リンパ球増殖抑制効果に基づくグルコルチコイドの 薬効評価

平野俊彦^{*1} 岡 希太郎^{*1} 柴田久史^{*1}櫻井悦夫^{*2} 吉田雅治^{*2} 玉置 透^{*2}小崎正巳^{*2}

著者らはこれまでに、末梢血リンパ球のプレドニゾロン (PSL) 感受性が低い慢性腎不全 (CRF) 患者は、腎移植後 PSL で治療を行った場合に急性拒絶反応を発症しやすいことを報告してきた^{1,2)}。これらの知見から、*in vitro* におけるリンパ球のグルコルチコイド (GC) 感受性と *in vivo* における GC の移植免疫抑制効果とは密接に関係していることが推察される。したがって、感受性の低い患者に対しては、より高い感受性を示す薬剤を選択し治療することが望ましいと考えられる。

GC 剤選択の指標としては、抗炎症効果に基づく力価が臨床上的の概念としてすでに定着している。しかし免疫抑制を目的にこれら薬剤を用いる場合、必ずしも従来の抗炎症効果に基づく力価が期待される臨床効果を反映してはいない。

そこで本研究では、97 例の CRF 患者リンパ球の各種 GC 剤に対する感受性を幼若化抑制試験法によって調べ、92 名の健常者リンパ球の GC 感受性と比較するとともに、リンパ球の薬剤感受性に基づく腎移植後の GC 療法の指標を求めることを目的とした。また、4 種の GC 剤のリンパ球幼若化に対する抑制効果を力価比として算出し、従来の抗炎症効果による力価比と比較検討した。

対象・方法：血液透析療法を受けている CRF 患者 97 例 (男性 55 例、女性 42 例：平均透析歴 50.4 ± 37.9 カ月)、および健常者 92 名 (男性 62

名、女性 30 名) を対象とした。これらの被験者は、少なくとも過去 1 年以上は GC を含む免疫抑制剤を服用していなかった。

末梢血よりリンパ球を分離し、 10^6 細胞/ml となるように培地に懸濁させた後、96 穴プレートに分注した。マイトゲン (コンカナバリン A) を加え、さらに各濃度の GC を加えた後、 37°C で 4 日間培養した。培養終了前の 16 時間 [^3H] チミジンとともに培養した後、細胞に取り込まれた放射線量を測定した。リンパ球増殖を 50% 抑制する GC 濃度 (IC_{50} ng/ml) を求め、比較検討した。

結果：健常者リンパ球 ($n=92$) に対するヒドロコルチゾン (HC)、プレドニゾロン (PSL)、メチル PSL (MPSL)、およびデキサメタゾン (DEX) の平均 IC_{50} は、おのおの 173, 80, 8, および 3 であった。一方、CRF 患者リンパ球 ($n=97$) に対するこれら GC 剤の IC_{50} は順に、261, 339, 31, および 35 であり、健常者と CRF 患者リンパ球間で比較すると、PSL の IC_{50} にのみ有意差を認めた ($P<0.01$)。HC の IC_{50} を 1 としたとき、HC: PSL: MPSL: DEX の相対力価は、健常者および CRF 患者リンパ球を対象とした場合、おのおの 1: 2.2: 21.9: 52.4 および 1: 0.7: 8.8: 7.8 であった。これらは、従来の抗炎症効果に基づく力価比 (HC: PSL: MPSL: DEX = 1: 4: 5: 25) と大きく異なっていた (Tab.)。

30 例の CRF 患者に対し、腎移植および PSL 療法を施行した。リンパ球の PSL 感受性が低い ($\text{IC}_{50}>500$ ng/ml) 患者 9 例中 6 例が、急性拒絶反

^{*1} 東京薬科大学臨床薬理

〒192-03 八王子市堀ノ内 1432-1

^{*2} 東京医科大学八王子医療センター臓器移植部

Tab. Relative Potencies of Four Corticosteroids Evaluated by Their Lymphocyte-Suppressive Activity and Anti-Inflammatory Activity

	Lymphocyte-suppression		Anti-inflammatory*
	Healthy lymphocyte	CRF lymphocyte	
Hydrocortisone	1	1	1
Prednisolone	2.2	0.7	4
Methylprednisolone	21.9	8.8	5
Dexamethasone	52.4	7.8	25

* Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed.

応を発症した。一方、感受性の高い ($IC_{50} < 500$ ng/ml) 患者 21 例中、拒絶反応を発症したのは 3 例のみであった。PSL 感受性の低い患者において、有意に高い拒絶反応発症率を認めた ($P < 0.03$)。

考察：リンパ球の幼若化抑制効果に基づく各種 GC 剤の相対力価は、従来より知られている抗炎症効果に基づく相対力価と著しく異なっていた。これらの知見より、免疫抑制効果を期待して GC 剤を投与する場合、従来の抗炎症効果を指標とした薬剤選択や投与量の設定を見直す必要があると考えられる。CRF 患者のなかには PSL に低感受性の個体が多く、またこのような患者は腎移植後有意に拒絶反応を発症しやすいことから、免疫抑制療法に際しては、リンパ球感受性に基づくより適切な GC 剤の選択を迫られることになる。

ここで、CRF 患者リンパ球に対し MPSL が PSL の 12 倍以上の増殖抑制効果を示したことは、重

要な知見と考える。さらに、MPSL に対する感受性のきわめて低い ($IC_{50} > 1,000$ ng/ml) 患者が見いだされなかったことから、MPSL の有用性が窺われる。移植術前にリンパ球の GC 感受性を調べ、PSL 感受性の低い患者に対しては MPSL を用いることによって、腎移植の臨床成績はより向上するものと思われる。

文 献

- 1) Hirano, T., Oka, K., Sakurai, E. et al.: Impaired prednisolone sensitivities of the endocrine system and peripheral-blood lymphocytes are closely related to clinical incidence in renal transplantation. *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**: 569-573 (1991).
- 2) Kang, X. X., Hirano, T., Oka, K. et al.: Altered prednisolone-specific lymphocyte sensitivity in chronic renal failure may play a role of pharmacodynamic marker of acute allograft rejection following kidney transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **41**: 417-423 (1991).