

水野拓也

山口大学共同獣医学部
臨床病理学分野分子診断治療学研究室

免疫抑制療法の基本指針

免疫抑制剤は、免疫介在性疾患において過剰に働く免疫を抑制するために使用される薬剤である。今日では様々な薬剤が利用可能になり、その選択に迷われることも多いと思う。実際のところ、どうやって個々の薬剤を選択していくかということに関して、決まった法則があるわけでもないのが現状である。ただ一方で、そのように決まったプロトコールもなく我々が普段から免疫抑制剤を使用しているために、きちんとしたエビデンスレベルをもった薬剤の効果を評価できる結果が得られていないという風にとらえることもできる。

免疫抑制剤を使用する際の治療フローチャート

図1は、筆者が普段免疫介在性疾患に対して免疫抑制剤を使用する際に頭の中に描いている治療フローチャートである。免疫抑制療法をはじめる前に必ず確認すべきことは、免疫介在性疾患であることを確実に診断できているかである。いったん免疫抑制療法を開始すると、そのあと長期にわたり継続する必要があるため、途中で「あっ、ちがった」というわけにはいかない。そのため、まずは確実な診断が必要になる。

第一選択薬

確実に診断できた場合、最初に選択する薬剤は、やはり免疫抑制量のプレドニゾロンである。プレドニゾロンは、多くの副作用をもつのは否めないが、非常に幅広い免疫抑制作用もさることながら、抗炎症作用もち合わせているため、免疫介在性疾患の原因となっている免疫を抑制するだけではなく、疾患に伴う炎症も同時に抑えるため、効果が早く認められる薬剤であると思われる。

それでは、初期の寛解導入において併用薬は必要であろうか。たとえば、比較的新しい報告で免疫介在性

血小板減少症の犬の治療に、プレドニゾロン単独とプレドニゾロンと免疫グロブリン製剤の併用を比較した場合に、後者のほうが退院までの日数が短く血小板数回復までの日数が短かったとの報告がある^[1]。こうした情報は、プレドニゾロンに加えて併用薬を用いることをすすめる1つの理由になるのかもしれないが、ほとんどの疾患についてこうした情報はない。そのため、今のところ初期の寛解導入に併用薬を用いるかどうかについては結論がなく、「併用薬を用いることで、プレドニゾロンの漸減がしやすくなる」、もしくは「再発を防ぐためには加えたほうがいいのであろう」ということが想像できるのみである。

筆者は、多くの場合はアザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルのどれかを併用するようにしている。そしてこれら初期の免疫抑制療法によって寛解できた場合は、プレドニゾロンの漸減、さらには併用薬の減量を徐々に行っていく。

難治性の場合

初期治療で寛解できないような難治性の免疫介在性疾患の場合は、次の手段を考える必要がある。寛解しなかった場合に考えるべきことは、その動物の免疫介在性疾患の治療が急を要するものかどうかである。急を要する疾患の代表例は、免疫介在性溶血性貧血のところに血管内溶血を伴う場合や、免疫介在性血小板減少症のように急な出血をおこすリスクをもっている場合、免疫介在性皮膚疾患の中でも中毒性表皮壊死症やスティーブン・ジョンソン症候群などのような重度な疾患などである。このような場合はなるべく早く免疫抑制の効果を得たいことから、選択する薬剤も作用発現時間が比較的早いものになる。例としては、シクロフォスファミド、免疫グロブリン療法、ステロイドパルス療法などである。

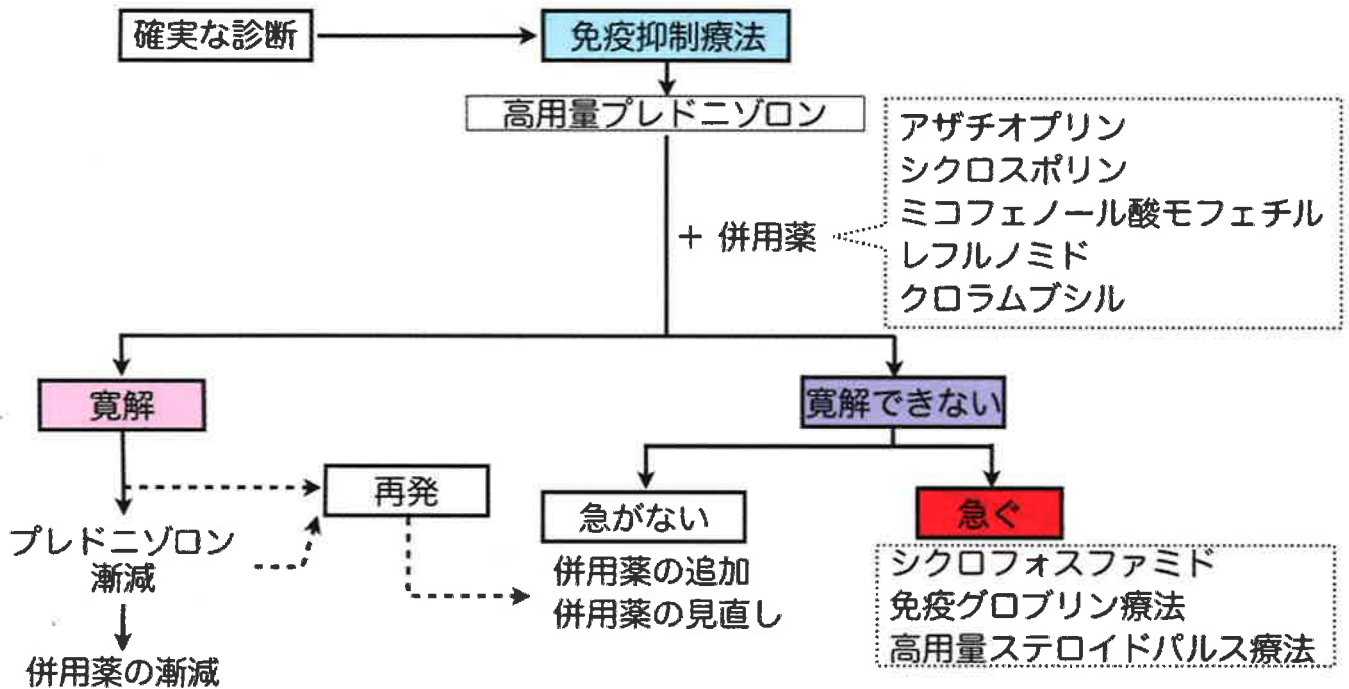


図1 免疫抑制療法の流れ 点線内の薬剤の選択は、必ずしもこの順序とはかぎらない
 ※これは筆者のまったくの私見であるため、他のご意見がある場合はぜひご連絡をいただき、もっとよいものに改善していければ幸いです (mizutaku@yamaguchi-u.ac.jp) (2015年3月時点)

一方で、すぐに命にかかわらないような、急を要さず対症療法で何とか我慢できるような病態であれば、併用薬を変更したり、さらに併用薬を追加することで対処すればよい。

この後の項では、数多くある免疫抑制剤の中で、小動物領域でよく用いられるようになった比較的新しい免疫抑制剤であるシクロスポリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチルの3剤について解説する。

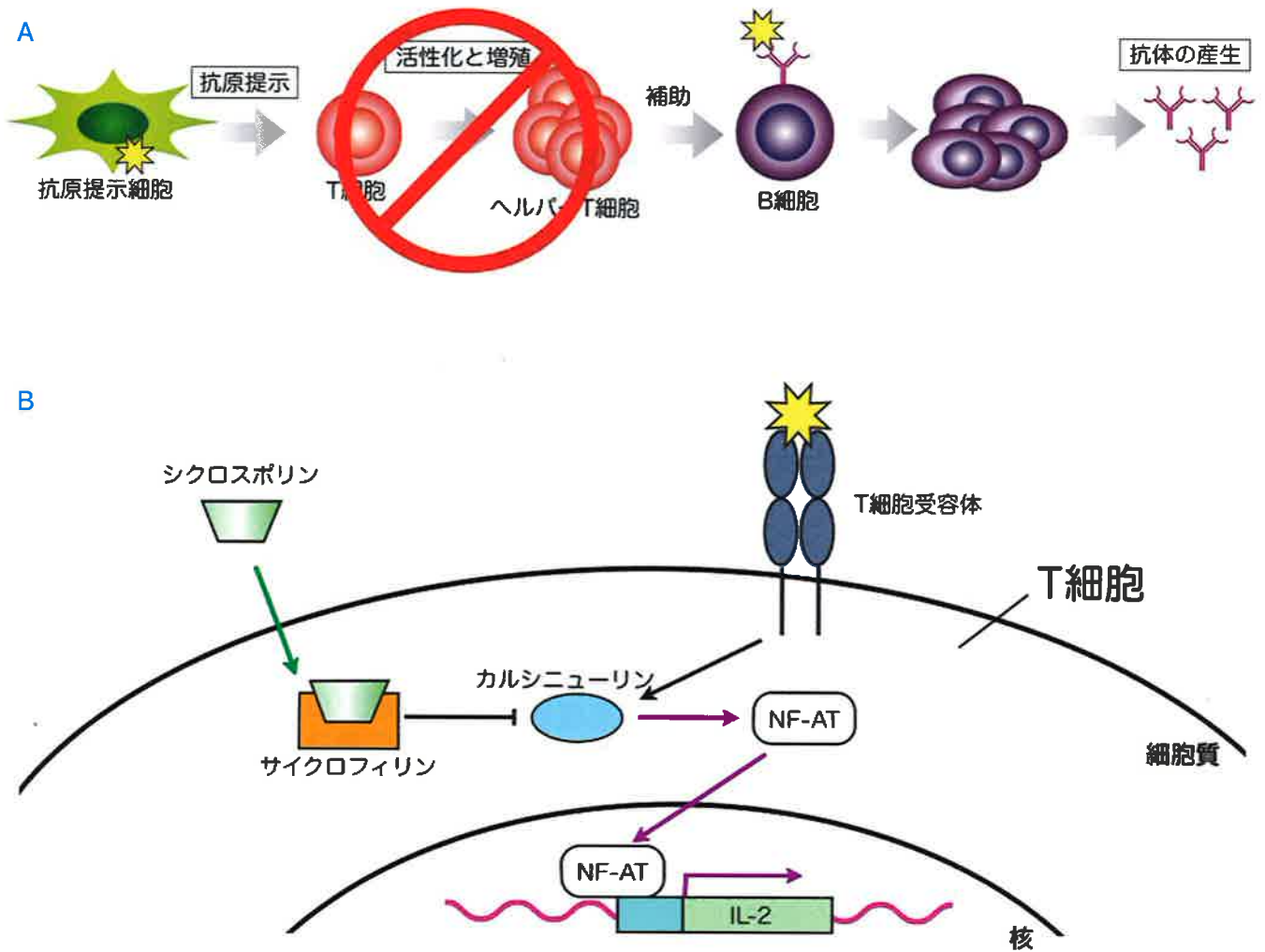


図2 シクロスポリンの薬理作用
 A: シクロスポリンは、T細胞の活性化と増殖を抑制する B: シクロスポリンはサイクロフィリンと結合し、カルシニューリンを阻害することで、IL-2の産生を阻害するカルシニューリン阻害剤である
 NF-AT: nuclear factor of activated T cells (活性化T細胞核因子)、IL-2: インターロイキン-2

■ シクロスポリンの薬理作用

すべての獲得免疫応答は、抗原提示細胞から抗原がT細胞に抗原提示されることから始まり、それに反応してT細胞が活性化し増殖する(図2A)。その際、T細胞上の受容体であるT細胞受容体に抗原が結合するとT細胞内ではシグナル伝達が生じ、IL-2などの増殖性サイトカインの転写活性が増加する(図2B)。これによってT細胞は活性化し、さらに増殖する。カルシニューリンはこのシグナル伝達の途中に存在する分子である。シクロスポリンは細胞内へとり込まれた後、サイクロフィリン複合体を形成し、カルシニューリンを不活性化させることで、IL-2などのサイトカイン産生を抑制する「カルシニューリン阻害薬」である。

また、シクロスポリンは、その血中における分布と比較して皮膚への移行が非常によいことが報告されている。すなわちシクロスポリンのもう1つの重要な作

用は皮膚における作用である。皮膚の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞の数や活性を低下させる、肥満細胞の生存、ケミカルメディエーターやサイトカイン産生を低下させる、好酸球の遊走や生存を低下させる、またケラチノサイトからのサイトカイン産生を低下させるなどの作用が知られている。こういった作用は、元々のシクロスポリンのT細胞への免疫抑制とは関係のない作用である。

■ シクロスポリン製剤

シクロスポリン製剤が販売される前は、免疫抑制剤として選択できる薬剤は、アザチオプリン、クロラムブシル、メソトレキセートなどであったが、効果の程度やときには重篤になり得る副作用の問題があった。しかし、シクロスポリンは、副作用は非常に少なく使用しやすい薬剤であると思われる。シクロスポリンの

表1 犬アトピー性皮膚炎の犬に5mg/kg SIDで投与した場合のシクロスポリンの副作用

消化器症状		食欲不振	3%
嘔吐	31%	元気低下	2%
下痢	20%	歯肉過形成	2%
慢性外耳炎	7%	リンパ節腫脹	2%
膀胱感染	4%		



図3 動物用シクロスポリン製剤
シクロキャップ®

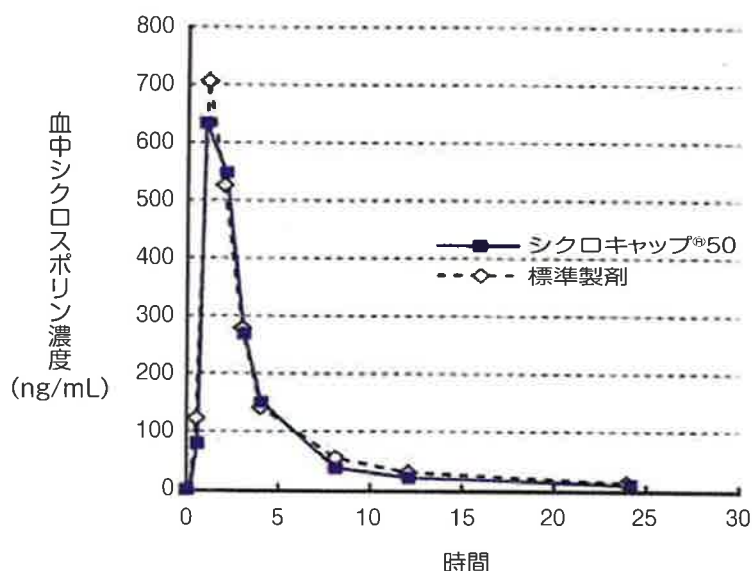


図4 血中シクロスポリン濃度の比較

副作用は、これまでに犬アトピー性皮膚炎に5mg/kg SIDで用いた数多くの症例について報告されている。一般的には、Stefanらの報告^[2]にあるように消化器症状がある程度の割合で認められるが、これは投与初期にのみ認められることが多く、投与を中止するほどにはならないことが多い(表1)。その他、様々な副作用が報告されてはいるが、いずれも頻度は多くはない。しかし、ここに挙げられている副作用はあくまでも犬アトピー性皮膚炎で用いられている5mg/kg SIDという用量であり、免疫抑制に必要とされる10~20mg/kg BIDで用いたときに認められる副作用が同程度のものか、また他にも重篤な副作用が認められないかについては大規模な検討はなされていないため、今後検討されていくべきである。

シクロスポリンの後発品である シクロキャップ®の紹介

以上のようにシクロスポリン製剤は副作用も少なく一定の免疫抑制も得られることから使用しやすい薬剤であるが、その欠点の1つは価格にあるといえる。し

かし、その欠点を補うようにここ数年のうちに、数種類の後発医薬品が発売された。シクロスポリンの後発品を使用する際の1つの問題点は、吸収率の改善を目的に先発品の会社が開発したマイクロエマルジョンタイプのカプセルを後発品がきちんと模倣できているかである。しかし、日本国内で販売されている後発医薬品であるシクロスポリンを用いた動物における血中濃度などの検討などについての報告はない。

一方、獣医医療開発(株)が開発元となり、2012年にシクロキャップ®という動物用医薬品が開発された(図3)。シクロキャップ®の特徴は、後発品であるため先発品と比較して、定価が約2割安いことである。また、先発品と比較してカプセルのサイズが少し小さくなっているため、投与する際の与えにくさも若干改善されている。さらに、シクロキャップ®については、図3Cに示すような先発品とシクロキャップ®の犬への投与後の血中薬物濃度について比較したデータが公表されており、少なくとも吸収についてとくに劣っていることはないことが確認できる。しかし、実際の臨床的な効果については今後の報告などが期待される。

表2 Small Animal Internal Medicineにおける免疫抑制療法の推奨の変遷 (□が変化した部分)

	第4版 (2009年)		第5版 (2014年)	
	犬	猫	犬	猫
第1選択	プレドニゾロン	プレドニゾロン	プレドニゾロン	プレドニゾロン
第2選択	アザチオプリン	クロラムブシル	アザチオプリン	クロラムブシル
第3選択	シクロフォスファミド シクロスポリン	シクロフォスファミド シクロスポリン	シクロスポリン レフルノミド ミコフェノール酸モフェチル	シクロフォスファミド シクロスポリン

シクロスポリンの臨床的使用報告

シクロスポリンは、開発された当初のサンディミュンという製剤からヒト用のネオーラル[®]、そして犬用のアトピカ[®]、そして最近になって猫用アトピカ[®]という風に承認がとられてきたわけであるが、これまでの歴史の中で数多くの小動物の疾患に使用されてきた。しかし、その多くは、症例報告やエビデンスレベルの低い回顧的研究が多い。ここではある程度のエビデンスとよべるデータが示されているシクロスポリンの適応となる疾患について述べる。

いうまでもなくシクロスポリンが最も用いられている小動物の疾患は、犬アトピー性皮膚炎である。犬アトピー性皮膚炎については、数多くの報告が存在しており、その報告をさらにメタアナリシス (メタ解析) した論文も存在している^[3]。犬アトピー性皮膚炎に対しては、シクロスポリンは、5mg/kg SIDで投与するのが一般的であり、その場合約65~76%において改善が認められることがわかっている。その他、犬の皮脂腺炎については、アトピカ[®]の単独使用5mg/kgで効果があることが証明されている^[4, 5]。肛門周囲癬についても複数の論文でアトピカ[®]の単独使用での効果が報告されている^[6, 7]。また、犬の炎症性腸疾患においてもアトピカ[®]の単独使用で14頭中12頭に改善が認められたとの報告があるが^[8]、犬の炎症性腸疾患についてはそれ以外には報告がないので症例数を増やした追加報告を待ちたいところである。

それでは他の免疫介在性疾患についてはどうであろうか。免疫介在性溶血性貧血、免疫介在性血小板減少症、天疱瘡など多くの免疫介在性疾患にシクロスポリンは投与されてきた。それぞれ効果は認められているようには感じられるものの、残念ながらシクロスポリンを与えたほうがいいのかどうか、その効果がどの程度であるかについてきちんと比較検討された論文は存在しないため、結論を出すのが難しい。

シクロスポリン以外の免疫抑制剤について

シクロスポリンが比較的安全性の高い免疫抑制剤として使用されるようになり、さらに様々な免疫抑制剤が開発、臨床応用されるようになってきた。中でも、ミコフェノール酸モフェチルとレフルノミドは比較的新しい免疫抑制剤であり、徐々に使用頻度が増している。とくに海外の獣医内科学の教科書であるSmall Animal Internal Medicineにおいても、2009年に発刊された第4版と2014年に発刊された第5版の中の免疫抑制療法の項を比較すると、推奨される免疫抑制療法が大きく変化したことに気が付く (表2)。表に示すように、犬への治療で初期治療薬がプレドニゾロンであることは変わりはない。しかし、3番目の治療薬は、第4版では「シクロフォスファミドまたはシクロスポリン」であったのが、第5版では、「シクロスポリン、レフルノミドまたはミコフェノール酸モフェチル」に変わっていることが確認できる。すなわち、犬の免疫抑制療法の選択肢は少し変わる時期にきているといえるのかもしれない。

レフルノミド

レフルノミドは、ヒトの関節リウマチの治療薬として開発された薬剤である。T細胞だけではなくB細胞の増殖抑制をおこすと考えられている。犬においては、元気消失や消化管障害、軽度の骨髄抑制などの副作用が知られている。ヒトにおいて発売当初に大きな問題となったのは、間質性肺炎による死亡例が認められたことである^[9]。犬におけるその頻度は知られていないが、肺疾患があるような場合には注意する必要があるのかもしれない。これまで小動物においては、ステロイド抵抗性または副作用のためにステロイドを使用できない犬16例 (IMHA: 5例、IMTP: 3例、非化膿性髄膜脳炎: 5例、組織球症: 3例) において効果があつ

表3 小動物の各種疾患に対する
ミコフェノール酸モフェチルの使用報告

臓器移植 (多数の報告)
再生不良性貧血 (犬1例) ^[15]
免疫介在性溶血性貧血 (犬30例) ^[16]
免疫介在性溶血性貧血 (犬5例) ^[17]
巨大食道症 (犬15例) ^[18]
天疱瘡 (犬1例) ^[19]
免疫介在性溶血性貧血 (猫2例) ^[20]

たこと^[10]、免疫介在性多発性関節炎の犬14例中8例において効果があったこと^[11]、その他、反応性組織球症^[12]、エバンス症候群^[13]、猫の関節リウマチ^[14]における使用報告がある。

ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは、比較的副作用の少ない免疫抑制剤である。リンパ球に特異的な細胞傷害

作用をもつが、T細胞だけではなくB細胞にも作用することが特徴である。また、その他抗原提示細胞の成熟の抑制や炎症反応の抑制等の作用も併せもつ。副作用として通常おこり得るのは、消化器症状(嘔吐、下痢、食欲不振)くらいであり、とくに大きな問題とはならない。犬においても、臓器移植における拒絶反応の抑制に用いた例だけではなく、表3に示すような数多くの使用報告が存在する。投与量は、10~20mg/kg BID~TIDで用いる。

■ おわりに

このように数多くの免疫抑制剤を利用できるようになったが、疾患ごとの適切な使用薬剤の選択や使用方法についての情報はまだまだ足りない。今後、これらの情報がさらに蓄積され、それぞれの免疫介在性疾患に対して最もよい治療法を実施できるようなことを切に願う。

参考文献

- [1] Bianco, D., Armstrong, P. J. & Washabau, R. J. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 23, 1071-1078 (2009).
- [2] Steffan, J., Parks, C., Seewald, W. North American Veterinary Dermatology Cyclosporine Study Group. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 1855-1863 (2005).
- [3] Olivry, T. & Bizikova, P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 21, 32-41 (2010).
- [4] Linek, M., Boss, C., Haemmerling, R., Hewicker-Trautwein, M. & Mecklenburg, L. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 59-64 (2005).
- [5] Lortz, J. et al. A multicentre placebo-controlled clinical trial on the efficacy of oral ciclosporin A in the treatment of canine idiopathic sebaceous adenitis in comparison with conventional topical treatment. *Vet Dermatol* 21, 593-601 (2010).
- [6] O' Neill, T., Edwards, G. A. & Holloway, S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *J Small Anim Pract* 45, 238-243 (2004).
- [7] Hardie, R. J. et al. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 46, 3-9 (2005).
- [8] Allenspach, K. et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 20, 239-244 (2006).
- [9] Kamata, Y. et al. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction. *Intern. Med.* 43, 1201-1204 (2004).
- [10] Gregory, C. R. et al. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplantation Proceedings* 30, 4143-4148 (1998).
- [11] Colopy, S. A., Baker, T. A. & Muir, P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236, 312-318 (2010).
- [12] Affolter, V. K. & Moore, P. F. Canine Cutaneous and Systemic Histiocytosis: Reactive Histiocytosis of Dermal Dendritic Cells NANA. *The American journal of dermatopathology* 22, 40-48 (2000).
- [13] Bianco, D. & Hardy, R. M. Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 45, 147-150 (2009).
- [14] Hanna, F. Y. Disease modifying treatment for feline rheumatoid arthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol* 18, 94-99 (2005).
- [15] Yuki, M. et al. Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. *Aust Vet J* 85, 495-497 (2007).
- [16] Wang, A., Smith, J. R. & Creevy, K. E. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J Small Anim Pract* 54, 399-404 (2013).
- [17] West, L. D. & Hart, J. R. Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care n/a-n/a* (2013). doi: 10.1111/vec.12121
- [18] Dewey, C. W. et al. Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236, 664-668 (2010).
- [19] Ginell, P. J. et al. Steroid-sparing effect of mycophenolate mofetil in the treatment of a subepidermal blistering autoimmune disease in a dog. *J S Afr Vet Assoc* 81, 253-257 (2010).
- [20] Bacek, L. M. & Macintire, D. K. Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21, 45-49 (2011).