および 32 カ月 (range, 5~71)維持		16 カ月: 16 % at 32 カ月: 52 %	減量必要な率: 5 %
Sanders, et al	136	WG, MPA (新患, 再発)	経口 CYP vs AZP(18~24 カ 月)	5 年以上	18 カ月: AZP 89.6 % vs CYP 88.1 % 5 年: AZP 42.3 % vs CYP 57.4 %		

WG: Wegener 肉芽腫症, MPA: 顕微鏡的多発血管炎, RLV: 腎限局型血管炎, BVAS: Birmingham 血管炎活動性スコア, AZP: アザチオプリン, CYP: シクロホスファミド, MTX: メソトレキセート, ETN: 抗 TNF 阻害薬

力価の評価についての疑問が投げかけられ、著者がコメントしている¹¹⁾。最近われわれは、わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎の MPO-ANCA の親和性について検討し、高親和性と低親和性の 2 型があり、ANCA 関連血管炎の臨床病型とよく相関することを見出して報告した¹²⁾。今後、ANCA 関連血管炎・腎炎の寛解維持療法を行っていく際に、ANCA 力価に加えて ANCA 親和性を測定することは、腎と肺を含めた ANCA 関連血管炎の病勢評価として有用と考えられる。わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対しては、日本人の体格、免疫抑制薬に対する感受性の差異、至適投与量による治療戦略を、前向きおよび後ろ向き調査により明らかにする必要がある¹³⁾。

3. ANCA 関連腎炎における日和見感染症の成り立ち

ANCA 関連血管炎・腎炎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、CS が投与され、感染制御能の低下した compromised host 状態下での免疫抑制薬の種類による免疫機構の障害と起原病原微生物の関係を図 5 に示す。CD4 リンパ球 200 個/ μ L 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/ μ L 以下は好中球数減少症として、それぞれ好発しやすい細菌、ウイルス、真菌の菌学的・組織学的検査または遺伝子検査を含めて、病因微生物を早期に同定して管理する。図 6 に ANCA 関連血管炎・腎炎の感染症対策案(2009)を示す¹⁴⁾。血管炎、RPGN の鎮静化後、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を疑い、ST 合剤(バクタ[®])の内服、抗真菌薬の内服、含嗽が有効である。特に ANCA 関連腎炎、血管炎、RPGN の日和見感染症として頻度の高い、①カリニ肺炎、②深在性真菌感染症の早期診断として、血清 β グ

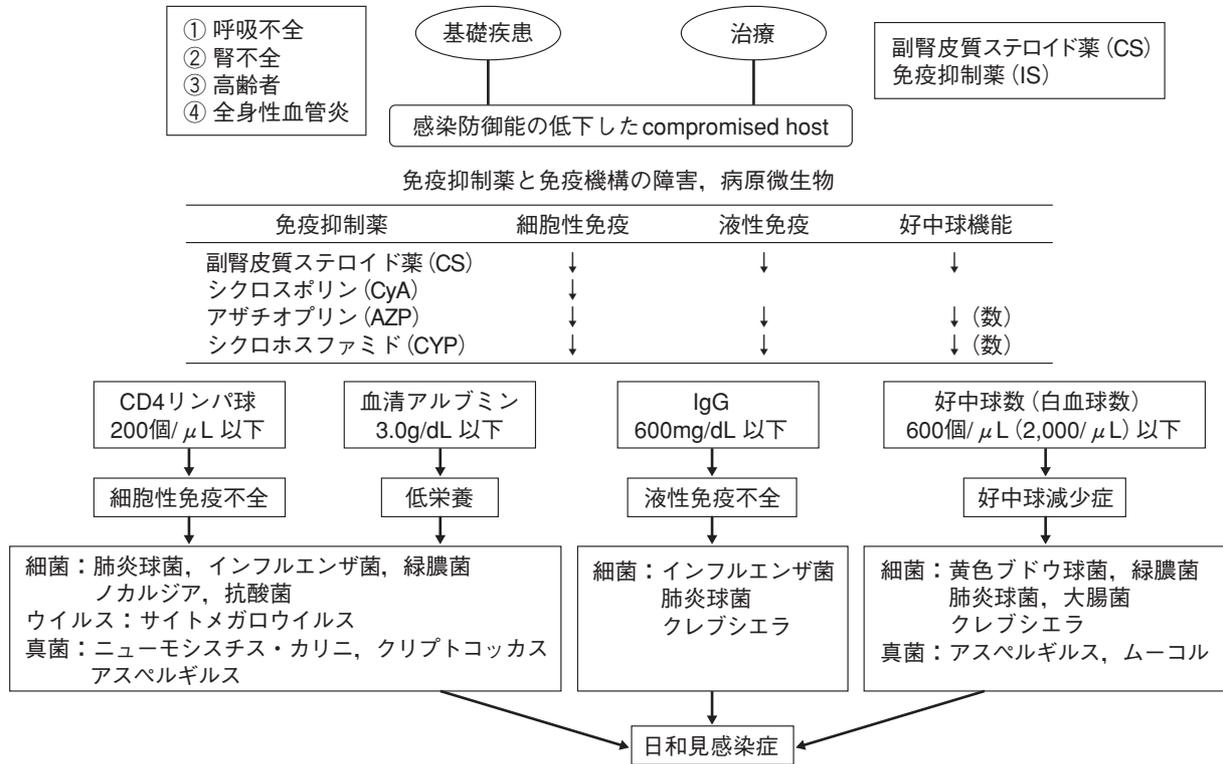


図 5 ANCA 関連血管炎・腎炎における日和見感染症の成立機序(2009) (吉田私案)

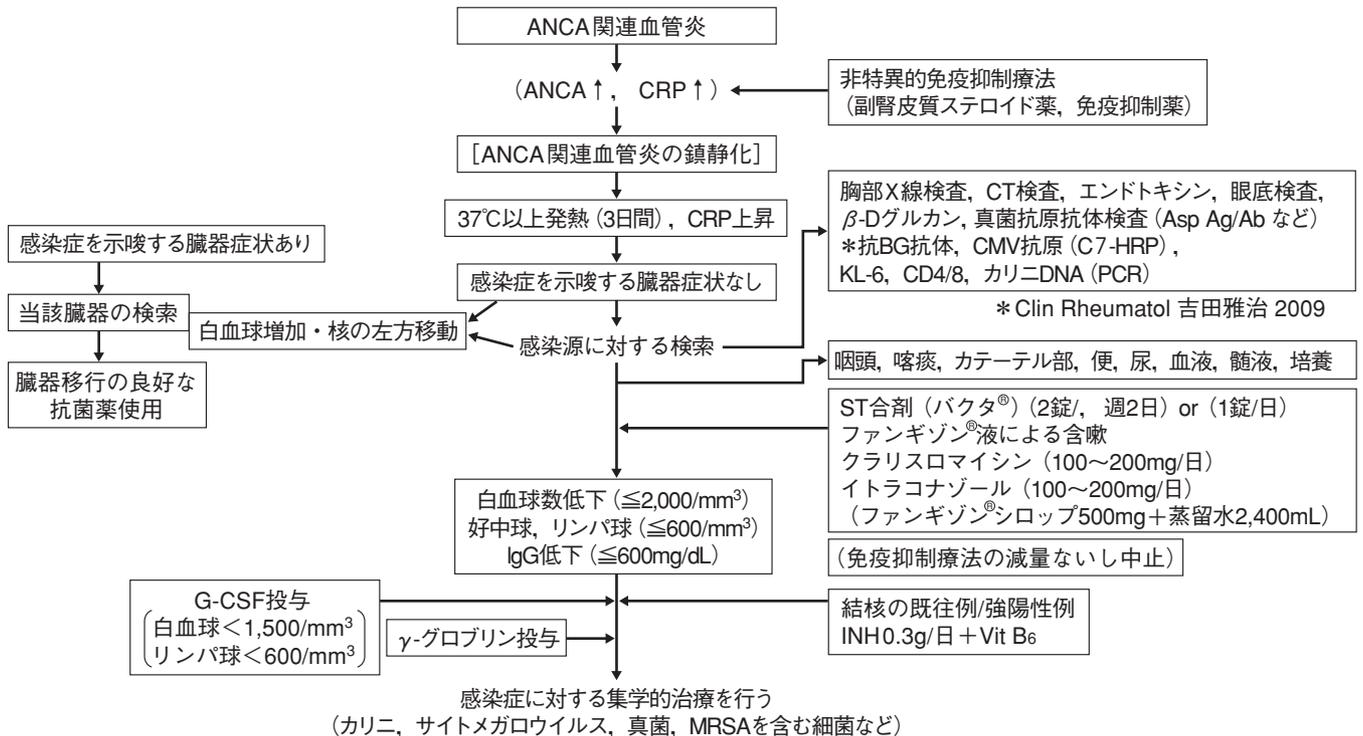


図 6 ANCA 関連血管炎・腎炎における感染症対策 2009(吉田私案)(文献 14 より引用)

カン値に加え抗β-D グルカン抗体の経時的測定が有用であり¹⁵⁾、早期の治療、管理による感染症死の減少を図ることが大切である¹⁶⁾。

ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬

ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の第一選択は CS

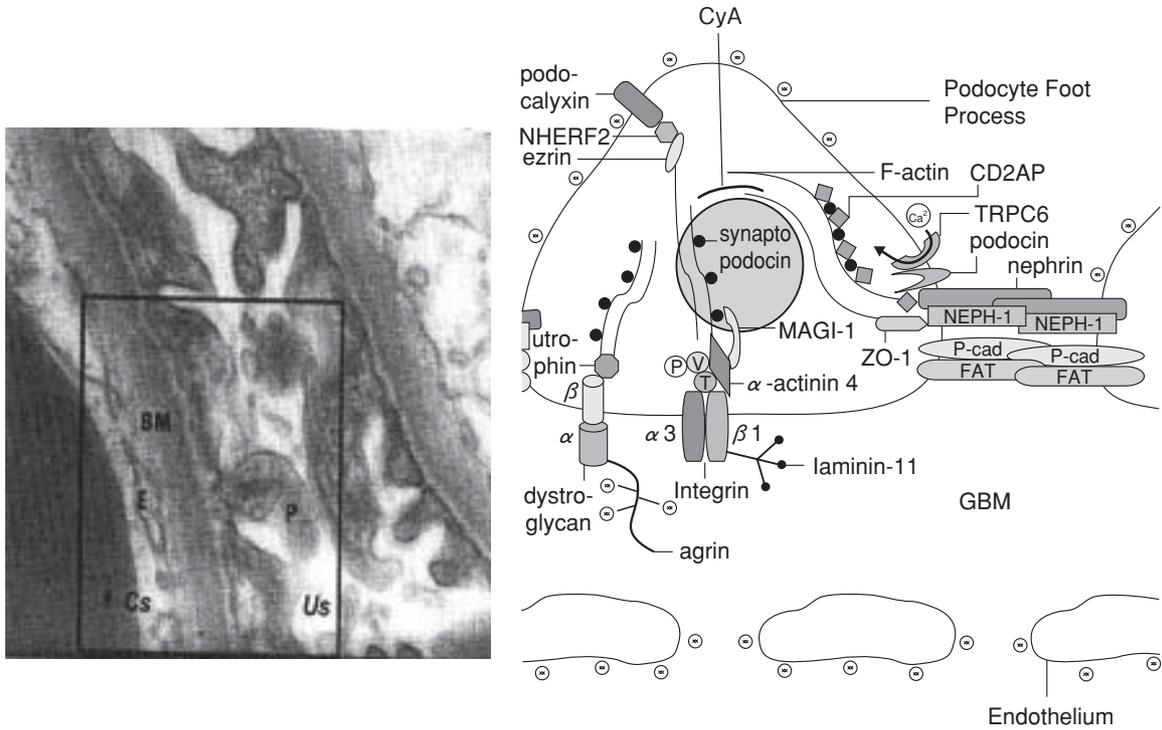
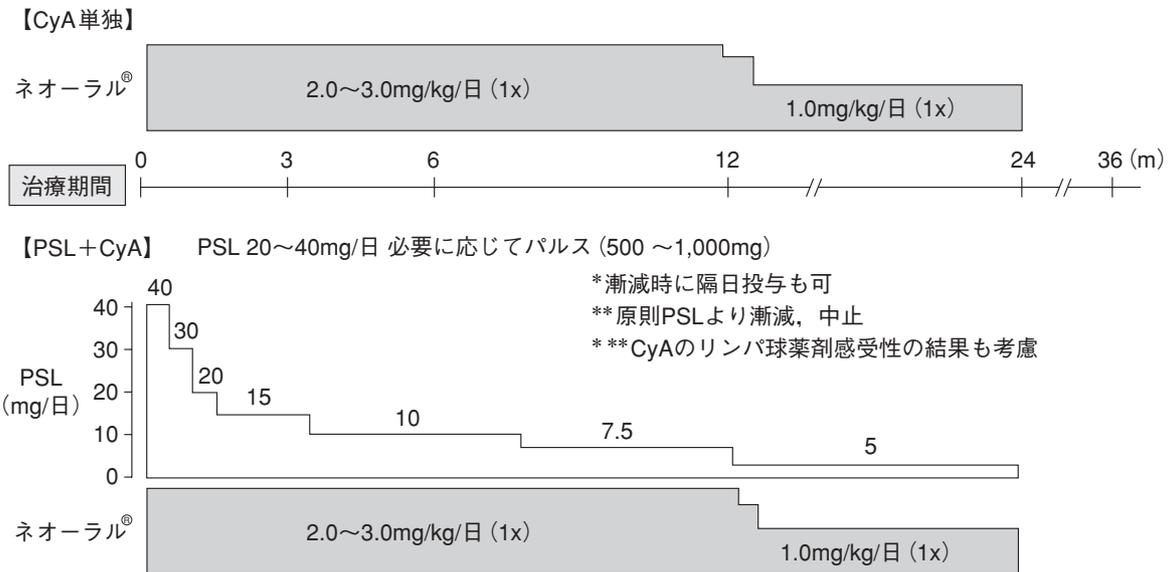


図 7 ネフローゼ症候群の足細胞分子解析異常メカニズム(巣状糸球体硬化症を例として)(文献 19 より引用)



再発時は一段階前の投与量へ戻す。再発=0.3g/日以上尿蛋白を認めたとき
 図 8 難治性ネフローゼ症候群に対する CyA のプロトコール(文献 4 より引用)

であり、ステロイド抵抗性および難治性病態でカルシニューリン阻害薬(CyA¹⁷⁾, Tac¹⁸⁾, 核酸合成阻害薬(MZB, MMF), 生物学的製剤[抗 B 細胞抗体(リツキシマブ)]などが使用される。今回は誌面の関係でカルシニューリン阻害薬(CyA)を中心に以下に述べる^{4,16)}。

CyA は 1996 年にネフローゼ症候群に保険適用が認めら

れ、2000 年にはマイクロエマルジョンのネオーラル[®]が使用されている。CyA の抗蛋白尿効果は免疫抑制作用による T 細胞を介して、IL-2 を中心としたサイトカイン分泌抑制によるものと、図 7 に示すごとく、最近、糸球体上皮細胞への直接作用による効果も考えられている¹⁹⁾。すなわち、糸球体上皮細胞内シナプトポドシン(カルシニューリン基

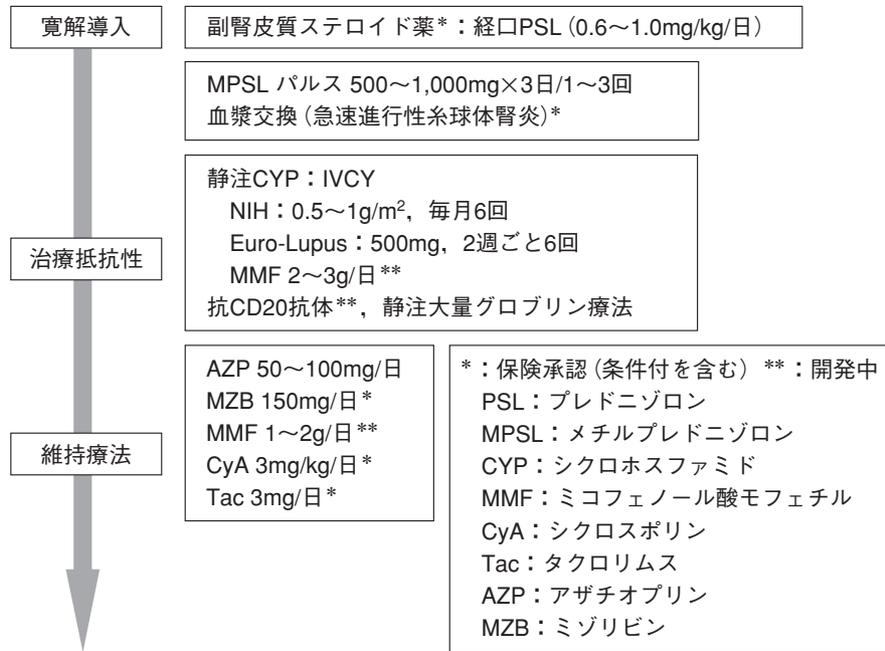


図 9 難治性ループス腎炎 WHO class III・IVに対する治療のレジメ
(文献 23 より引用, 改変)

質)の脱リン酸化阻害により、カテプシン L による分解を免かれ抗蛋白尿効果を示すというもので²⁰⁾, CyA の腎毒性回避を含めた新しい抗蛋白尿効果として注目される。一方, CyA は脂溶性薬剤で, 消化管吸収による影響を受けやすく, TDM による AUC 0-4, C₀, C₂ などによる血中濃度の評価および薬剤感受性を含めて, 図 8 にわれわれの施設の難治性ネフローゼ症候群に対する CyA のプロトコールを示すが, 難治性ネフローゼ症候群が寛解しても腎毒性を勘案しながら 1 年間程度は継続投与し, その後漸減中止するほうが再発率が低く, 患者へのコンプライアンスを含めて推奨される⁴⁾。ほかに難治性ネフローゼ症候群に対する MZB, パルス療法の効果²¹⁾, 図 9 に示すように, ループス腎炎に対する Tac 療法およびマルチターゲット療法^{22,23)}の有効性, 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の効果²⁴⁾が示され, 小児発症難治性ネフローゼ症候群に対する医師指導型のリツキシマブの治験などが進行している^{25,26)}。

おわりに

腎炎・ネフローゼ症候群のなかで, ANCA 関連腎炎, 難治性ネフローゼ症候群の一部に対する免疫抑制療法の進歩について, 自験成績を踏まえて概説した。2010 年 6 月 13 日(水), 第 53 回日本腎臓学会学術総会(榎野博史大会長:

岡山大学教授)において, シンポジウム 1, 腎炎・ネフローゼ症候群の免疫抑制薬 Updata 2010(ループス腎炎を含む)を野島義久教授(群馬大学内科学)と吉田雅治(東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)にて企画し, ①ループス腎炎, ②ANCA 関連腎炎, 血管炎, ③難治性ネフローゼ症候群(成人・小児)について, 上述の免疫抑制薬の主なものを取り上げ, 横断的に講演・討議する予定であり, 聴講・参加していただけたら幸甚である。

文 献

- Braun NS, Sdumutzler F, Lange C, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16: CD003233.
- Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Donald A (eds) Evidence-Based Nephrology, Wiley-Blackwell, 2009: PP149-157.
- 吉田雅治. 急速進行性糸球体腎炎. My Med 電子教科書 2009; <http://www.mymed.jp>: 1-20.
- 吉田雅治. シクロスポリン. 腎と透析 2009; 66: 931-935.
- 吉田雅治. ANCA 関連腎炎の治療法の進歩. Nephrol Front 2008; 7: 41-46.
- Jayne D. Treatment of ANCA associated systemic small-vessel vasculitis. APMIS 2009; 117(Suppl 127): 3-9.
- Holle JU, Gross WL. ANCA associated vasculitis pathogenetic aspects and current evidence based therapy. J Autoimm 2009; 32: 163.

8. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
9. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 68 : 310-317.
10. Pragnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2790-2803.
11. Jourdan N, et al. Correspondence. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1538-1539.
12. Yoshida M, et al. Two types of MPO-ANCA with a high affinity and low affinity in small vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009 ; 27(Suppl 52) : S28-32.
13. 吉田雅治. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法により毒性低く有効な治療は? *内科* 2009 ; 104 : 943-946.
14. 吉田雅治. 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法, 感染症対策. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 114-120.
15. Yoshida M, Ishibashi K, Hida S, et al. Rapid decrease of anti β -glucan antibody as an indicator for early diagnosis of carini pneumonitis and deep mycotic infections following immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Clin Rheum* 2009 ; 28 : 565-571.
16. 吉田雅治. 血管炎の治療合併症とその対策—免疫抑制療法に伴う感染症を中心として—. *脈管学* 2009 ; 49 : 93-99.
17. Cattran DC, Alexopoulos E, Heeing P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome. Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-1477.
18. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation : When did we stop thinking about pathogenesis ? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 487-491.
19. Towik MM, Groensen PJ, Letchenko EN, et al. Molecular genetic analysis of podocytes genes in focal segmental glomerulosclerosis. *Eur J Pediatr* 2009 ; 168 : 1291-1304.
20. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The act in cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric-effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-938.
21. Doi T, Masaki T, Shiraki N, et al. Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental glomerulo sclerosis. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : : 433-435.
22. Bao H, Hong Z, Xie HL, et al. Successful treatment of class V +IV lupus nephritis with multitarget therapy. *JASN* 2008 ; 19 : 2001-2010.
23. Adu D. Treatment of proliferative lupus nephritis : a changing landscape. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 616-618.
24. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab : facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1433-1438.
25. 飯島一成. SLE, 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ. *小児内科* 2009 ; 41 : 279-282.
26. 飯島一誠. 小児期ネフローゼ症候群の特徴. *日内会誌* 2009 ; 98 : 998-1004.