

## 執筆者一覧（掲載順）

- |      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 岩波慶一 | 東京ベイ・浦安市川医療センター膠原病内科医長            |
| 田巻弘道 | 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター副医長             |
| 金城 徹 | 琉球大学医学部附属病院光学医療診療部助教              |
| 外間 昭 | 琉球大学医学部附属病院光学医療診療部診療教授            |
| 永井達也 | 東京ベイ・浦安市川医療センター呼吸器内科              |
| 北村浩一 | 東京ベイ・浦安市川医療センター腎臓・内分泌・糖尿病内科医長     |
| 林 幼偉 | 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科/神経研究所免疫研究部 |
| 安部涼平 | 慶應義塾大学医学部血液内科助教                   |
| 片岡 惇 | 練馬光が丘病院総合診療科科長/救急集中治療科            |
| 鎌田昌洋 | 帝京大学医学部皮膚科学講座准教授                  |
| 大上智弘 | 茨城西南医療センター病院眼科科長                  |
| 高井千夏 | 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター            |
| 榎本貴一 | 練馬光が丘病院薬剤室                        |
-

# 免疫学，薬理学から考える 免疫疾患の治療戦略

## 免疫疾患を制御するコツ

- ▶ステロイドは即効性がある強力な抗炎症薬であり，初期に十分量のステロイドを投与することで炎症を抑えます。
- ▶ステロイドは減量すると免疫抑制効果が弱まるので，免疫抑制薬などのsteroid-sparing agentを併用しながら減量するのが基本です。
- ▶免疫抑制薬は遅効性なので，早めに併用を開始することで病態が早期に安定し，ステロイドの早期減量が可能になります。
- ▶免疫抑制薬は2剤併用することもあります。
- ▶免疫抑制薬の特徴を頭に入れ，病態ごとに使いわけましょう。
- ▶免疫抑制薬との併用で感染症が増えるという考えは，必ずしも正しいとは言えません。

## 1 免疫系と炎症

- 免疫系は病原体を体内から排除するように進化してきました。病原体が免疫系により速やかに排除されてしまえば感染は成立しませんが，免疫系が排除しにくい病原体は体内で増殖をはじめ感染が成立します。
- 感染した病原体に体内を支配されないように，免疫系は「肉を切らせて骨を断つ」戦略を生み出してきました。周りの組織，病原体もろとも破壊する戦略です。この戦略を「炎症」と呼びます。病原体が排除されれば炎症は治り，組織の修復が始まります。
- 自己免疫疾患，アレルギーなどの免疫疾患は，平たく言えば病原体がないのに炎症が起こる疾患です。免疫系の標的となる物質（抗原）は絶え間なく供給されるので，炎症は慢性化します。炎症が慢性化すると，組織は破壊され続けます。組織は破壊されすぎると修復可能な閾値を超え，不可逆的な臓器障害となり，臓器不全に至ります。

### ここが POINT!

- 免疫系は抗原を排除するために炎症を引き起こします。
- 炎症は組織を破壊します。
- 慢性炎症は不可逆的な臓器障害を引き起こします。

## 2 なぜステロイドを開始するのか？

- 不可逆的な臓器障害にならないために、炎症は可能な限り早く抑えなければいけません。
- 炎症を素早く抑えるのに最も有効な手段がステロイドを投与することです。
- ステロイドは1948年に初めて臨床応用されました。その後、様々な抗炎症薬が開発され、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤も使えるようになりました。炎症性サイトカインを無力化する薬剤があるのに、なぜいまだに70年前に開発されたステロイドが最も有力な抗炎症薬であり続けるのでしょうか？
- 免疫系は図1のようにネットワークを形成しています。慢性炎症では、このネットワークを利用して個々の細胞、抗体、サイトカイン、補体がお互いに刺激しあっています。このような状況下では、単一の細胞やサイトカインを抑えても炎症を制御することは困難です。ステロイドは炎症に関わるほぼすべての細胞やサイトカインを抑制することができます、炎症を速やかに制御できます。

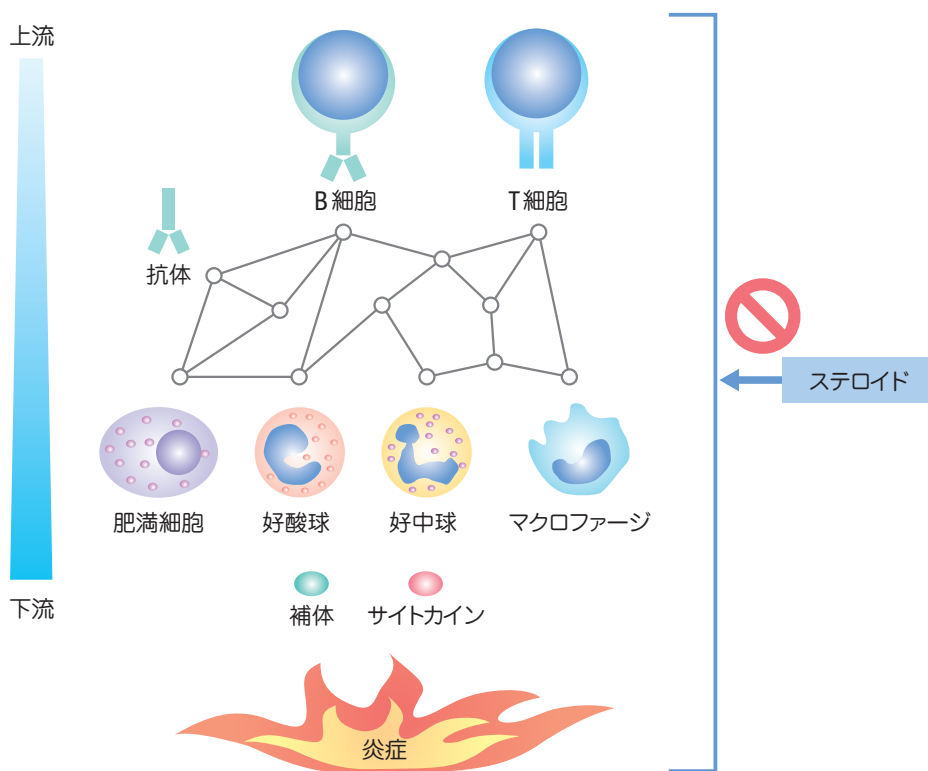


図1 免疫系のネットワーク

## memo

- 上手な例えではないかもしれませんが、教室の中で生徒全員が授業中にもかかわらず大騒ぎしている状況を思い浮かべて下さい。
- このような状況では、先生が個別に指導しても教室は静かになりません。静かにさせるには、先生が大声を出して生徒全員を一喝して注意しなければいけません。
- 「個別指導」が特定の細胞やサイトカインを標的とした治療で、「大声」がステロイドだとすると、ステロイドが最も有力な抗炎症薬であることがわかるのではないのでしょうか。

### ここが POINT!

- ステロイドは即効性があり、複数の免疫細胞、炎症性物質を同時に抑えることができるため、最も有効な抗炎症薬と位置づけられます。

## 3 なぜステロイドは中止をめざしたほうがよいのか？

- ステロイドは最も有効な抗炎症薬なので、ステロイドを投与しておけば免疫疾患は制御できると考える人がいても不思議ではありません。少なくとも70年前の医師らはそのように考えていました。しかし、残念ながらそう上手くはいきませんでした。
- ステロイドを長期投与すると、必ずと言っていいほど副作用が出現することがわかりました。しかも副作用は1つや2つではなく、長く投与すればするほど、1人の患者に多数の副作用が出現することがわかりました(※1章2)。つまり、治療前は免疫疾患だけであったのに、ステロイドを開始したら患者はたくさんの病気を抱えることになったわけです。
- 一方で、副作用のためステロイドを減らそうとすると今度は免疫疾患が再燃し、医師と患者は免疫疾患とステロイド副作用とのジレンマに苛まれることとなりました。

## 4 免疫疾患の寛解を維持したままステロイドを減量・中止するにはどうすればいいのか？

- 免疫疾患の寛解を維持したままステロイドの減量・中止をめざすなんてことは、かつては平仄が合わない話でした。この無理難題を解決可能にしたのが免疫抑制薬です。
- 免疫抑制薬は、ステロイドのような即効性はなく、特定の細胞しか制御することはできません。先ほどの教室の例を用いると、生徒全員が大騒ぎしている状況では、特定の人物に時間をかけてゆっくり論していく免疫抑制薬単剤では教室を静かにすることができません。しかし、大声(ステロイド)で教室がいったん静かになれば、「主犯格」である

■ リツキシマブやシクロホスファミドが必要な多発血管炎性肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎において、血漿交換の有用性に関して検討したPEXIVAS試験の結果が学会で発表されました<sup>24)</sup>。この試験では血漿交換を行う群と行わない群があるのみならず、標準的にステロイドを減らす群と、早めにステロイドを減らす群の2群にも分けられていました。ステロイドを早めに減らした群での寛解維持率の非劣勢が示されたのみならず、ステロイドを早めに減らした群では有意に感染症の発症率が低かったのです。このPEXIVAS試験でのステロイド減量のプロトコールを表3に示します。

表3 PEXIVAS試験でのプレドニン®減量のプロトコール

週	標準			減量		
	<50kg	50～75kg	>75kg	<50kg	50～75kg	>75kg
	パルス	パルス	パルス	パルス	パルス	パルス
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3～4	40	50	60	20	25	30
5～6	30	40	50	15	20	25
7～8	25	30	40	12.5	15	20
9～10	20	25	30	10	12.5	15
11～12	15	20	25	7.5	10	12.5
13～14	12.5	15	20	5	7.5	10
15～16	10	10	15	5	5	7.5
17～18	10	10	15	5	5	7.5
19～20	7.5	7.5	10	5	5	5
21～22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23～52	5	5	5	5	5	5
>52	治療医のそれぞれの地域での治療法に沿って					

(Merkel PA, et al: ACR 2019 Plenary Session IIIをもとに作成)

## 9 減量は何を指標にすればいい？

- ステロイドの減量に関しては、症状、診察所見、血液検査、尿検査、必要時には画像検査を含めた情報から血管炎の活動性を総合的に判断しながら減量していきます。
- ANCAの値自体は上記の通り、必ずしも病勢を反映するものではないので、臨床的に血管炎の活動性が抑えられていると判断できるのであればステロイドの減量を考慮することが可能です。
- ANCAの値が上昇したということのみを根拠として、ステロイドや免疫抑制薬の増量・変更をすることは勧められません。

腎炎によって異なります。

- KDIGOのガイドラインでは3~6カ月間の至適な保存的治療(ACE阻害薬またはARBの投与と血圧コントロール)にもかかわらず、尿蛋白 $\geq 1\text{g}/\text{日}$ が持続する患者で、 $\text{GFR} > 50\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ であれば、6カ月間の副腎皮質ステロイドによる治療を行うことが望ましいとされています。

### 3 ステロイドの根拠は？

- ステロイドはヒット1から4に対する治療です。
- 最初の報告は日本の小林ら<sup>8)</sup> からなされ、蛋白尿 $1\sim 2\text{g}/\text{日}$ かつ $\text{Ccr} > 70\text{mL}/\text{分}$ のIgA腎症患者に対して経口PSL  $40\text{mg}/\text{日}$ で1~2年経過をみたところ、蛋白尿減少や腎機能低下の改善を認めました。ただし、現在の主流であるRAS阻害薬の併用は考慮されていません。
- 投与方法としては、表2に示したPozzi<sup>9)</sup> ないしManno<sup>10)</sup> のレジメンが用いられることが多いです。加えて日本では、仙台方式のレジメン<sup>11)</sup> も報告されています。

表2 ステロイド投与のレジメン

方法	Pozzi	Manno	Hotta
内容	静注mPSL $1\text{g}$ 3日間を1, 3, 5カ月目に実施 その間は PSL $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を隔日投与6カ月	初回投与 経口PSL $0.8\sim 1.0\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で 2カ月投与 その後、 $0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ごとに1カ月ずつ減量していく	1クール静注mPSL $500\text{mg}$ 3日間 経口PSL $30\text{mg}$ 4日間 上記を3クール連続で実施 経口PSL $30\text{mg}/\text{隔日}$ で2カ月投与し、 $5\text{mg}/2\text{カ月}$ ずつ減量して投与 最終的には $5\text{mg}/\text{隔日}$ で終了 治療中に寛解したら早期減量・中止可能経過をみて抗血小板薬を併用
総治療期間	6カ月	6カ月	最長1年間

- Pozziの研究はステロイドパルスを用いた初めての無作為化比較対照試験(RCT)でした。対象患者は尿蛋白 $\geq 1\text{g}/\text{日}$ かつ、主にCKDステージG1,2 (eGFR $\geq 60$ )のIgA腎症患者であり、介入としてステロイドパルス療法群とプラセボ群を比較することでステロイドパルス療法の有効性を検討したものでした。
- 結果としては、血清Crの1.5倍化および2倍化の発症率が抑制されました。特に6カ月間治療を続けることが10年後の腎予後に影響をもたらすことが判明した試験です。ただし、1999年発表の研究であり、RAS阻害薬が治療の根幹となっていなかったため、結果の解釈には注意が必要です。
- Mannoの研究は、対象患者を尿蛋白 $\geq 1\text{g}/\text{日}$ かつ、主にCKDステージG1,2のIgA腎症患者とし、介入として高用量ステロイド療法+RAS阻害薬群とRAS阻害薬単独群

## 15

## 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

## ステロイド治療の心構え

- ▶血小板数3万/ $\mu\text{L}$ 未満の場合や出血症状を伴う場合にステロイド治療の適応となります。
- ▶大量DEX療法の登場により、長期のステロイド投与は必須ではなくなりつつあります。
- ▶ステロイド不応例や再発を繰り返す症例には、積極的に摘脾やTPO受容体作動薬の投与を検討します。また、難治例にはリツキシマブの投与も考慮します。

## 1 疾患の概要

- 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は、血小板に対する自己抗体が産生され、血小板の破壊亢進と骨髄での巨核球成熟障害から血小板減少をきたす自己免疫疾患です。
- 背景疾患の有無により、一次性と二次性に分類されます。背景疾患として頻度が高いものとして、感染症や自己免疫疾患、悪性リンパ腫などが知られています。
- 一部に自然軽快する例がある一方、多くは慢性化します。時に出血性合併症が問題となり、脳出血や消化管出血などの重大な出血から致命的な経過をたどることがあります。血小板数3万/ $\mu\text{L}$ 以上の患者では一般人口と比較して生命予後に大きな差がないことが観察研究から明らかになっています<sup>1)</sup>。

## 2 どういうときにステロイドを使うの？

- ITPの治療目標は出血性合併症の予防であり、血小板数の正常化ではありません。
- 上記の観察研究の結果から、血小板数が3万/ $\mu\text{L}$ 未満の場合や出血症状を伴う場合がステロイド治療の適応とされています。これらの条件を満たさない場合には無治療経過観察が推奨されます。
- 本邦のガイドラインでは、血小板数が2~3万/ $\mu\text{L}$ で出血リスクが低い場合には慎重な経過観察も選択肢とされています<sup>2)</sup>。

# 妊婦・授乳婦への投与法は？

## ステロイド治療の要点

- ▶妊娠中のステロイド投与は胎児発育不全や母体合併症のリスクとなります。
- ▶慢性疾患では、妊娠前からなるべく少ない量での寛解維持をめざします。
- ▶妊娠中の再燃は妊娠転帰の悪化につながるため、必要な維持量はきちんと継続します。

## 1 妊娠中の薬剤使用に関する基本的な考え方

- 薬の使用の有無にかかわらず、流産の自然発生率は約15%、先天奇形の自然発生率は約3%です。先天奇形の原因の多くは染色体異常であり、薬が原因となるのは1~2%にすぎません。
- “催奇形性のある薬”とは、妊娠4~12週に薬剤を投与された母から生まれた児の先天奇形発生率が、自然発生率の3%を有意に上回るものと定義されます。
- 薬剤の影響は妊娠の時期(図1)にわけて考えます。

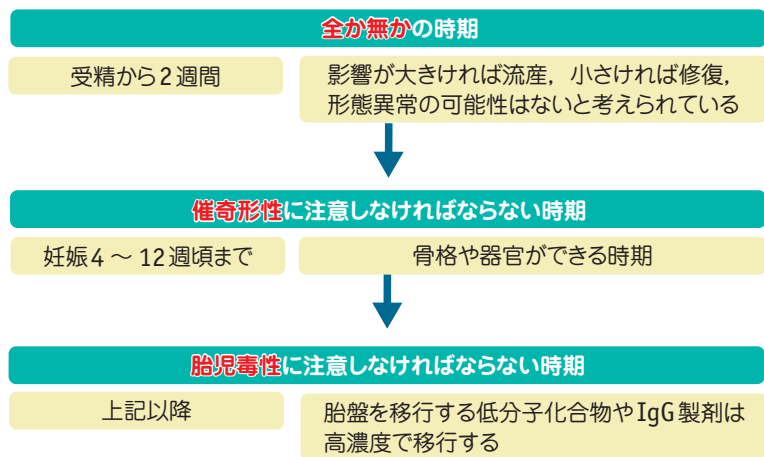


図1 妊娠時期と児への影響

- 受精(妊娠2週0日)からの2週間は、「All or None (全か無か)」の時期と呼ばれます。この時期に受精卵，胚に何らかの影響があれば，多数の細胞に障害が起きると胚死亡，少数の細胞にのみ障害が起きると完全に修復されます。つまり，妊娠が継続していれば形態異常が残ることはないと考えられます。