

原 著

ミコフェノール酸モフェチルの全身性エリテマトーデスにおける有用性の検討

鈴木 大介, 小川 法良, 澤田 仁
木本 理, 下山久美子, 林 秀晴**The efficacy of mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus**Daisuke SUZUKI, Noriyoshi OGAWA, Jin SAWADA,
Osamu KIMOTO, Kumiko SHIMOYAMA and Hideharu HAYASHI*Hamamatsu University School of Medicine, Internal Medicine III*

(Received March 19, 2009)

summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is usually treated with corticosteroids and immunosuppressive agents. However, some patients are refractory to these agents, others show adverse effects. Usefulness of mycophenolate mofetil (MMF) in SLE has been reported in several studies. In this study, we evaluated the clinical efficacy and adverse effects of MMF in SLE. Sixteen cases which were difficult to reduce the dose of corticosteroid, resistant to immunosuppressive agents or could not use them for adverse effects were treated with MMF. Thirteen cases were females and three were males. Mean age was 44.4 ± 9.2 year-old. Mean duration of SLE was 12.5 ± 6.9 years. Mean observational duration was 12.0 ± 5.5 months. Mean maintenance dose of MMF was 1.95 ± 0.61 g/day. Good clinical response was obtained in 69% of total cases. In laboratory data, serum IgG ($p < 0.05$) decreased and the levels of serum albumin ($p < 0.01$) and complement ($p < 0.05$) increased significantly. Adverse effects, mainly infections, were observed, but severe infection was not experienced. This study suggests that MMF is effective and relatively safe for SLE.

Key words—mycophenolate mofetil; systemic lupus erythematosus; efficacy

抄 録

全身性エリテマトーデス (SLE) に対してステロイド, 免疫抑制剤が使用され, 一定の効果が得られている。しかし, 効果不十分例や副作用のためこれらの治療が十分行えない症例が存在する。近年, ミコフェノール酸モフェチル (MMF) が SLE に有効であると報告され, 新たな治療の選択肢として注目が集まっている。本研究では, ステロイド減量困難あるいは免疫抑制剤抵抗性を示した症例, または, 副作用のためステロイドの継続投与が困難であった全身性エリテマトーデス 16 症例を対象とし, ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の投与を行い臨床的効果, 有害事象を評価した。16 症例のうち, 女性は 13 例 (81%), 男性は 3 例 (19%) であり, 平均年齢は 44.4 ± 9.2 歳, 平均罹病期間は 12.5 ± 6.9 年であった。MMF と PSL の初期投与量はそれぞれ 1.44 ± 0.51 g, 12.1 ± 4.73 mg であり維持量はそれぞれ 1.95 ± 0.61 g, 9.8 ± 3.35 mg であった。MMF の平均投与期間は 12.0 ± 5.5 ヶ月であった。臨床的改善は 69% に認められ, 臨床検査値では投与 6 ヶ月から有意な IgG の低下, アルブミン, 補体価の上昇が認められた。有害事象は感染症が多かったが重篤なものはなかった。MMF は全身性エリテマトーデスに有効で, 比較的に安全に使用できる可能性が示唆された。

はじめに

全身性エリテマトーデスの治療は副腎皮質ステロイドを基本とし, 各種の免疫抑制剤が有効性の改善と, ステロイドの減量を目的に使用される。ループス腎炎に関しては, ステロイド単独より, シクロフォスファミド (CPA) を併用の方が寛解率およ

び腎生存率に優れることが示され^{1~5)}, 標準的な治療法となっている。しかし, シクロフォスファミドは, 不妊, 感染症, 出血性膀胱炎, 発癌のリスクとなり, より安全な治療法の確立が求められている。近年, ミコフェノール酸モフェチル (MMF) がループス腎炎に用いられ, 有効かつ比較的安全であると報告されている^{6~10)}。我々は, MMF を治療抵抗性, 難治性の SLE に使用し, その効果, 安全性を評価した。

対象と方法

1. 対象患者

1982年のアメリカリウマチ学会 SLE 改訂分類基準¹⁾を満たす患者で、ステロイドが減量困難あるいは少なくとも1剤以上の免疫抑制剤に対して抵抗性を示した症例、または、副作用のためステロイドの継続投与が困難であった16症例を対象とした(表1)。16症例中、女性13例(81%)、男性3例(19%)であり、平均年齢は44.4±9.2歳、平均罹病期間は12.5±6.9年であった。SLEの臓器障害は、ループス腎炎11例、中枢神経ループス4例(うち、一例はループス腎炎の合併)、間質性肺炎2例、溶血性貧血1例であった。なお、本研究は、浜松医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われた。

2. 投与方法と経過観察

MMFを6ヵ月以上投与し、効果ならびに有害事象を評価した。平均投与期間は12.0±5.5ヶ月(表2)であった。MMFの初期投与量は、疾患活動性

を考慮して決定し、1日2回分服とした。病勢ならびに忍容性を考慮し、投与量は1日3gを上限に漸増した。MMFの減量・中止基準は、MMFによる副作用にて、減量・中止が必要と判断された場合、明らかなSLEの活動性増悪により、無効と判断された場合、6ヶ月以上抗DNA抗体正常化と血清補体価正常化が達成され、かつ、臨床症状と臓器障害が確認できない場合、ならびに、患者の減量・中止希望があった場合とした。ステロイドは可能な限り減量を行った。

臨床症状、腎以外の臓器障害、抗DNA抗体、血清補体価、尿蛋白、ステロイド量変化の6項目を改善、不変、増悪で評価し、それぞれに1, 0, -1のスコアを与え、6項目の合計が2以上を改善、1から-1を不変、-2以下を増悪と定義した。なお、臨床検査値については投与前値に比して50%以上の改善または増悪、もしくは、基準値と比べて投与後に正常化または異常化した場合を改善と増悪とした。ステロイドはプレドニゾロン1mg以上の増量、減量をそれぞれ改善、増悪とした。また、

表1 対象症例と治療歴

No.	性	年齢	罹病期間(年)	診断	直前の免疫抑制剤と変更理由	その他
1	F	43	15	ループス腎炎, 間質性肺炎	MZB 無効	AZA, CY: 無効 CyA: 高血圧
2	M	28	7	ループス腎炎, APS	AZA 無効	CY: 発熱
3	F	37	3	ループス腎炎, Sjs	MZB 無効	
4	F	55	18	ループス腎炎, Sjs	CyA 無効	
5	M	58	3	ループス腎炎	AZA 無効	IVCY, AZA: 無効 CY: 下痢
6	F	49	15	ループス腎炎	AZA 無効	MZB: 無効
7	F	43	24	ループス腎炎	MZB 無効 肝機能障害	
8	M	48	6	ループス腎炎	AZA 無効	
9	F	45	14	ループス腎炎	MZB 無効	IVCY: 無効
10	F	34	10	ループス腎炎, 膵炎	MZB 無効	
11	F	50	24	ループス腎炎, 中枢神経ループス	MZB 無効	
12	F	44	15	中枢神経ループス	AZA 無効	
13	F	34	16	中枢神経ループス	AZA 白血球減少	CY: 発熱
14	F	33	3	中枢神経ループス, 肺高血圧	MZB 無効	
15	F	52	18	SLE, 間質性肺炎, Sjs	CyA 腎機能障害	CY: 発熱 AZA: 肺炎 MZB: 無効
16	F	58	10	SLE, 自己免疫性溶血性貧血	AZA 無効	
平均		44.4±9.2	12.5±6.9			

APS: antiphospholipid antibody syndrome, Sjs: Sjogren's syndrome, SLE: systemic lupus erythematosus, MZB: mizoribine, AZA: azathioprine, CyA: cyclosporin A, CY: cyclophosphamide, IVCY: intravenous cyclophosphamide

表2 MMF ならびに PSL 投与量の推移

No.	MMF 初期量(g/日)	MMF 維持量(g/日)	PSL 初期量(mg/日)	PSL 維持量(mg/日)	投与期間(月)
1	0.5	3	15	11	24
2	2.5	2.5	5	5	21
3	1	2	10	10	17
4	1	2.5	20	7.5	17
5	1	2.5	7.5	18	16
6	1.5	1.5	10	10	12
7	1.5	2	15	7.5	10
8	2	2	12.5	11	7
9	2	2.5	20	12.5	7
10	1.5	2.25	8	8	6
11	1	1	10	10	9
12	1.5	1	12.5	8	12
13	1	1.5	15	10	10
14	1.5	2	20	5	10
15	1.5	2	10	9	8
16	2	1	7.5	15	6
平均	1.44±0.51	1.95±0.61	12.1±4.73	9.8±3.35	12.0±5.5

SLEDAI¹¹⁾ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) を投与前後で比較した。

統計

すべての結果は平均±標準偏差で表し、統計学的解析は対応のある t 検定を用いた。

結 果

1. MMF と PSL (prednisolone) の投与量の推移

MMF と PSL の初期投与量はそれぞれ 1.44 ± 0.51 g, 12.1 ± 4.73 mg であり維持量はそれぞれ 1.95 ± 0.61 g, 9.8 ± 3.35 mg であった (表 2)。PSL の平均投与量は減少したが、有意差を認めなかった ($p = 0.19$)。1 mg/日以上ステロイド減量例は 9 例 (56%)、不変症例は 5 例 (31%)、1 mg/日以上のステロイド増加症例 2 例 (13%) であった。

2. 有効性

臨床的効果に関しては、今回、我々が用いた判定基準では、改善 11 例 (69%)、不変 4 例 (25%)、増悪 1 例 (6%) であった。主な効果は血清補体価の上昇、抗 DNA 抗体の低下であった (表 3)。SLEDAI に関しては投与前 6.3 ± 3.0 であったが投与後 3.3 ± 2.9 と有意な ($p < 0.01$) 低下を認めた。

臨床検査値 (表 4) は投与前に比して投与 6 ヶ月

後より有意な血清アルブミン、血清補体価上昇、血清 IgG の低下が認められた。抗 DNA 抗体についても投与 6 ヶ月後以降、低下の傾向があった。

3. 有害事象

有害事象は延べ 20 事象認められ、16 症例中 13 例 (81%) に認めた (表 5)。認められた有害事象は、すべて感染症であり、上気道炎 13 事象、腸炎 4 例、膿皮症 1 例、インフルエンザ 1 例、口腔カンジダ症 1 例であった。MMF の中止に至る重篤な感染症は認められなかった。

考 察

SLE に対する免疫抑制剤として、シクロフォスファミドの有効性が確立している^{1~5)}。しかし、発癌性、不妊、出血性膀胱炎などの重大な有害事象も多く、課題もある。シクロスポリン A^{11~15)}、ミゾリビン¹⁶⁾、アザチオプリン^{17,18)}も有効性を示す報告があり、シクロフォスファミドの使用できない症例やシクロフォスファミド後の寛解維持に用いられる。

近年、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の SLE に対する有効性を示す報告が海外を中心に相次いでいる^{6~10)}。MMF は経口投与すると消化管において吸収され循環血液中に到達する過程で活性体

表3 臨床効果

No.	スコア	効果	SLEDAI(前)	SLEDAI(後)	備 考
1	2	改善	4	2	抗 DNA 抗体・補体正常化, 間質性肺炎軽快, 尿潜血改善
2	2	改善	4	4	抗 DNA 抗体低下, 補体正常化, 血清アルブミン上昇
3	3	改善	8	2	抗 DNA 抗体正常化, 補体上昇, 尿蛋白減少
4	2	改善	8	4	尿蛋白減少
5	-2	増悪	9	12	抗 DNA 抗体上昇, 尿蛋白増加
6	0	不変	2	2	
7	2	改善	8	4	抗 DNA 抗体低下, 関節痛・発熱改善
8	2	改善	12	8	補体価上昇
9	2	改善	9	4	抗 DNA 抗体・補体正常化
10	0	不変	6	2	
11	2	改善	8	2	補体上昇
12	0	不変	2	2	
13	2	改善	2	0	抗 DNA 抗体正常化
14	2	改善	8	6	抗 DNA 抗体低下, 補体正常化
15	2	改善	4	2	抗 DNA 抗体低下
16	0	不変	6	4	抗 DNA 抗体低下, 補体正常化

表4 臨床検査値の推移

検 査 値	投与前	6ヶ月後	12ヶ月後
尿蛋白 (g/日)	0.56±0.63	0.40±0.6	0.41±0.46
血清クレアチニン (mg/dl)	0.62±0.13	0.62±0.14	0.61±0.12
血清アルブミン (g/dl)	3.74±0.41	3.93±0.40**	4.03±0.35**
血清 IgG (mg/dl)	1426±413	1209±280*	1218±250*
リンパ球数 (/ μ l)	906±433	846±406	908±442
抗 DNA 抗体 (U/ml)	49±73	18±22	18±24
CH50 (U/ml)	31.4±14.9	43.4±12.5**	40.0±11.0*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (vs 投与前値)

のミコフェノール酸 (MPA) となる。MPA は肝臓でグルクロン酸抱合を受け、非活性体となり一部が腸管循環をする。MPA は de novo プリン合成におけるイノシンモノリン酸脱水素酵素を阻害し、リンパ球の増殖を抑制する。活性化 T 細胞のアポトーシス誘導, B 細胞の抗体産生抑制, 酸素ラジカルや接着因子の発現抑制も認められている^{19~21)}。

本研究では、既存の免疫抑制剤が使用しがたい、または、無効である症例、もしくは、ステロイド療法に抵抗性を示す SLE 症例に MMF を投与し、その効果と有害事象の検討を行ったものである。MMF の初期投与量は平均 1.4 g であるが、有害事

象や SLE の活動性を考慮し維持量は平均 1.95 g まで増量されている。減量されたのは 16 例中 2 例であったが、有害事象による減量ではなかった。維持量として約 70% の症例は 2 g 以上が必要であった。逆に、維持量として 3 g を使用した症例は 1 例で、多くは 3 g 未満で効果が認められた。腎移植後の拒絶反応の抑制には、2~3 g が使用されており、SLE に対してもこの用量の範囲で臨床効果が期待できる。初期投与量の増量が理想的だが、保険適応外であること、薬価が高いことを考慮し、現時点では、漸増し維持量を決定する方法が、現実的である。1 mg/日以上ステロイド減量は 56% の症例で達成

表5 有害事象

No.	有害事象
1	上気道炎 (2回)
2	上気道炎
3	上気道炎
4	なし
5	上気道炎
6	膿皮症
7	上気道炎, インフルエンザ
8	上気道炎, 口腔カンジダ症
9	なし
10	上気道炎, 腸炎
11	なし
12	上気道炎, 腸炎
13	上気道炎
14	上気道炎 (2回)
15	腸炎 (2回)
16	発熱

され、増加例は13%と比較的少なかった。ステロイド平均投与量にはMMF投与前後で、統計学的な差を見出すことはできなかったものの、個々の症例ではステロイド減量例が半数を占めること、平均投与量は減少していることから、本研究の症例が難治例であることも考慮すると、MMFにステロイド減量効果がある可能性がある。統計的有意差を見出せなかった理由に、観察期間の短さがあると考えられ、更に観察期間延長して平均投与量の比較を行う必要がある。臨床検査値に関しては、血清アルブミン及び補体上昇、IgGの有意な低下が認められ、抗DNA抗体低下傾向が認められた。これらの変化も難治例でかつステロイド減量例が多いなかで達成されておりMMFの有用性を示すものと考えられる。全般的な効果として改善は約7割に認められ、投与前後のSLEDAIの有意な低下も認められた。増悪例はループス腎炎(WHO-II)の症例で、PSL7.5mgとMMF1gで開始され、12ヶ月の時点でMMF2gとしたが、抗DNA抗体の更なる上昇が認められ、ステロイド増量が行われ増悪と判断した。

有害事象としては、感染症が多かったが、重篤な感染症はなかった。ステロイド使用量が多いことも影響していると考えられるが感染症には十分な注意

が必要であると考えられた。本観察期間中に肝障害、腎障害、骨髄抑制等は認めなかった。悪性腫瘍の発現などより長期的な有害事象については検討の余地があると考えられる。

結 論

本研究は少数例かつコントロール群がない研究であるが、69%の症例で改善を認め、増悪したものは6%にとどまった。有害事象は感染症が最も多いが、重篤なものはなく、投与中止に至ったものはなかった。MMFはSLE治療においてシクロフォスファミドと同等の有効性を持ち、より安全である可能性があり、本邦においても症例の蓄積ならびに有効性、有害事象の検討を今後更に進めていく必要があると考える。

文 献

- 1) Austin, H. A., 3rd, et al.: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, **314**(10): 614-619, 1986.
- 2) Boumpas, D. T., et al.: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, **340** (8822): 741-745, 1992.
- 3) Gourley, M. F., et al.: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, **125**(7): 549-557, 1996.
- 4) Illei, G. G., et al.: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, **135**(4): 248-257, 2001.
- 5) Steinberg, A. D. and S. C. Steinberg: Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum*, **34**(8): 945-950, 1991.
- 6) Buratti, S., et al.: Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, **28** (9): 2103-2108, 2001.
- 7) Ginzler, E. M., et al.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus

- nephritis. *N Engl J Med*, **353**(21): 2219–2228, 2005.
- 8) Chan, T. M., et al.: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, **16**(4): 1076–1084, 2005.
 - 9) Kapitsinou, P. P., et al.: Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*, **43**(3): 377–380, 2004.
 - 10) Dooley, M. A., et al.: Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol*, **10**(4): 833–839, 1999.
 - 11) Bombardier, C., et al.: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*, **35**(6): 630–640, 1992.
 - 12) Tan, E. M., et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **25**(11): 1271–1277, 1982.
 - 13) Caccavo, D., et al.: Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*, **40**(1): 27–35, 1997.
 - 14) Sugiyama, M., et al.: Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **7**(1): 53–56, 1998.
 - 15) Tam, L. S., et al.: Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM*, **91**(8): 573–580, 1998.
 - 16) Yumura, W., et al.: Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*, **64**(1): 28–34, 2005.
 - 17) Contreras, G., et al.: Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, **14**(Suppl 1): 33–38, 2005.
 - 18) Mok, C. C., et al.: Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis*, **43**(2): 269–276, 2004.
 - 19) Allison, A. C. and E. M. Eugui: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, **47**(2–3): 85–118, 2000.
 - 20) Eugui, E. M., A. Mirkovich, and A. C. Allison: Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol*, **33**(2): 175–183, 1991.
 - 21) Eugui, E. M., et al.: Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol*, **33**(2): 161–173, 1991.