サイクロスポリン A による実験的過敏性肺肉芽腫 および過敏性肺炎の制御

須甲松伸・斎藤博士・奥平邦雄・信太隆夫*, 宮本昭正**

Suppression of the development of experimental hypersensitivity lung granuloma and pneumonitis by cyclosporin A
Matsumoto Suko・Hiroshi Saito・Kunio Okudaira・
Takao Shida*, Terumasa Miyamoto**

サイクロスポリン A (cyclosporin-A, Cy-A) は真菌から得られた環状ポリペプチドであるが、選択的にTリンパ球機能を強く抑制する作用のあることが見いだされ、臓器移植の分野に多大な貢献をしつつある¹⁾。さらに新しい免疫抑制剤として自己免疫疾患にも使用が試みはじめられている。過敏性肺炎やサルコイドーシスなどの肺肉芽腫性疾患の病態形成にはTリンパ球を介したIV型アレルギーが関与していることが示唆されている。今回われわれは、これらの疾患に対するCy-Aの治療薬としての可能性を探るべく、モルモットに実験的に作製した過敏性肺炎と肺肉芽腫症にCy-Aを投与してその影響を検討した。

方 法

(1) 過敏性肺肉芽腫の作製

ハートレー系雌モルモットに1mgのdinitrophenylated key limpet hemocyanin (DNP-KLH)を完全フロインドアジュバントとともに足底に免疫した。7日後DNP-KLHを結合させたsepharose beads 10^4 個を生食に浮遊させ静注した。

動物を6匹ずつの2群に分け、1群にはオリーブ油に溶かしたCy-A(サンド社製)を1匹当たり1mlずつ20mg(60mg/kg)を静注前後3日間経口投与し、他群にはオリーブ油のみを投与した。静注後2日目に動物を殺し肺の病理標本作製した。

(2) 実験的過敏性肺炎の作製

10匹のモルモットに完全フロインドアジュバントを0.1mlずつ足底に免疫して感作動物とし、他の5匹を無処置コントロール群とした。免疫14日目に計15匹の動物を自製の箱に入れ、100 μ g/mlの濃度のPPDを10mlネブライザーにて箱内に2時間噴霧して、動物にPPDを吸入させた。10匹の感作動物を2群に分け、1群(5匹)には吸入前後3日間Cy-Aを経口投与し、他群(5匹)にはオリーブ油のみを投与した。吸入2日後に動物の体重と肺の体重を測定し、続いて肺の病理標本作製した。

(3) 遅延型皮内反応

表1 effect of Cy-A on delayed skin reaction

antigen	Cy-A		% reduction
	-	+	
DNP-KLH	14.9 $\pm$ 1.4	8.6 $\pm$ 2.1	76.7%
PPD	14.9 $\pm$ 1.1	8.9 $\pm$ 2.3	74.3%
SRF	21.3 $\pm$ 1.0	22.2 $\pm$ 1.9	-9.6%

Guinea pigs were immunized with DNP-KLH in CFA. 7 days later they were skin tested with 20 μ g of DNP-KLH and PPD. 20mg of Cy-A in olive oil was given p.o. to each animal 6, 7 and 8th day after the immunization. Numbers are diameters (mm) of erythemas. SRF implies skin reactive factor.

20 μ gのDNP-KLHおよびPPDを皮内注射し、24時間後惹起された発赤の直径と硬結の厚さを測定した。

結 果

① 遅延型皮内反応に与えるCy-Aの影響:表1に示すように、DNP-KLHおよびPPDに対する遅延型皮内反応は、オリーブ油のみを経口投与された対照群では直径14.9 $\pm$ 1.4mm, 14.9 $\pm$ 1.1mmであったが、Cy-Aを投与された群ではそれぞれ8.6 $\pm$ 2.1, 8.9 $\pm$ 2.3mmであり、有意に抑制された($P<0.01$)。発赤の面積を比べた場合の抑制率は76.7%と74.3%であった。

② 実験的肺肉芽腫形成に与えるCy-Aの影響

Cy-A非投与群の肺病理標本では、肺内の毛細血管にtrapされたsepharose beadsの周囲に著明な細胞浸潤を伴った肉芽腫が形成された。その細胞はおもに組織球と単核球からなり、そのほか少数の顆粒球と多核球(giant cell)が散在した。一方Cy-Aの投与群ではbeads周囲の細胞浸潤は軽微であった。そのbeads周囲に集積した細胞層の厚さを顕微鏡下で測定すると、前者で98.4 $\pm$ 16.1 μ m、後者で28.9 $\pm$ 13.9 μ mと有意な抑制が確かめられた(図1, $P<0.01$)。

③ 実験的過敏性肺炎に与えるCy-Aの影響

非感作群、感作オリーブ油群と感作Cy-A群にPPGを吸入させたのちの肺重量は、それぞれ2.7 $\pm$ 0.1g, 5.3 $\pm$ 0.3g, 3.4 $\pm$ 0.3gであり、Cy-Aを経口投与することにより、肺重量の増加は抑制された。この抑制は肺重量と体重の比を検討しても認められた(表2)。肺病理標本をみると、感作オリーブ油群では、肺胞壁の細胞浸潤による肥厚を示す胞隔炎と一部出血性肺炎像が認められたが、Cy-A投与群ではその病変は軽微であった。

* National Sagami Hospital and Research Center for Rheumatology Allergy 国立相模原病院臨床研究センター

** Department of Medicine and Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Tokyo 東京大学医学部治療内科学教室

図1 effect of Cy-A on granuloma formation by antigen coated beads

考 察

サイクロスポリンAをヒトの疾患の動物モデルに使用して、免疫抑制効果の認められたものはアジュバント関節炎、実験的アレルギー性脳脊髄炎などのほか、自己免疫疾患モデルのNZBあるいはMRLマウスが報告されている²⁾。今回の実験で、実験的過敏性肺炎肉芽腫と過敏性肺炎もその病変形成がCy-Aによって抑制されることが判明した。この抑制機序は、Cy-Aが同時に細胞性免疫反応である遅延型皮内反応を抑制していることから、リンパ球機能を抑制する結果と推測される。事実、示さなかったが、Cy-Aは*in vitro*でリンパ球のリンホカイン(MIF)産生を抑制し、マクロファージの機能には影響しないという結果を得ている。われわれの系における抗原特異的なMIF産生はTリンパ球であることが確かめられているので、報告されているようにCy-AはTリンパ球に作用すると考えられる。マクロファージなどの炎症性細胞の遊走能、食食能や活性酸素産生も高濃度の場合を除いて影響しない点はこの免疫抑制剤とは異なっている。たとえばcyclohexamideやazathioprineはリンパ球機能のほか、マクロファージの機能にもかなりの抑制～障害作用を与えると報告されている³⁾。同時にこれらの薬剤は免疫系以外の臓器にも副作用が大きい難点がある。しかし、Cy-Aはその強力な免疫抑制作用にもかかわらず、他臓器への副作用は少ないといわれている。われわれの実験においてもCy-A投与動物の肝、腎臓への障害は認められなかった。このような免疫抑制効果の強いのに比べ、副作用の少ない点が臓器移植の臨床分野で著しい成果をあげている理由と思われる。

過敏性肺炎やサルコイドーシスは、その病態形成に細胞性免疫反応が大きな役割を演じていると考えられる肉芽腫性疾患である。これらの疾患では副腎皮質ステロイドホルモンが病状の改善に奏効を示す。このステロイド

表2 effect of Cy-A on induction of H.P. by PPD

group	immunization	Cy-A	lung weight ^{a)}	LW/BW ^{b)}
1	—	—	2.7 ± 0.1	7.1 × 10 ⁻³
2	CFA	—	5.3 ± 0.3	16.3 × 10 ⁻³
3	CFA	+	3.4 ± 0.3	10.4 × 10 ⁻³

10 guinea pigs were immunized with CFA 14 days before. Sensitized and normal 5 normal animals were inhaled with 1 mg PPD in 10 ml/saline for 2 hours in a box. One day before, the same time and one day after the inhalation 5 sensitized animals were given Cy-A p.o. and the others were given olive oil alone. Lungs were removed 2 days after the inhalation. a) represented in grams. b) shows ratios between lung and body weight.

ホルモンは抗炎症剤であると同時に免疫抑制剤としての性格ももっている。サルコイドーシス患者に免疫抑制剤を使用した場合、期待したほどの効果は得られていないが、それでもステロイド抵抗性の患者にazathioprineを投与して有効であった症例も報告されている⁴⁾。したがって、肉芽腫性疾患にCy-Aを使用する価値は高いと思われる。またわれわれは、MRLマウスに自然発症する間質性肺炎もCy-Aによって発症が抑制された実験結果も得ている。ヒトの特発性間質性肺炎に試みられる日もあろうと期待される。

文 献

- 1) Borel, J.F., Feurer, C., Magnee, C., Slachelin, H.: Effect of the new anti lymphocytic peptide Cyclosporin A in animals. *Immunology* 32: 1017, 1977.
- 2) Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.V., Slachelin, H.: Biological effects of cyclosporin A; a new lymphocytic agent. *Agents Actions* 6: 468, 1976.
- 3) Pekarek, J., Svejcar, J., Nouza, K., Johanovsky, J.: Effect of immunosuppressive drugs on an *in vitro* correlate of cell-mediated immunity. The migration inhibition test. *Immunology* 31: 773, 1976.
- 4) Sharma, O.P., Colp, E., et al.: Immunosuppressive therapy with azathioprine in sarcoidosis. *Vth Inter. Conf. on Sarcoidosis*, 1969, p 635.