

3-2) 免疫抑制薬

1) 免疫抑制薬に関するエビデンスと適応

サルコイドーシスに対する副腎皮質ステロイドホルモン薬（ステロイド）の長期的な効果については議論のあるところであるが、短期的な効果は確立されたものであり¹⁾、全身性の薬剤が必要な患者においてはステロイドが第一次選択薬となる。しかしステロイドは長期で使用すると種々の副作用（骨粗鬆症、糖尿病、肥満、易感染性など）があり、患者の生活の質を損なう。しかし全身性の薬剤を必要とする慢性サルコイドーシス患者では長期で治療せざるを得ない。そこでステロイドの副作用を軽減する目的やステロイド不応性の患者において、ステロイド代替薬として第二次選択薬である免疫抑制薬、抗菌剤、第三次選択薬である TNF α 阻害薬などが欧米において使用され²⁻⁶⁾、これらの薬剤を患者の状態にあわせ段階的に追加する事も推奨されている⁷⁾。ただし本邦ではステロイド代替薬でサルコイドーシスに保険適応のある薬剤はない。また、これらの薬剤は効果や副作用の出現に個人差が著明であり、罹患臓器によっても効果が異なる。とくに肺外病変においては肺病変における肺機能などのような客観的生理学的指標が少なく治療決定と効果判定が難しく、エビデンスも確立されていない⁸⁾。この章では欧米の文献を参考に、主な免疫抑制薬について述べる。

2) 主な免疫抑制薬

① Methotrexate (MTX)

MTX は葉酸の代謝拮抗物質で、チミジル酸合成に関与するジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する。チミジル酸合成が阻害されることから抗腫瘍効果を、また炎症細胞増殖を抑えることにより抗炎症効果を有すると考えられていた。しかし最近の研究ではその抗炎症効果はアデノシンの遊離を刺激することによると報告されている⁹⁾。MTX はサルコイドーシスでのステロイド代替薬として最も頻用されており¹⁰⁾、使用法もリウマチ治療での結果を基としている。Baughman ら¹¹⁾は急性サルコイドーシスの患者 24 例に二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) を行い、プラセボに比べ有意のステロイド減量効果を報告している。本邦でも MTX は抗リウマチ薬として広く使用され、使用方法、副作用なども理解されていて、サルコイドーシスに対しても使用例の報告が増えつつあるが¹²⁾、保険適応になっていない。難治性の肺病変を有する患者¹²⁾、心病変¹³⁾、神経病変、難治性の皮膚病変などに使用し効果があったという報告が散見される。しかし効果の発現に約 6 ヶ月間を必要とし、急速な効果が必要な時にはまずステロイドを投与しその後本剤を追加するのが一般的な方法である。投与方法はステロイドへの追加投与が中心であり、投与量も欧米では 10-20mg/週とされているが、本邦では関節リウマチ治療に準じて 6-16mg/週で行う（難治性関節リウマチでは 8-16mg/週に増量する場合もある）。副作用は消化器症状、肝毒性と白血球減少であり、定期的に一

般検血，肝機能のチェックを行う。副作用軽減の目的で葉酸（商品名，フォリアミン®）を MTX から 2 日ほど遅れて服用するのが推奨されている。

② Azathioprine (AZA)

AZA はプリンヌクレオチドの合成を阻害し、DNA 合成を抑制することから T 細胞や B 細胞の増殖を抑え、抗炎症効果を示す。AZA も欧米で慢性のサルコイドーシスに対して単独使用またはステロイドとの併用で MTX と同様の効果があることが報告されている。しかし、RCT は行われておらず、200 例の慢性サルコイドーシス患者のコホート研究で、MTX と同様にステロイド減量効果と肺機能改善効果のあることが報告されている¹⁴⁾。通常投与量は 50-200mg/日である。AZA は MTX と同様の効果と副作用を有するが、前述のコホート研究では、感染症の発生が MTX に比べて多かった。AZA は thiopurine S-methyltransferase (TPMT) で代謝されるが、TPMT の一部の遺伝子型の人ではこの酵素活性が低く、AZA による毒性が強くなるため、AZA 使用前に TPMT の遺伝子型を調べておくのが望ましいとされている。

③ Leflunomide (LEF)

LEF は自己反応性 T 細胞の増殖に必要なピリミジンヌクレオチドの合成酵素を阻害し、白血球数と炎症性メディエーターを減少させる。LEF でも RCT は行われておらず、32 例の肺サルコイドーシスおよび眼サルコイドーシス患者の後ろ向き研究で LEF 単独または MTX との併用で 78%の有効性があったとの報告がある¹⁵⁾。また最近の 76 例の後ろ向き研究では LEF の有意なステロイド減量効果と肺機能改善効果を、また MTX 併用で 83%に肺外病変の改善が認められた¹⁶⁾。通常投与量は 10-20mg/日である。副作用としては消化器症状、肝機能障害、末梢神経障害であるが MTX に比べ軽く、認容性が高い。

④ その他の免疫調節薬

以下に示す薬剤は、少数例の報告があるのみであり、わが国での使用は推奨できないが、これまでの報告内容を記載しておく。

a) mycophenolate mofetil (MMF)

MMF はイノシンモノホスフェイト合成酵素を可逆的かつ特異的に阻害し、活性化 T リンパ球および B リンパ球に対して代謝抑制効果を現す。サルコイドーシスによる肺病変¹⁷⁾、ぶどう膜炎、中枢神経病変¹⁸⁾、皮膚病変に有効であったとの報告がある。副作用は消化器症状、白血球減少、易感染性である。

b) Cyclophosphamide

Cyclophosphamide はアルキル化剤で、DNA 合成を阻害する。また、抗体産生中の B

リンパ球の増殖や働きを妨げるので、免疫抑制作用がある。神経サルコイドーシス¹⁹⁾や心サルコイドーシス²⁰⁾に対する症例報告がある。副作用としては消化器症状、易感染性、骨髄抑制、出血性膀胱炎などがある。

c) Thalidomide

Thalidomide は肺胞マクロファージからの TNF- α の遊離を抑え、肉芽腫形成を抑制する。皮膚病変に有効であったとの報告があるが、肺病変には賛否両論がある²¹⁾。副作用は末梢神経障害やよく知られた催奇形性であり、取り扱いに注意を要する。

文献

- 1) Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; CD001114.
- 2) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet 2014 ; 383:1155-1167.
- 3) Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, et al. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? Curr Opin Pulm Med. 2014 20:479-87.
- 4) Vorselaars AD, van Moorsel CH, Deneer VH, et al. Current therapy in sarcoidosis, the role of existing drugs and future medicine. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013 ;12:369-77.
- 5) Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2013 ; 19: 516-523.
- 6) Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2014 ; 35 : 391-406.
- 7) Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis : evidence-based recommendations. Expert Rev.Clin.Immunol. 2012 ; 8 : 95-103.
- 8) Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 ; 19:3. CD003536.
- 9) Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate--how does it really work? Nat Rev Rheumatol. 2010 ; 6 : 175-178.
- 10) Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis : integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists world wide. .Curr Opin Pulm Med. 2013 ; 19: 516-523.
- 11) Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis : results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000 ; 17:60-66.

- 12) 大道光秀. ステロイド減量時の再増悪にメトトレキサートが有効だった肺サルコイドーシスの1例. 日サ会誌 2009 ; 29 : 47-53.
- 13) Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with Methotrexate and low dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. Intern Med 2014 ; 53 : 427-433.
- 14) Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis. Chest 2013 ; 144 : 805-812.
- 15) Baughman RP, Lower EE. leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004 ; 21:43-48.
- 16) Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 2011; 38 : 1145-1150.
- 17) Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. Respiration. 2013;86:376-383.
- 18) Androdias G, Maillet D, Marignier R, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. Neurology. 2011 ; 29:1168-72.
- 19) Arai M, Sugiura A. Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with sarcoidosis: successful treatment with intravenous pulse cyclophosphamide. Intern Med. 2001 ; 40 : 1261-1262.
- 20) Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. Chest. 1988;94:202-203.
- 21) Baughman RP, Judson MA, Teirstein, AS. Thalidomide for Chronic Sarcoidosis Chest. 2002;122:227-232.