

37. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, Voskuyl AE, Vonk-Noordegraaf A, Smit EF, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009;34:371-79.
38. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011;63:783-94.
39. Taraboletti G, Belotti D, Borsotti P, Vergani V, Rusnati M, Presta M, et al. The 140-kilodalton antiangiogenic fragment of thrombospondin-1 binds to basic fibroblast growth factor. *Cell Growth Differ* 1997;8:471-9.
40. Rivera LB, Bradshaw AD, Brekken RA. The regulatory function of SPARC in vascular biology. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:3165-73.

Accepte

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or in the critical revision of important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Kuwana had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design: Shirai, Tamura, Kuwana

Data acquisition: Shirai, Okazaki, Inoue, Tamura, Yasuoka, Takeuchi, and Kuwana.

Analysis and interpretation of data: Shirai and Kuwana.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of SSc patients at time of enrollment

Demographic and clinical features	SSc (n = 171)
Female	156 (91%)
Age at SSc onset (years, mean \pm SD)	51 \pm 14
Age when enrolled in study (years, mean \pm SD)	60 \pm 14
Disease duration from first non-Raynaud's symptom (years, mean \pm SD)	9.5 \pm 7.2
Disease duration from Raynaud's phenomenon (years, mean \pm SD)	14.0 \pm 9.9
Diffuse cutaneous SSc	44 (26%)
Modified Rodnan total skin thickness score (mean \pm SD)	6.1 \pm 7.5
Raynaud's phenomenon	165 (96%)
Previous history of digital ulcer	16 (9%)
Organ involvement:	
Digital ulcer	17 (10%)
Interstitial lung disease	83 (49%)
Interstitial lung disease, extensive stage	29 (17%)
Pulmonary arterial hypertension	21 (12%)
Heart involvement	11 (6%)
Upper gastrointestinal involvement	92 (54%)
Lower gastrointestinal involvement	8 (5%)
Renal involvement	2 (1%)
Autoantibodies	
Anticentromere antibody	69 (40%)
Anti-topoisomerase I antibody	46 (27%)
Anti-U1RNP antibody	29 (17%)

Anti-Th/To antibody	8 (5%)
Anti-RNA polymerase III antibody	7 (4%)
Anti-U3 RNP antibody	2 (1%)
Anti-Ku antibody	1 (0.6%)
C-reactive protein (mg/dL, mean \pm SD)	0.25 \pm 0.53
Treatment	
Corticosteroids (\leq 10 mg/day prednisolone equivalent)	23 (13%)
Immunosuppressants	9 (5%)
Phosphodiesterase 5 inhibitors	12 (7%)
Endothelin receptor antagonists	8 (5%)
Parenteral prostanoids	3 (2%)
Risk factors for atherosclerosis	
Hypertension	15 (9%)
Dyslipidemia	10 (6%)
Diabetes mellitus	3 (2%)
Current or previous smoker	1 (1%)

Values are presented as the number (percentage), unless otherwise indicated.

SD = standard deviation.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Levels of circulating pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2), and the PTX3/FGF2 ratio, in patients with systemic sclerosis (SSc) and in healthy control subjects. SSc patients were classified into diffuse cutaneous SSc (dcSSc) and limited cutaneous SSc (lcSSc). The horizontal line indicates the mean. Mann-Whitney *U* tests were used for comparisons between two groups. NS = not significant.

Figure 2. Levels of circulating pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2) and the PTX3/FGF2 ratio in systemic sclerosis (SSc) patients grouped by the presence or absence of digital ulcers (DU) or pulmonary arterial hypertension (PAH). The horizontal line indicates the mean in each group. Mann-Whitney *U* tests were used for comparisons between two groups. NS = not significant.

Figure 3. The distribution of pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2) levels in 4 groups of systemic sclerosis (SSc) patients stratified by the presence or absence of digital ulcer (DU) and pulmonary arterial hypertension (PAH). Broken lines indicate the mean PTX3 and FGF2 levels in SSc patients (3.88 ng/mL and 9.82 pg/mL, respectively).

Figure 4. Predictors for new digital ulcers (DU) in 148 patients with systemic sclerosis (SSc) who had never developed DU. **A.** A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis evaluating the optimal cut-off values of pentraxin 3 (PTX3), fibroblast growth factor-2

(FGF2), and the PTX3/FGF2 ratio for predicting new occurrences of DU. AUC = area under the curve. NS = not significant. **B.** Kaplan-Meier analysis to evaluate cumulative occurrence rates of new DU in SSc patients stratified by PTX3 levels and the PTX3/FGF2 ratio.

Differences in two groups were assessed by log-rank test.

Figure 5. The relationship between endothelial progenitor cell (EPC) counts and the concentration of circulating pentraxin 3 (PTX3) in patients with systemic sclerosis (SSc). **A.** EPC counts in SSc patients stratified by the presence or absence of digital ulcers (DU) or pulmonary arterial hypertension (PAH). Horizontal line: the mean. Mann-Whitney *U* tests were used for comparisons between two groups. **B.** Correlations between EPC counts and concentrations of PTX3 or fibroblast growth factor-2 (FGF2) in circulation, or the PTX3/FGF2 ratio. NS = not significant. **C.** The effect of PTX3 on *in vitro* EPC differentiation. Mouse bone marrow mononuclear cells were cultured in pro-angiogenic conditions in the presence or absence of PTX3 (5 or 20 nM). Left panel: typical morphological images of colony forming unit-endothelial cells (CFU-EC) and colony forming unit-granulocytes, erythrocytes, monocyte/macrophages, and megakaryocytes (CFU-GEMM). Scale bar: 0.2 mm. Results are shown as the mean \pm SD of 10 independent measurements. *Statistically significant differences in comparison with 5 or 20 nM of PTX3 ($P = 0.01$ and 0.005 , respectively).

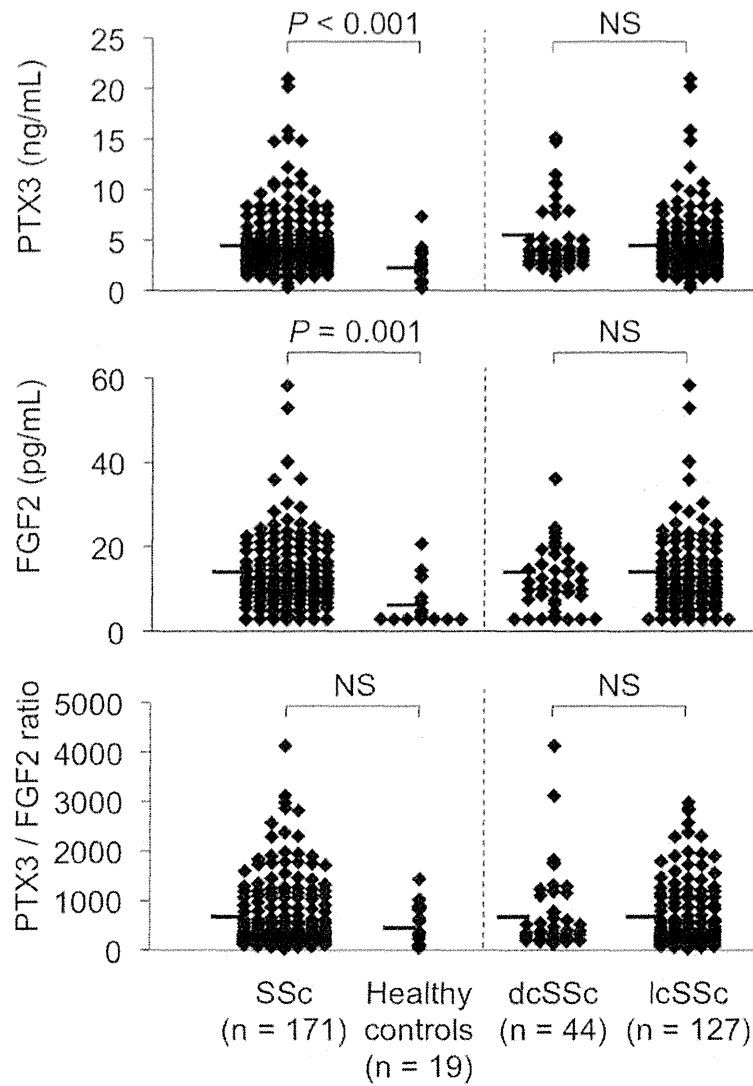


Figure 1. Levels of circulating pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2), and the PTX3/FGF2 ratio, in patients with systemic sclerosis (SSc) and in healthy control subjects. SSc patients were classified into diffuse cutaneous SSc (dcSSc) and limited cutaneous SSc (lcSSc). The horizontal line indicates the mean. Mann-Whitney U tests were used for comparisons between two groups. NS = not significant. 90x127mm (300 x 300 DPI)

A

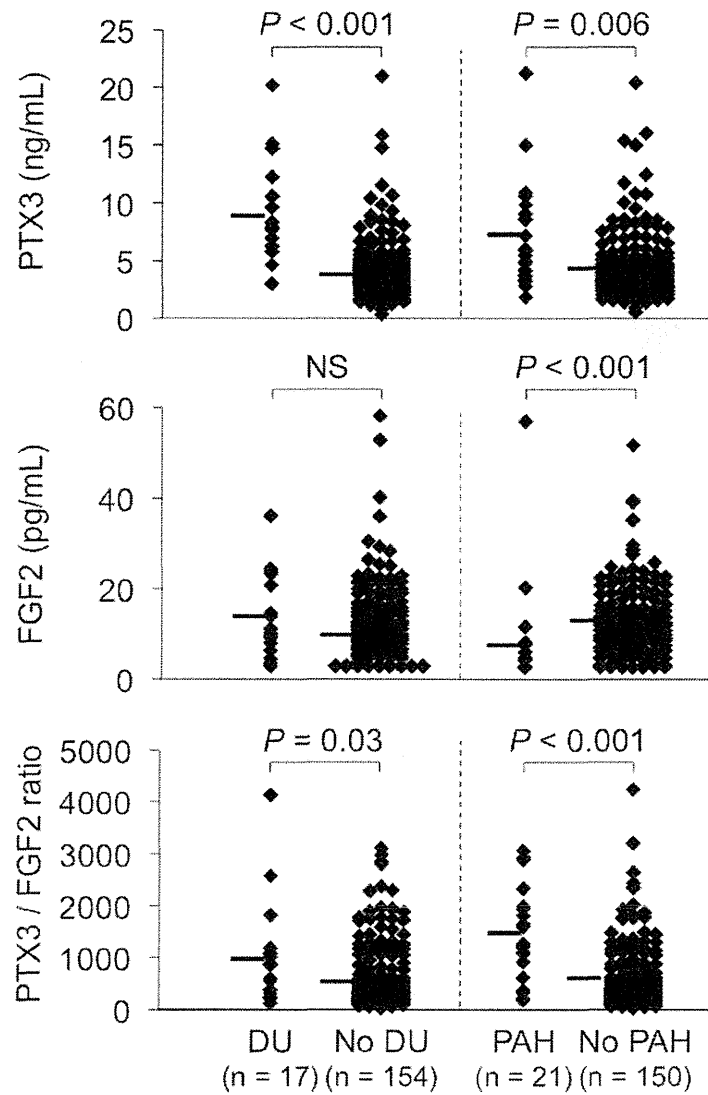


Figure 2. Levels of circulating pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2) and the PTX3/FGF2 ratio in systemic sclerosis (SSc) patients grouped by the presence or absence of digital ulcers (DU) or pulmonary arterial hypertension (PAH). The horizontal line indicates the mean in each group. Mann-Whitney U tests were used for comparisons between two groups. NS = not significant.
90x133mm (300 x 300 DPI)

A

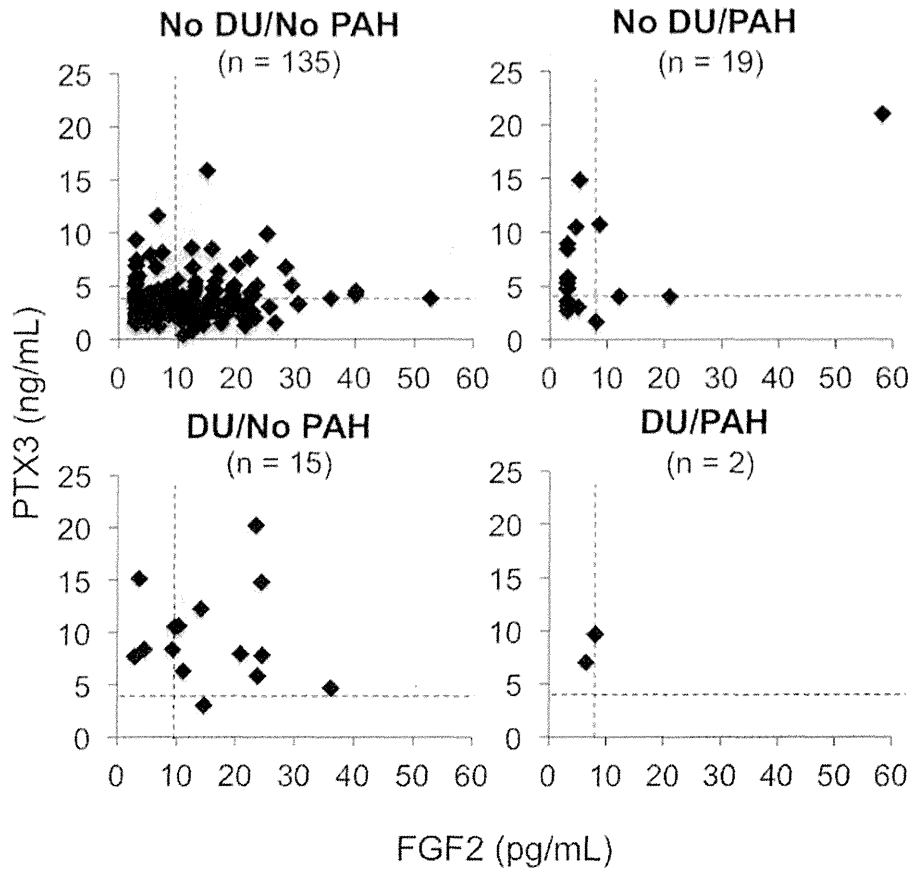


Figure 3. The distribution of pentraxin 3 (PTX3) and fibroblast growth factor-2 (FGF2) levels in 4 groups of systemic sclerosis (SSc) patients stratified by the presence or absence of digital ulcer (DU) and pulmonary arterial hypertension (PAH). Broken lines indicate the mean PTX3 and FGF2 levels in SSc patients (3.88 ng/mL and 9.82 pg/mL, respectively).
81x80mm (300 x 300 DPI)

ACC

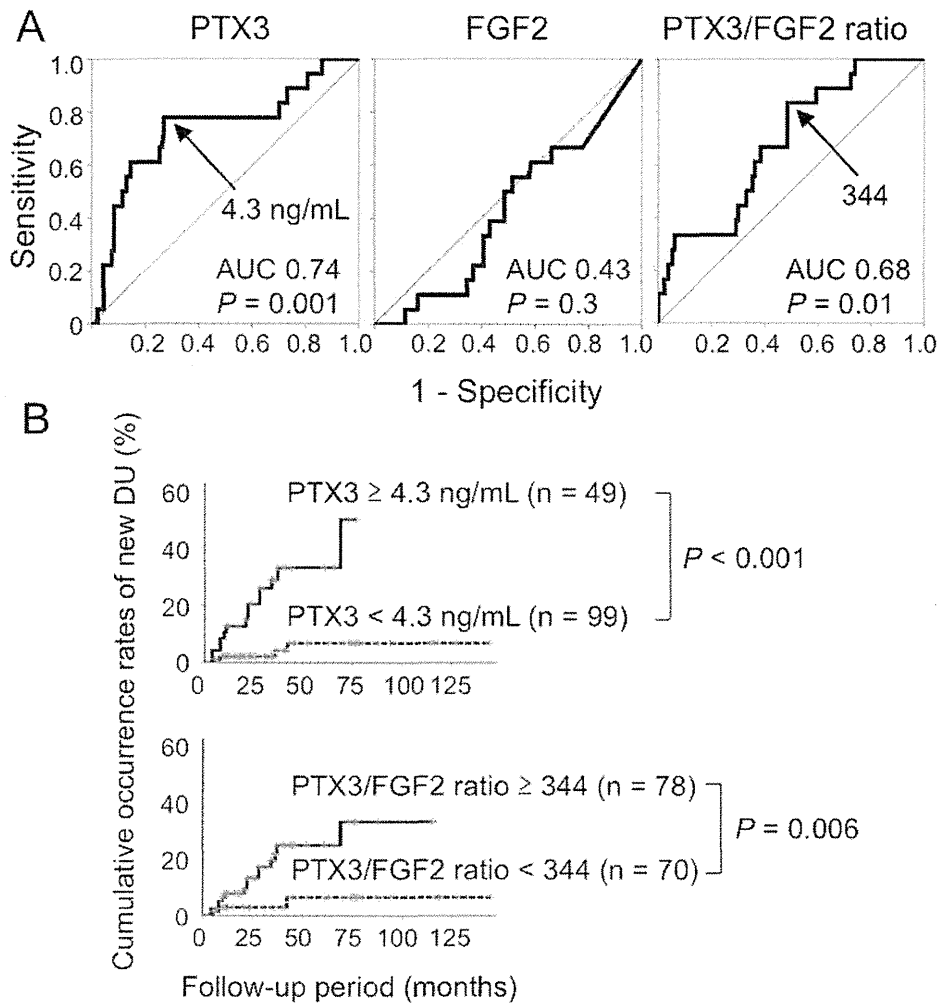


Figure 4. Predictors for new digital ulcers (DU) in 148 patients with systemic sclerosis (SSc) who had never developed DU. A. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis evaluating the optimal cut-off values of pentraxin 3 (PTX3), fibroblast growth factor-2 (FGF2), and the PTX3/FGF2 ratio for predicting new occurrences of DU. AUC = area under the curve. NS = not significant. B. Kaplan-Meier analysis to evaluate cumulative occurrence rates of new DU in SSc patients stratified by PTX3 levels and the PTX3/FGF2 ratio. Differences in two groups were assessed by log-rank test. 90x98mm (300 x 300 DPI)

A

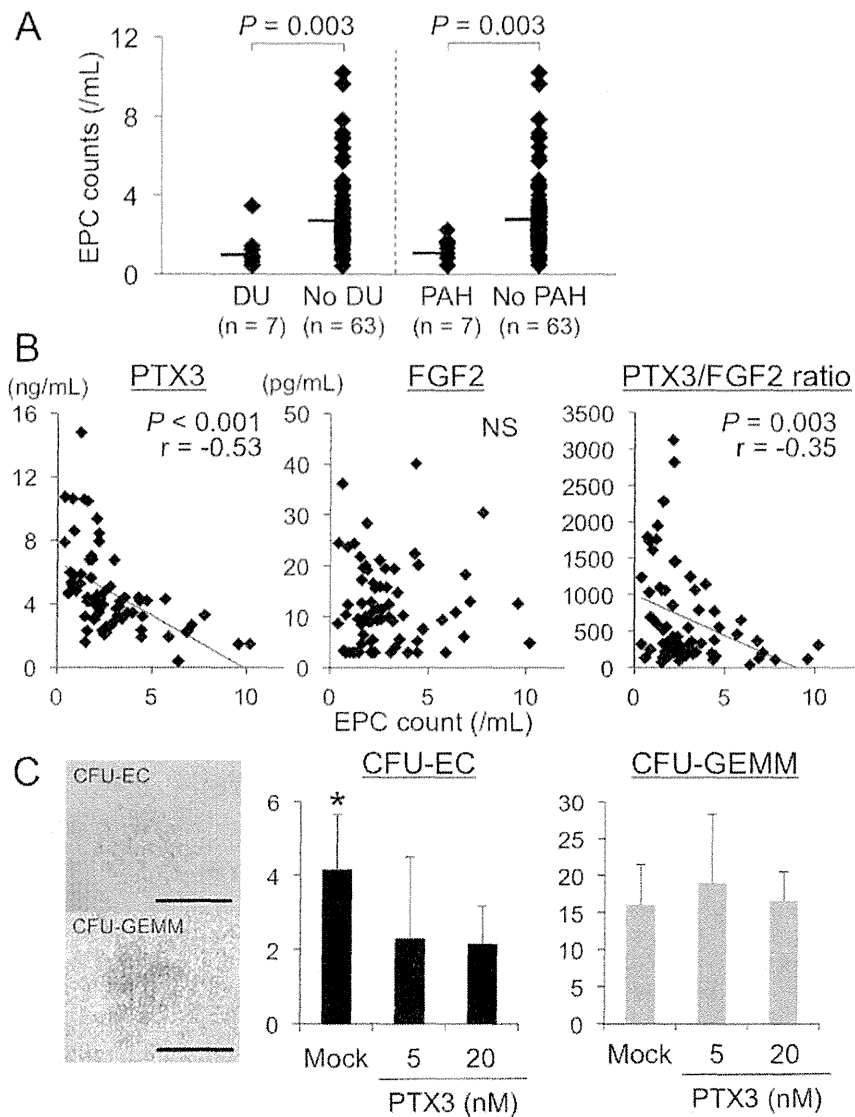


Figure 5. The relationship between endothelial progenitor cell (EPC) counts and the concentration of circulating pentraxin 3 (PTX3) in patients with systemic sclerosis (SSc). A. EPC counts in SSc patients stratified by the presence or absence of digital ulcers (DU) or pulmonary arterial hypertension (PAH). Horizontal line: the mean. Mann-Whitney U tests were used for comparisons between two groups. B. Correlations between EPC counts and concentrations of PTX3 or fibroblast growth factor-2 (FGF2) in circulation, or the PTX3/FGF2 ratio. NS = not significant. C. The effect of PTX3 on in vitro EPC differentiation. Mouse bone marrow mononuclear cells were cultured in pro-angiogenic conditions in the presence or absence of PTX3 (5 or 20 nM). Left panel: typical morphological images of colony forming unit-endothelial cells (CFU-EC) and colony forming unit-granulocytes, erythrocytes, monocyte/macrophages, and megakaryocytes (CFU-GEMM). Scale bar: 0.2 mm. Results are shown as the mean \pm SD of 10 independent measurements. *Statistically significant differences in comparison with 5 or 20 nM of PTX3 ($P = 0.01$ and 0.005 , respectively).

119x154mm (300 x 300 DPI)

特集

膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方

シクロホスファミド*

桑名正隆**

Key Words: cyclophosphamide, vasculitis, systemic lupus erythematosus, malignancy, hemorrhagic cystitis

はじめに

シクロホスファミド(cyclophosphamide; CYC)は1960年代からは免疫抑制薬として膠原病領域で広く用いられてきた古い製剤である。現在も免疫抑制薬として全身性血管炎やループス腎炎など予後に直結する難治性病態に対する寛解導入薬として用いることが多い。実際に有効性に関するエビデンスも最も多く存在する。しかし、CYC投与例の長期観察から二次発癌などの安全性に対する懸念が明らかとなり、最近30年間は主にCYCの効果を維持しつつ安全性を高める努力がされてきた。一方、CYCと同等の有効性を示す薬剤を比較試験で検索する試みも同時に行われてきた。残念ながらこれまで有効性でCYCを超える薬剤はないが、最近ようやく非劣性のエビデンスを持つ薬剤がみつかった。CYCの使用にあたっては、リスク・ベネフィットの観点から適応例を見極め、使用例では安全性管理を徹底することが求められる。

作用機序

CYCはアルキル化剤に分類される抗腫瘍薬

で、1950年代からリンパ腫をはじめとした悪性腫瘍に用いられてきた。人類初の抗腫瘍薬であるアルキル化剤は第一次世界大戦中にドイツ軍により使用されたマスタードガスに由来する。マスタードガスの誘導体として世界初の抗癌剤であるナイトロジェン・マスタードが開発され、プロドラックであるCYCへと発展した。同等の作用機序を有するアルキル化剤としてイホスファミド、メルファラン、ブスルファンなどがある。

アルキル化剤は陽性に荷電しており、陰性荷電を有する二本鎖DNAのグアニンN-7位に結合し、グアニン同士を強固な架橋反応で結びつけてしまう。その結果、細胞増殖に必要な二本鎖DNAの一本鎖への分離ができなくなる。DNA複製が阻害されることで、細胞増殖が抑制されるだけでなく、分裂期細胞がアポトーシスに陥る。そのため、増殖スピードが速い細胞ほどCYCに対する感受性が高く、腫瘍細胞が主たる標的となる。正常細胞でも増殖能の高い毛根、骨髄、性腺、消化管上皮などに対しても同様に影響を及ぼすことが副作用につながる。抗原認識などの刺激により活性化されたリンパ球も高い増殖能を示すことからCYCの標的となる。増殖細胞への影響は一回投与量と相関することが知られており、膠原病領域で用いる用量ではB細胞を比較的選択的に抑制する。抗好中

* Indications and practical use of cyclophosphamide in connective tissue disease.

** Masataka KUWANA, M.D., Ph.D.: 慶應義塾大学医学部リウマチ内科〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町35〕; Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, JAPAN

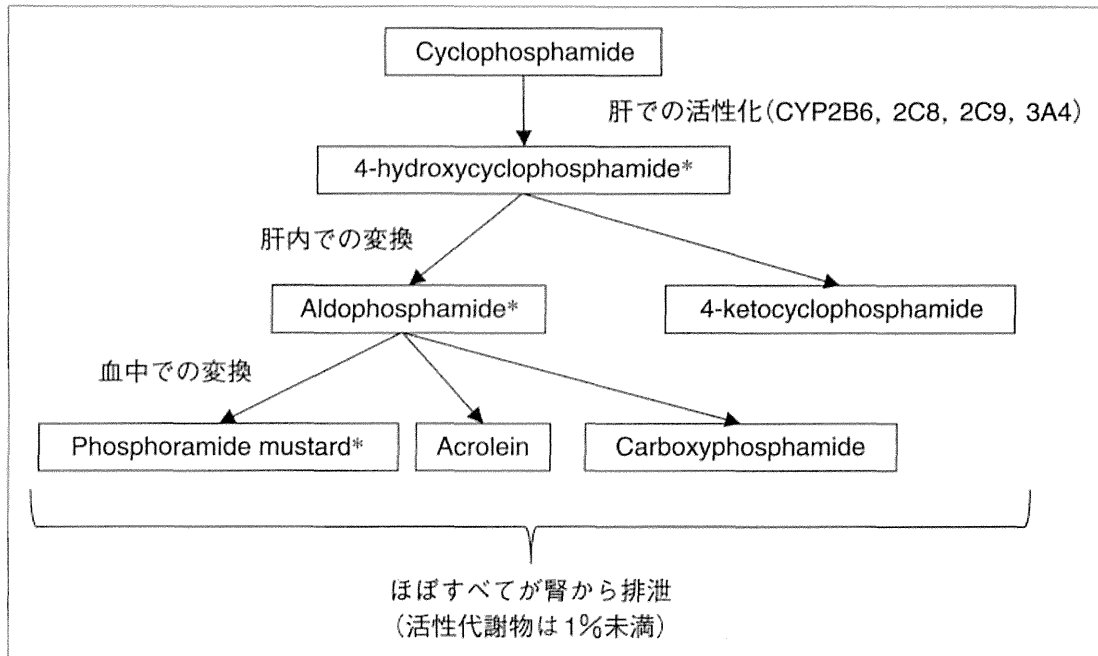


図1 シクロホスファミドの代謝経路

シクロホスファミドは活性のないプロドラッグであるが、肝でのチトクローム P450 により活性代謝物となる(*)。膀胱毒性は活性のないアクロレインによる。

球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎患者を対象としたリツキシマブと経口CYC(2 mg/kg/日)の比較試験では、両群ともに末梢血B細胞が著減した¹⁾。経口CYC群では、治療前の150~200/mm³から20/mm³程度まで減少し、その効果は投与期間中維持された。T細胞除去作用は弱いですが、サイトカイン産生などの細胞機能に影響を与える可能性が想定されている²⁾。

薬物動態

CYCはプロドラッグであり、それ自体活性を持たない。投与後速やかに肝臓で代謝される(図1)。血中での蛋白結合率は12~24%と低く、分布容積も小さい。そのため血中半減期は5~8時間と短い。CYCは肝のチトクロームP450により4-ヒドロキシシクロホスファミドに変換される。2B6が主に触媒するが、2C8, 2C9, 3A4も関与する。さらに、アルドホスファミドを介して主な活性体であるホスファラミド・マスタードが生成される。アルドホスファミド、4-ヒドロキシシクロホスファミドも同様に活性体として細胞傷害性を発揮する。アルドホスファミドから生成される活性のないアクロレインが膀胱粘膜を障害する毒性物質である。

CYCおよび代謝産物は投与後2日以内に大半が尿中に排泄され、糞便や呼気への排泄はごくわずかである。大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体は10~15%、活性代謝物の尿中排泄率は1%程度にすぎない。

用法・用量

CYCは1960年代から膠原病の難治性病態に対して使用されてきたが、わが国で保険収載されたのは2010年8月である。適応症として全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性血管炎、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、強皮症(SSc)、混合性結合組織病(MCTD)、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患があげられているが、治療抵抗性の条件が付加されている。用法・用量として経静脈的投与と経口投与が記載され、投与量および間隔は適宜増減が可能となっている。

歴史的には、まず治療抵抗性のSLEや関節リウマチ(RA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対して経口連日投与が行われ、多くのオープン試験で有効性が認められた。悪性腫瘍に対して経静脈的投与が一般的であったため、当時は経口長期投与の使用経験はなかった。経口投与は経静脈的投与に比べて嘔気・嘔吐、脱毛、血球減

表1 膠原病領域でのシクロホスファミドの投与方法

投与経路	投与方法	投与量
経口投与	連日投与 パルス	0.5～2 mg/kg 5 mg/kgを3日間連日投与
静注投与	低用量パルス (2～4週ごと)	0.5 g/回 0.25～0.75 g/m ² /回 15 mg/kg/回
	高用量パルス (1～3か月ごと)	1 g/m ² /回
	超高用量パルス (1回のみ)	50 mg/kgを4日間連日投与

少などの急性副作用は少なかったために、当初はむしろ安全性が高いとされた。しかし、1970年代になると出血性膀胱炎や長期投与による二次発癌の問題が明らかとなった。当然ながら、経口投与では水負荷をかけられないことから膀胱粘膜障害のリスクが高くなり、経口連日投与を年単位で継続することで総投与量は経静脈投与より多くなる。そこで、経口投与の有効性を維持しつつ安全性を高めるさまざまな工夫がされた。

1. 寛解導入薬の位置づけによる投与期間短縮

まず、CYCを漫然と継続するのではなく、使用期間を限定し、一定期間投与後に安全性の高い他の免疫抑制薬にスイッチすることが検討された。この用途でアザチオプリン(AZ)、メトトレキサート(MTX)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)などが用いられる。寛解基準が明確な疾患ではCYCを寛解導入薬と位置づけているが、寛解が明確でないSScなどでは投与期間または回数を限定している。最近ではCYCによる寛解導入療法後の再発・再燃を抑制する優れた寛解維持療法薬を見出すことを目的とした多くの臨床試験が実施されてきた。

2. 間欠的静注療法(IVCY)

悪性腫瘍や造血幹細胞移植領域で確立された投与レジメンを基礎として、CYC単剤で、かつ用量を減らした投与方法が考案された。経静脈に投与することで水負荷が可能となり、膀胱粘膜障害のリスクを軽減できるメリットもある。また、総投与量を大幅に減らすことで二次発癌も減らすことも期待できる。投与量だけでなく投与間隔も調整でき、効果・安全性のバランスを

とりやすい。また、悪性腫瘍領域で確立された急性副作用に対する対処法をそのまま活用できる利点もある。多くの病態で経口投与と同等の有効性が示されているが、ループス腎炎では、腎予後に関して経口CYCよりIVCYの方が優れた効果が報告されている³⁾。

3. 同等の効果を有する治療薬の検索

CYC投与期間短縮やIVCYの導入によりCYCの安全性は高まったが、長期安全性に関するデータ蓄積には長年を要することから、CYCそのものの代替療法が模索されている。たとえばループス腎炎ではIVCYとMMF、ANCA関連血管炎ではIVCYとリツキシマブの効果がほぼ同等であることが示されている¹⁴⁾。

表1に現在膠原病診療で用いられるCYCの主な投与方法をまとめた。通常はステロイドパルス療法または中等～大量のステロイドを併用する。例外として、SScに伴う間質性肺疾患(ILD)などの慢性病態に対してはステロイド非併用の場合がある。個々の病態によって投与方法が異なるが、その主たる理由は使用経験とこれまで実施された臨床試験プロトコールによる違いに基づく。エビデンスに乏しい場合には、類似病態に対する投与方法に準じる。原則として、安全性を重視し、経口よりIVCYを選択し、投与期間を短縮することを心がける。ただし、急性間質性肺炎/びまん性肺胞障害、急速進行性糸球体腎炎など難治性かつ生命予後不良が予測される病態ではIVCYの投与量を増やし、かつ投与間隔を短縮する。最近、IVCYに対して抵抗性の病態に対し、末梢血造血幹細胞移植の前処置と同様の超高用量CYCパルスが試されて

表2 年齢と腎機能によるIVCYの用量調節

年齢	血清クレアチニン 1.7～3.4 mg/dL	血清クレアチニン 3.4～5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回 (通常量)	12.5 mg/kg/回
60歳以上70歳未満	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

(「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」⁷⁾より引用)

いる。当然ながら、準無菌室管理や造血能回復促進のため顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与を組み合わせる必要がある⁵⁾。

合併症による投与量の調整

肝代謝の薬剤であるが、CYC自身はプロドラッグで活性がないことから肝機能障害時に減量は必要ないとされる²⁾。一方、腎機能が高度に低下している際には尿中にわずかに存在する活性体の排泄が遅延する可能性があり、減量が推奨されている。特に適応例に腎機能障害を伴うことが多いことから注意が必要である。さらに、高齢者では潜在的な多臓器の機能低下を伴うことから骨髄障害による血球減少をきたしやすい。そのため、経口投与の場合、60歳以上では75%、75歳以上では50%に減量すべきとされる⁶⁾。IVCYについては、わが国のANCA関連血管炎の診療ガイドラインで年齢と腎機能を組み合わせた減量プロトコールが提案されている(表2)⁷⁾。分布容積が小さいことから血液透析により75%以上の除去が可能のため、投与量を50～75%に減量すれば透析中も使用可能である。

全身性血管炎におけるCYC療法

全身性血管炎の中でCYCが適応となるのは中型血管炎の結節性多発動脈炎と主に小型血管をおかすANCA関連血管炎のGPA、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)である。EGPA以外の疾患はきわめて予後不良で、無治療では2年以内に90%以上が死亡する⁸⁾。ステロイド療法が導入されても診断後1年生存率は50～60%程度にすぎなかった。GPAに対してステロイドに加えてCYC経口投与を組み合わせたとすると生命予後は改善

し、2000年の155例の報告では生存期間の中央値が21.7年と大幅に改善した⁹⁾。ANCA関連血管炎を対象としたCYC経口とIVCYの比較試験が実施され、寛解導入効果は同等であることが示されている¹⁰⁾。しかし、IVCYは急性副作用が少ないものの、中止後の再燃がやや多い傾向があった。CYCの代替となる寛解導入薬としてリツキシマブの効果期待されている¹⁾。CYC寛解導入後の維持療法として経口CYC(1.5 mg/kg)とAZ(2 mg/kg)の効果は同等であり¹¹⁾、他の試験でAZ(2 mg/kg)とMTX(15 mg/週から開始して25 mg/週まで増量)の寛解維持効果が同等であることが示された¹²⁾。一方、MMFは経過中に50%で再燃を認め¹³⁾、寛解維持療法薬としてAZ、MTXに劣る。エタネルセプトは再燃抑制効果に乏しいばかりか、固形腫瘍の発生率が高く¹⁴⁾、寛解維持療法に適さない。

わが国のANCA関連血管炎の治療指針では、腎など重要臓器に病変を認める全身型または重症型に対して、ステロイド大量[プレドニゾロン(PSL)換算1 mg/kg/日]に加えてCYCによる寛解導入療法が推奨されている⁷⁾。経口の場合は2 mg/kgを3か月または寛解に達するまで(最大6か月)投与する。IVCYは15 mg/kgが標準用量で、最初の3回は2週間ごと、その後は3週ごとに行う。3～6か月の投与を行うが、忍容性が維持できれば再発リスクを低減するため6か月間投与する。これらプロトコールにより3か月で80%、6か月で90%の症例で寛解導入が期待できる。なお、結節性多発動脈炎は治療エビデンスに乏しく、ANCA関連血管炎全身型に準じた治療を行うことが多い。

SLEにおけるCYC療法

SLEの生命予後規定因子である増殖性糸球体

腎炎(クラスIII/IV)の予後改善にCYCが大きく貢献した。活動性ループス腎炎に対してPSL単独よりもIVCYの併用が腎予後改善効果に優れていることを示す履歴研究の解析結果が1986年に米国国立衛生研究所(NIH)から発表された³⁾。この研究では重篤感染症や出血性膀胱炎も経口CYCに比べてIVCYで少ないことも注目された。IVCYは1 g/m²を4週間ごとに計6回施行後、3か月間隔の追加投与を2年間継続することにより再燃を抑制できることが示された(NIHプロトコル)。これに対し、Euro-Lupus Nephritis TrialはNIHプロトコルに準じた0.5 g/m²から開始して白血球数を確認しながら0.25 gずつ最大1.5 gまで4週ごとに増量する高用量群と、0.5 g固定用量を2週間隔で6回投与する低用量群の効果と安全性を比較した¹⁵⁾。観察期間の中央値41か月で、一次エンドポイントである反応性不良は16%と20%で同等で、寛解導入率、再燃率も同等であった。性腺機能障害に差はなかったが、重症感染症は低用量群で少なかった。この結果をもとに、急速進行例や組織学的に壊死性あるいは慢性変化が強い例を除いて低用量群の治療プロトコルが選択されることが多くなった。一方、IVCYの代替となる寛解導入療法薬が検討され、MMF(3 g)とIVCY(0.5~1 g/m²)の寛解導入効果は同等で、MMF群で性腺機能障害が少ないことが示された⁴⁾。欧米のガイドラインではクラスIII/IVのループス腎炎に対する寛解導入療法としてIVCY(0.5~1 g/m²)とMMF(2~3 g)が同じ強さで推奨されている¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、MMFの効果には人種差があり、東洋人ではIVCYの効果がMMFより優れている可能性が示されている⁴⁾。寛解維持療法としては、安全性の観点から3か月ごとのIVCYよりAZやMMFが用いられることが多い。CYC、特にIVCYはループス腎炎以外のSLEの難治性病態にも用いられる。中枢神経ループスや肺胞出血などが適応となるが、明確なエビデンスはないためループス腎炎に対するプロトコルが用いられる。

SScにおけるCYC療法

SScは全身性血管炎やSLEと異なり慢性病変

で、免疫応答や炎症の病態へのかかわりも必ずしも明確でない。しかし、SScの自然経過を変えうる疾患修飾効果のエビデンスを有する薬剤は現時点でCYCのみである。米国で実施されたILDを有する例を対象とした経口CYC(1~2 mg/kg)と偽薬の1年間のランダム化比較試験では、CYCは%努力肺活量(FVC)の低下を1年間で2.5%抑制する効果が示された¹⁸⁾。しかし、このわずかな効果はCYC投与中止1年後には消失した¹⁹⁾。一方、同時にイギリスで行われた前向き比較試験では、IVCY(0.6 g/m²)を4週ごとに6回施行し、その後に維持療法としてAZに変更した群とこれら治療を行わない対照群を比べている²⁰⁾。%FVCは治療群で1.4%の改善、対照群で3.0%の悪化であったが、症例数が少なかったことが影響して統計学的な有意差はなかった。これら2つの試験ではエントリー基準が大きく異なり、前者は息切れがあり、平均%FVCが68%と拘束性換気障害を伴う進行例、それに対し後者は平均%FVCが81%の早期例が対象であった。経口CYCの効果予測する要因として、高解像度CT上の牽引性気管支拡張など線維化所見、%FVCが70%未満と中等度の拘束性換気障害、高いスキンスコアが同定されている²¹⁾。CYC投与終了後にAZなど毒性の少ない他の免疫抑制薬を維持療法として用いる。ただし、CYCはILDの進行を遅らせるものの多くの例で肺機能は緩徐に低下する。また、安全面への懸念から経口CYCとMMF(2~3 g)の効果と安全性を比較する前向き試験が実施されている。経口CYCが皮膚硬化に対して有効とする報告があるが、リスク-ベネフィットバランスを考慮しILDのない例に対する使用は推奨されない。

PM/DMにおけるCYC療法

PM/DMに対するCYCのエビデンスは乏しいが、症例報告や履歴的調査により難治性病態に対する有用性が報告されている。筋炎に対して選択されることは少なく、主たる治療標的はILDである。PM/DMに伴うILDはSScと異なり急性経過で再燃を繰り返したり、急速進行性の経過をとって予後が悪い場合が多い。このよ

うな予後不良が予測される例ではカルシニューリン阻害薬またはループス腎炎に準じたIVCYがステロイド大量療法に併用して寛解導入療法として用いられる²²⁾。特に、筋症状を欠くDM (CADM)では急速進行性ILDを併発することがしばしばあり、初回から大量ステロイドに加えてカルシニューリン阻害薬、IVCYの3剤同時併用が試みられている。現時点でこのような強化療法が生命予後を改善することを示す直接的なエビデンスはないが、早期診断の効果も加わって救命例が増えている。

副作用とその対策

CYCの副作用は主に増殖の早い細胞に対する細胞毒性によるが、膀胱粘膜障害は不活性代謝物による。多くの副作用は用量依存性で、投与中もしくは直後にみられる急性作用と薬剤中止から年余を経て出現する遅発作用がある。急性副作用は通常可逆性である。膠原病に限った安全性情報は限られるが、悪性腫瘍領域で蓄積された情報が役立つ。

1. 嘔気、嘔吐

CYCによる消化管粘膜の障害による。IVCYでは通常は投与直後にみられ、無治療でも数日で消失するが、遷延する場合もある。予防のため、CYCを含む化学療法で用いられるセロトニン受容体拮抗薬、ドーパミン受容体拮抗薬、ニューロキニン1受容体拮抗薬をIVCYの直前に投与する。経口投与時には増量の妨げとなる場合がある。

2. 骨髄障害

最も頻度の高い副作用で、すべての系統の血球成分が減少しえる。頻度が高いのは白血球(顆粒球、リンパ球)で、IVCYでは投与1~2週で発現する。経口投与では投与開始から数か月たってから出現することもあり、投与中は継続的なモニタリングが必要である。白血球数が2,000/ μ L以上を維持できるよう投与量を調整することが望ましい。ただし、予後不良病態ではG-CSFを併用することで高用量の投与を行う場合もある。

3. 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎はCYCの不活性代謝物のアク

ロレインが原因である。アクロレインは尿中から排泄されるため膀胱内に貯留すると移行上皮細胞に取り込まれDNAを損傷し、出血性膀胱炎をきたす²³⁾。肉眼的血尿、頻尿などの膀胱刺激症状を呈し、重症時には繰り返しの輸血を必要とする。アクロレインと膀胱粘膜との接触を最小限にすることが最も有効な予防法である。IVCYでは、可能な限り午前中に1~2 Lの水負荷とともに経静脈的に投与し、投与終了後3日間は飲水による水負荷と頻回の排尿励行を指導する。経口の場合には朝1回の服用とし、飲水による水負荷と頻回の排尿励行を指導する。医療側で調整できるIVCYに比べて、経口投与で出血性膀胱炎の頻度が高い。メタ解析では、30か月の投与期間中(1~4 mg/kg)に12~41%が出血性膀胱炎を発症している²⁴⁾。悪性腫瘍領域では高用量CYCによる出血性膀胱炎を予防する薬としてメスナ(商品名:ウロミテキサン)が使用される。メスナはアクロレインに直接結合することで膀胱粘膜との接触を阻害するだけでなく、アクロレインの生成も抑制する。CYCの1日投与量の40%相当を1回量とし、1日3回30分かけて点滴投与する(CYC投与時、4時間後、8時間後)。薬物動態から3回投与しないと予防効果は期待できず、入院での投与が必要となる。残念ながら日本で経口薬は承認されていない。膠原病患者ではIVCYのCYC投与量が少ないこともあって、十分な予防措置をとれば出血性膀胱炎はほぼ完全に予防できる²⁴⁾。また、膠原病患者にメスナの保険適応はないことから、NIHプロトコールなど高用量投与を行う場合、出血性膀胱炎の既往のある例など使用を考慮する例は限られる。本来はCYC投与時に経口メスナが使用できることが好ましい。

4. 膀胱癌

CYC投与中の膀胱癌のリスクは出血性膀胱炎の既往と強く相関する。そのオッズ比はメタ解析で7.2と報告されている²⁴⁾。ただし、膀胱粘膜障害とCYC総投与量のどちらがリスクとなるかは明らかではない。いずれにしろ、膠原病領域で膀胱癌と関連する報告はすべて経口CYCで、ループス腎炎患者9,547例を対象とした平均8年の追跡調査ではIVCYによる膀胱癌リスクは

見出されなかった²⁵⁾。膀胱癌リスクを下げるためには、可能な限りIVCYを選択し、総投与量を減らし、出血性膀胱炎の予防対策を徹底することが重要である。また、喫煙も膀胱癌のリスク因子であることから、禁煙指導も忘れてはならない。

5. 二次発癌

アルキル化剤は二次発癌のリスクがあることが知られており、特にCYCは国際がん研究機関(IARC)ではヒトに対する発癌性を認める化学物質、混合物、環境であるGroup 1に分類されている。悪性腫瘍領域では、総投与量、投与期間と関連すること、白血病など造血器腫瘍が大半を占めることが知られている。293例のGPAを対象とした長期の観察研究でも、CYC投与が悪性腫瘍のリスク因子となることが示されている(標準化罹患比2.1)²⁶⁾。特に急性白血病(19.6)、膀胱癌(3.6)のリスクが高く、CYC使用から6.9～18.5年後に発症していた。また、総投与量と明確な相関があり、36 gを越えるリスクがきわめて高い。このことから、IVCYを選択し、かつ投与期間を限定することで総投与量を減らすことが大切で、10 g以下にとどめることが推奨される。当然ながら使用前にインフォームド・コンセントを行い、他の発癌リスクの軽減に努めるべきである。

6. 性腺機能不全

CYCによる卵巣、精巣機能障害は一過性の場合もあるが、非可逆的な機能不全に至ることも少なくない。特に妊娠可能年齢の女性では深刻な問題となる。リスクは年齢とともに高くなり、IVCYによる無月経は10～20歳代、30歳代、40歳以上で、5%以下、50%程度、80%以上とされる²⁷⁾。1回量または総投与量との明確な相関はない。ゴナドトロピン製剤の併用が試されているが、その有用性は明確でない。有望な方法として卵子や受精卵の凍結保存があるが、治療開始との時間的な調整が難しい。男性も同様に遷延する無精子症から不妊となることを認識する必要がある。

おわりに

CYCの導入は全身性血管炎、ループス腎炎な

ど重篤な難治性病態の生命予後改善に大きく貢献した。ただし、細胞毒性を主たる作用機序とすることから、効果と毒性が表裏一体の薬剤である。これまでのCYCの安全性使用を目指したさまざまな取り組みから、ある程度のリスクマネジメントが可能になった。本剤の使用にあたっては、個々の患者でリスク-ベネフィットバランスを慎重に検討した上で、適応、使用法を決め、さらに安全性管理を徹底する必要がある。ただし、現状でも難治性あるいは治療抵抗性病態に対して「最強の」治療選択肢であることは間違いない。今後は、CYCと同等かつ安全性の高い、もしくは有効性が上回る新たな治療薬の開発が強く望まれる。

文 献

- 1) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 : 221.
- 2) Richmond R, McMillan TW, Luqmani RA. Optimisation of cyclophosphamide therapy in systemic vasculitis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 : 79.
- 3) Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314 : 614.
- 4) Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 1103.
- 5) Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, et al. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus : a prospective randomized trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 1487.
- 6) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46 : 1615.
- 7) 尾崎承一, 横野博史, 松尾清一. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン. Available from : URL : <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/ANCA/anca.pdf>.
- 8) Jannette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an inter-

- national consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187.
- 9) Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis : long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1021.
 - 10) Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis : long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 955.
 - 11) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36.
 - 12) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2790.
 - 13) Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c100.
 - 14) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 351.
 - 15) Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 61.
 - 16) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 797.
 - 17) Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771.
 - 18) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2655.
 - 19) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 1026.
 - 20) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006 ; 154 : 3962.
 - 21) Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 2797.
 - 22) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 124.
 - 23) Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis ; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol* 2007 ; 23 : 303.
 - 24) Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases : a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 9.
 - 25) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1481.
 - 26) Faurischou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis : incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 100.
 - 27) Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2011 ; 50 : 1551.

* * *

Topics 6

強皮症に伴う 血管病変としての肺高血圧症

桑名 正隆

要旨：肺高血圧症（PH）は、さまざまな疾患に関連して発症するが、強皮症（SSc）に伴うPHは予後不良な特有のサブセットを形成している。SSc-PHではPHをきたす肺動脈性肺高血圧症、肺静脈性閉塞性疾患、左心疾患によるPH、肺疾患によるPHが併存するケースが多い。既存の肺血管拡張薬は肺動脈性肺高血圧症に対する効果しか期待できないうえに、他の病態によるPHを顕性化または悪化させるリスクがある。治療開始前の病態評価が困難なため、運動耐容能の維持を目指して頻繁な病態モニタリングと治療調整を実践することが必要である。

キーワード：強皮症、肺高血圧症、心筋拡張障害、間質性肺疾患
Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension,
Myocardial diastolic dysfunction,
Interstitial lung disease

連絡先：桑名 正隆
〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5
日本医科大学アレルギー膠原病内科
(E-mail: kuwanam@nms.ac.jp)