第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

潰瘍性大腸炎患者末梢血リンパ球の 免疫抑制剤感受性に関する検討

平野俊彦^{*1} 木戸俊雅^{*1} 岡希太郎^{*1}
明石貴雄^{*2} 白鳥泰正^{*3} 勝亦重弘^{*3}
田口夕美子^{*4} 宮岡正明^{*4}

【目的】 免疫抑制剤は、潰瘍性大腸炎（UC）を含む種々の免疫関連疾患に用いられているが、患者間で治療効果の差が大きいため、有効かつ安全な使用の基準が求められている。本研究ではその一助として、末梢血リンパ球を用いた薬剤感受性試験^{1~3)}をUC患者に適応し、感受性の個体差や臨床経過との関連について検討した。

【方法】 UC患者47名と健常者129名を対象とし、各被験者の末梢血リンパ球のプレドニゾロン（PSL）、メチルPSL（MP SL）、シクロスポリン（CsA）、およびタクロリムス（FK506）感受性を、マイトゲン試験法⁴⁾を用いて検討した。各被験者毎に、リンパ球のマイトゲン応答性増殖を50%抑制する薬剤濃度（IC₅₀）を求めた。また、IC₅₀値を測定する2.5ヶ月以上前にPSLで治療した経験のある9症例を対象に、その時の臨床経過とPSLのIC₅₀値との関連を調査した。

【結果】 各薬剤のIC₅₀値には、UC患者と健常者共に被験者間で大きなばらつきがみられた（Fig. 1）。患者の場合、PSL、MP SL、CsA、およびFK506のIC₅₀の範囲は、各々1.6-960、0.2-100、0.4-1000、および0.01-1 ng/mlであった。健常者リンパ球に対するPSL、MP SL、CsA、およびFK506のIC₅₀の平均値+2SDから各々の正常値の上限を求めると、425、132、34および0.5 ng/mlとなった。この値を上回る場合を、暫定的にその免疫抑制剤に対する耐性と定義すると、患者では、PSLおよびCsA耐性の出現率がいずれも健常者に比べて高かった（ $p<0.03$ 、 $p<0.002$ ）。PSLで治療した経験のある9名の患者を対象に、その時の臨床経過とPSLのIC₅₀値との関連について調査したところ、ステロイド剤の総投与量とIC₅₀値との間に有意な相関を認めた（ $p<0.05$ ）。

【考察】 免疫抑制薬物療法に対する患者の応答性の個人差は、腎移植をはじめとする種々の疾患において、治療を成功させる上で重要な問題となっている³⁾。著者らはこれまで、治療前に個々の患者の薬剤感受性を末梢血リンパ球を用いて測定することにより、治療に抵抗性を示す患者を選別できることを示してきた^{1-3, 5)}。特定の

^{*1} 東京薬科大学臨床薬理

〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1

^{*2} 東京医科大学八王子医療センター薬剤部

^{*3} 東京医科大学八王子医療センター消化器内科

^{*4} 東京医科大学第四内科

Table 1 Subject profiles and data for lymphocyte sensitivities to immunosuppressants.

subjects	total number	IC ₅₀ values (ng/ml)				
			prednisolone	methylprednisolone	cyclosporine	tacrolimus
healthy	129	mean (±SD)	80.5 ±172.3	18.6 ± 56.7	11.4 ± 11.3	0.24 ± 0.15
		median (range)	2.8 (1.0-1078.8)	5.2 (0.01-488.6)	5.5 (0.2-54.7)	0.2 (0.02-0.77)
UC	47	mean (±SD)	136.0 ± 254.3	20.7 ± 30.4	61.3 ± 201.5	0.22 ± 0.25
		median (range)	25.1 (1.6-960.0)	4.8 (0.2-100.0)	7.2 (0.4-1000)	0.14 (0.01-1.00)

免疫抑制剤に感受性の低い患者に対しては、その薬剤の投与量を上げるか、または別の応答性の良好な薬剤を選択することで、治療効果が向上する可能性がある。一方、感受性の極めて高い患者に対しては、免疫抑制剤の重篤な種々の副作用を回避させるために、薬剤の減量や投与期間の短縮が可能になるものと思われる。

本研究では、腎移植患者や乾癬患者と同様に、UCにおいても患者末梢血リンパ球の免疫抑制剤感受性には大きな個人差があることを明らかにした。この傾向は、特にPSLやCsAで顕著であった。また、リンパ球のPSL感受性は、治療に用いるPSLの投与量と相関することが示された。このことから、治療前に末梢血リンパ球の免疫抑制剤感受性を測定することにより、薬剤の治療効果に抵抗性を示す患者を予測できる可能性が示された。

【文 献】

1) Hirano T, Oka K, Takeuchi H, Kozaki K, Matsuno N, Nagao T, et al., Immunosuppressant pharmacodynamics on lymphocytes from healthy, chronic renal failure, nephrosis, and psoriasis subjects. *Clin Pharmacol Ther* 62: 652-64; 1997.

2) Hirano T, Oka K, Umezawa Y., Hirata M., Oh-i T., Koga M. Individual pharmacodynamics assessed by antilymphocyte action predicts clinical cyclosporine-efficacy in psoriasis. *Clin Pharmacol Ther* 63: 465-70; 1998.

3) Hirano T, Oka K, Takeuchi H, Sakurai E, Matsuno N, Tamaki T, et al. Clinical significance of glucocorticoid pharmacodynamics assessed by antilymphocyte action in kidney transplantation. *Transplantation* 57: 1342-8; 1994.

4) Hirano T, Oka K, Tamaki T. Gramicidine as a potent immunosuppressant for organ transplantation. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 223-9; 1995.

5) Horigome A, Hirano T, Oka K, et al. Lymphocyte-sensitivity to glucocorticoid correlates with the sensitivity to cyclosporine A and tacrolimus in chronic renal failure patients. *Br J Clin Pharmacol* 48: 573-578; 1999.