

特集：難治性ネフローゼ症候群

免疫抑制薬

御手洗哲也

はじめに

免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)抵抗性、および頻回再発型のネフローゼ症候群の治療に使用される。1990年代中頃まではシクロホスファミドやアザチオプリンが使用されたが、1995年に原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に対してミゾリビンが、また1996年には頻回再発型あるいはステロイド抵抗性を示すネフローゼ症候群に対してシクロスポリン A が保険適用となった。

本稿では、免疫抑制薬によるネフローゼ症候群の治療について、最近の知見を整理する。

ネフローゼ症候群の治療に使用される免疫抑制薬

1. シクロスポリン A(cyclosporine A : CyA)

土壌中の真菌の培養液から見出された 11 個のアミノ酸から成る疎水性環状ポリペプチドで、細胞内のカルシニューリン(calcineurin : CN)を標的分子とする免疫抑制薬である。T 細胞では、T 細胞受容体を介した刺激により細胞内カルシウムイオン(Ca²⁺)濃度が上昇し、Ca²⁺存在下に活性化されたカルモジュリンがセリンスレオニン脱リン酸化酵素である CN(サブユニット A・B)と結合し、転写調節因子の細胞質サブユニットである NFAT(nuclear factor of activating T cell)C を脱リン酸化する。脱リン酸化された NFATC は核内に移行し、核サブユニット(NFATN)とともに転写調節部位に結合して、IL-2 などのサイトカイン遺伝子の発現を促進させる。CyA は細胞内結合蛋白のシクロフィリンと複合体を形成して活性型 CN の作用を抑制し、

NFATC の脱リン酸化を阻害する。このように、CyA は NFAT シグナルを阻害することにより、リンホカインの産生やインターロイキンの放出を抑制し、T 細胞機能を抑制する。

CN は免疫担当細胞だけでなく、あらゆる細胞に存在し、NFAT シグナル伝達に関与している。例えば心筋細胞では、心筋肥大に NFAT シグナルが関与しており、CyA はアンジオテンシン II の持続注入による心筋肥大を抑制する。また、神経細胞では NFAT シグナルがシナプス形成に関与しており、さまざまな虚血性脳梗塞モデルにおいて CyA が周囲の脳細胞死を抑制する。最近、腎臓でも糸球体上皮細胞(ポドサイト)に CyA が直接作用することから、免疫系を介さずに蛋白尿を抑制する可能性も指摘されている¹⁾。

1983 年臨床の場に登場した CyA 製剤(サンディミュン[®])は脂溶性であり、腸管からの吸収に胆汁酸が影響することが指摘されていた。その後、マイクロエマルジョン製剤(ネオーラル[®])が開発され、2000 年以降本邦でも使用されているが、薬物代謝はチトクローム P-450(CYP)3A 酵素系の影響を受けるため、CyA 使用時には併用薬に対する注意が必要である。副作用として、腎毒性、高血圧、多毛、神経毒性、肝毒性などがあるが、長期投与では慢性腎毒性(CyA 腎症：縞状の間質線維化など)が問題になる。CyA 腎症の診断には腎組織検査が必要で、1 年以上使用する場合は経時的腎生検が勧められていた。最近、投与量の減少に伴って CyA 腎症の発症頻度は低下しているが、3 年以上継続して使用する場合には腎生検を考慮する。

2. ミゾリビン(mizoribine : MZB : プレディニン[®])

糸状菌の培養濾液から発見されたイミダゾール系核酸関連物質で、わが国で開発された免疫抑制薬である。未変化体のまま細胞に入るとアデノシンキナーゼでリン酸化され、活性型になる。活性型 MZB は GMP(グアニル酸)合成の *de novo* 経路である IMPDH(イノシン酸デヒドロゲナーゼ)を特異的に抑制することから、*de novo* 経路が優位なり

ンパ球に対して増殖を抑制し、グルココルチコイド受容体の転写活性を増強する。MZB そのものは核酸に取り込まれず、細胞から未変化体のまま血中に戻り、腎から排泄される。したがって、リンパ球以外の細胞への影響が少なく、副作用が少ない。培養糸球体細胞を用いた検討や動物実験の結果から、腎に対する直接作用も推測されている。移植での拒絶反応の抑制に加え、ループス腎炎、関節リウマチ、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群が適応となり、腎疾患での使用経験が蓄積されている²⁾。

3. シクロホスファミド(cyclophosphamide：エンドキサン[®])

アルキル化薬であり、ナイトロジェンマスタード系抗癌薬でもある。DNA と結合し、DNA の構造を変化(アルキル化)させて細胞の分裂・増殖を抑制する。リンパ球の増殖を抑制することから免疫抑制薬として使用され、ループス腎炎や血管炎に対しては第一選択薬になる。ネフローゼ症候群の場合、ステロイド依存性、および抵抗性の症例に使用されてきたが、副作用として出血性膀胱炎、性腺抑制、骨髄抑制による重篤な感染症などがあり、特に性腺抑制のため若い人には使用しにくい。また、累積使用量が 10 g を超えると、長期的にはリンパ腫や悪性腫瘍の合併が問題になる。

4. アザチオプリン(azathioprine：イムラン[®])

英国で開発されたイミダゾリル誘導体で、わが国では 1969 年から使用されている代謝拮抗薬である。体内で 6-メルカプトプリン(6-MP)に分解、さらにチオイノシン酸に変換され、イノシン酸と拮抗して核酸(プリンヌクレオチド)の生合成を阻害する。主に移植領域で使用されてきたが、MZB がネフローゼ症候群の治療薬として保険適用となったことから、あまり使用されなくなった。

5. タクロリムス(FK506：プロGRAF[®])

FK506 は *Streptomyces tsukubaensis* という細菌が生成するマクロライドラクトンで、CyA と同じ CN 阻害薬に分類される。FK506 は細胞内の FK 結合蛋白と結合し、Ca²⁺カルモジュリンと CN との相互作用を阻害し、NFAT の脱リン酸化を抑制する。T 細胞の活性化を特異的に阻害し、IL-2、IL-4、IL-5、TNF- α 、IFN- γ などの産生を抑制し、マクロファージの活性化も抑制する。併用薬に対する注意は CyA と同様であり、副作用も腎毒性が問題となる。移植以外にも適応が拡大され、2007 年からステロイド抵抗性のループス腎炎に使用されているが、わが国ではネフローゼ症候群への適応はない。

6. ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil：MMF：セルセプト[®])

ミコフェノール酸(mycophenolic acid：MPA)は核酸合成を阻害するプリン代謝拮抗薬に属する。経口摂取では生物学的利用率が低く、プロドラッグの MMF が米国で合成された。細胞内プリン代謝には *de novo* 経路とサルベージ経路があり、リンパ球は *de novo* 経路に依存している。グアノシン産生の律速酵素であるイノシン 1 リン酸デヒドロゲナーゼ(IMPDH)には I 型と II 型の 2 つのアイソザイムが知られ、MMF は主にリンパ球で発現している II 型を優先的に阻害し、増殖を抑制する。急性拒絶反応の予防にはアザチオプリンより有効とされ、保険適用は臓器移植の拒絶反応の予防・治療薬で、1 回 500~1,500 mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに食後経口投与する。MZB と作用機序が類似しているが、わが国ではネフローゼ症候群への適応はない。

7. 生物製剤

抗 CD20 モノクロナール抗体製剤(rituximab：リツキシマン[®])が 2000 年に抗腫瘍薬として承認され、B 細胞リンパ腫の標準治療が R-CHOP に変わり、奏効率、生存率とも改善した。この製剤は難治性膜性腎症の治療に有効と報告されている³⁾。わが国では腎移植後に EB ウイルス初感染が原因と思われるリンパ増殖症(B 細胞系)を合併した小児に対して、リツキシマブを加えた治療を行ったところ、リンパ増殖症の寛解とともにネフローゼ症候群も寛解した例が報告⁴⁾された。これらの報告から、難治性ネフローゼ症候群の新たな治療薬として注目されている。現在、CyA とステロイドの併用療法でも頻回再発型となり、長期のステロイド療法を余儀なくされる治療抵抗性的小児ネフローゼ症候群を対象に、医師主導型治験が行われている。しかし、リツキシマブは繰り返し投与に伴い、epigenetic mechanism により CD20 抗原の発現が低下するなどの耐性機序が知られている⁵⁾。副作用として infusion-reaction 以外に、B 型・C 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症の発症、ニューモシスチス肺炎の合併などの重篤な有害事象が報告されており、安易に使用すべきではない。

TDM (therapeutic drug monitoring) と 遺伝子多型

腎移植治療では血中濃度をモニタリングしながら、十分な免疫抑制療法を行う TDM が普及してきた。ネフローゼ症候群に対しても TDM が導入され、寛解導入療法や維持療法における適切な使用量の検討が行われている。

脂溶性のサンディミュン®は腸管からの吸収が不安定であったが、ネオオーラル®が使用されるようになり、CyAは安定した薬物動態が得られるようになった。腎毒性を予防するためのトラフ値は120 ng/mL以下とされているが、投与量2~3.5 mg/kg/日の分2投与でのトラフ値は70 µg/mL以下になることが多い。全血でのHPLCによるトラフ値が100 ng/mL以下であれば、長期使用に伴うCyA腎症のリスクは少ない⁶⁾。稀に吸収不良例が存在するため、服薬前、および服薬後1時間おきに4時間の血中濃度を測定してAUC 0-4値でモニタリングする方法や、服薬後2時間目のC2値をモニタリングする方法が推奨されている。

MZBも血中濃度のモニタリングが可能になってきた⁷⁾。IMP脱水素酵素の拮抗阻害にはCmaxが重要とされ、ループス腎炎患者で血中濃度を検討した成績が報告されたが、150 mg/日の分3投与では有効値に達しない可能性があり、150 mgを朝食前1回で服用する方法が推奨されている。ステロイド受容体の転写活性を抑制するには10 µM(約2.6 µg/mL)以上の血中濃度が必要とする報告もあり、間欠大量投与(週2日:月・木に500 mg/朝食前1回投与)も試験的に行われている⁸⁾。本剤は腎排泄系であり、腎機能障害時にはCmaxが服薬後6~8時間になり、外来でのモニタリングが難しいとされる。

一方、免疫抑制薬の血中濃度や治療効果が代謝酵素などの遺伝子多型により異なることが注目されている⁹⁾。シクロホスファミドはCYP-2B6やCYP-2C19などの代謝酵素により活性体になるが、この酵素の遺伝子多型が薬物血中濃度、有効性、副作用などと関係する。CYP-2B6の野性型ではシクロホスファミドの代謝が速く、変異型は代謝が遅いため、治療効果に差がある。野性型の患者では治療効果も高いが副作用も強い¹⁰⁾。アザチオプリンではTPMT(チオプリンS-メチル転移酵素)やITPA(イノシン3リン酸ピロホスファターゼ)の遺伝子多型と血中濃度が関係する¹¹⁾。ITPA遺伝子がC/Cの野性型では代謝活性が高く、1 mg/kg/日の平均使用量では投与量が不十分となる可能性がある。CyAやFK506などのCN阻害薬ではCYP-3A4、3A5などの代謝酵素やMDR-1の遺伝子多型と、血中濃度や副作用との関連性が検討されている¹²⁾。

免疫抑制薬の使い方

1. 特発性ネフローゼ症候群

頻回再発型、およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の場合、小児ではシクロホスファミドやクロラムブシルの

8週間投与が国際的に推奨されている。わが国では小児・成人とも保険適用のあるネオオーラル®が用いられ、頻回再発型の場合、小児では2.5 mg/kg/日、成人では1.5 mg/kg/日が目安となる(kgは標準体重)。小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版¹³⁾の治療指針では、CyA 3~6 mg/kg/日、シクロホスファミド2~3 mg/kg/日で8~12週、MZB 4 mg/kg/日のいずれかを選択することを推奨している。CyA治療は有効だが、中止後の再発が多く、小児難治性腎疾患治療研究会が行った前方視的研究では、投与後6カ月間はトラフ値(C0値)を80~100 ng/mLとし、その後18カ月間は60~80 ng/mLで計24カ月治療する方法で、約半数が寛解を維持できたとしている¹⁴⁾。寛解導入には1日2回投与が一般的だが、小児のステロイド依存例の再発予防・寛解維持療法として1日1回少量長期投与が有効との報告もある¹³⁾。

ステロイド抵抗性の場合、CyA投与量は小児で5 mg/kg/日、成人は3 mg/kg/日が目安になる。小児の治療指針¹³⁾では、プレドニゾン1 mg/kg隔日朝1回投与に加え、CyAを3~7 mg/kg/日併用するか、またはステロイドパルス療法を勧めている。CyA療法はトラフ値100~150 ng/mLを3カ月、80~100 ng/mLを3カ月~1年、1年以降はトラフ値60~80 ng/mLを継続する投与方法が記載された。厚生労働省進行性腎障害難治性ネフローゼ症候群分科会の成人巣状分節性糸球体硬化症に対する治療指針¹⁵⁾では、ステロイド抵抗例の場合シクロホスファミド50~100 mg/日を8~12週、CyA 1.5~3.0 mg/kg/日を3~6カ月、MZB 150 mg/日を3~6カ月投与する方法が記載され、いずれかを行うことが推奨されている。

2. 免疫複合体型糸球体疾患によるネフローゼ症候群

代表的疾患である膜性腎症は自然寛解する場合もあり、治療に関しては議論も多い。ネフローゼ症候群を呈する場合はステロイドと免疫抑制薬の併用療法が有用とされている¹⁶⁾。成人の治療指針¹⁵⁾ではステロイド抵抗例に対し、シクロホスファミド50~100 mg/日を8~12週、CyA 1.5~3.0 mg/kg/日を3~6カ月、MZB 150 mg/日を3~6カ月のいずれかを追加することが推奨されている。

ループス腎炎も免疫複合体型糸球体疾患で、アメリカリウマチ協会から治療ガイドライン¹⁷⁾が公表されている。免疫学的・臨床的・組織学的活動性を評価し、活動性抑制を目標に寛解導入療法を行い、その後維持療法に移行する。寛解導入療法の基本はステロイドで、効果が不十分な場合に免疫抑制薬を併用する。ネフローゼ症候群を呈するクラスIVでは、間欠的にシクロホスファミドを静脈投与するパ

ルス療法(IV-CY療法)が腎機能保持に有用とされ、推奨されている。しかし、IV-CY療法でも生存率の改善は認められない。維持療法はステロイドと経口シクロホスファミド(50~100 mg/日)の併用療法が腎機能保持に有用とされるが、最近ではMMFやFK506の長期投与が行われる。FK506が保険適用になったことで膜型のループ腎炎に有効性が期待されているが、若い女性の場合、3 mg/日では有効血中濃度に達しない場合がある。

まとめ

小児ネフローゼ症候群の治療に関しては日本人でのEBMが蓄積されてきた。日本小児腎臓学会から薬物治療ガイドライン¹³⁾が公表され、治療の標準化も進んでいる。しかし、成人でのEBMは不十分であり、まだ治療ガイドラインを策定する段階にない。不十分な治療による難治例を減らすことを目的として診療指針¹⁵⁾が公表されているが、どの免疫抑制薬を選択するか、個々の症例ごとに最適な治療法を模索する時代が続いている。

文献

1. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-938.
2. Kawasaki Y, Takano K, Isome M, Suzuki J, Suyama K, Kanno H, Fujiki T, Suzuki H, Hosoya M. Efficacy of single dose of oral mizoribine pulse therapy two times per week for frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2007 ; 20 : 52-56.
3. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360(9337) : 923-924.
4. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1660-1663.
5. Sugimoto T, Tomita A, Hiraga J, Shimada K, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells : downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 390 : 48-53.
6. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H. Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2010 ; 220 : 183-186.
7. Ota H, Yasuda Y, Sakasegawa S, Imamura S, Tamura T. A novel enzymatic method for measuring mizoribine 5'-monophosphate levels in serum. *Biosci Bioeng* 2008 ; 106 : 511-514.
8. Tanaka H, Tsugawa K, Nakahata T, Kudo M, Onuma S, Kimura S, Ito E. Mizoribine pulse therapy for a pediatric patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005 ; 205 : 87-91.
9. Rovin BH, McKinley AM, Birmingham DJ. Can we personalize treatment for kidney diseases? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1670-1676.
10. Pinto N, Ludeman SM, Dolan ME. Drug focus : Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. *Pharmacogenomics* 2009 ; 10 : 1897-1903.
11. Kudo M, Saito Y, Sasaki T, Akasaki H, Yamaguchi Y, Uehara M, Fujikawa K, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Genetic variations in the HGPRT, ITPA, IMPDH1, IMPDH2, and GMPS genes in Japanese individuals. *Drug Metab Pharmacokin* 2009 ; 24 : 557-564.
12. Macphee IA. Use of pharmacogenetics to optimize immunosuppressive therapy. *Ther Drug Monit* 2010 ; 32 : 261-264.
13. 日本小児腎臓病学会学術委員会報告. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日児誌* 2005 ; 109 : 1066-1075.
14. 池田正弘, 本田雅敬. ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. *腎と透析* 2001 ; 50 : 353-356.
15. 堺 秀人, 黒川 清, 他. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の治療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-761.
16. Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P, Vardaki E, Liakopoulos V, Dafnis E, Stefanidis I, Vargemezis V, Vlachojannis JG, Siamopoulos KC. Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy : higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007 ; 27 : 226-231.
17. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 421-432.