

井手 昇 論文内容の要旨

主 論 文

ラット肺移植におけるタクロリムス吸入療法の効果と安全性

Efficacy and safety of inhaled tacrolimus in rat lung transplantation

井手 昇、永安 武、松本桂太郎、田川 努、田中賢治、
田口恒徳、角田順久、中島幹郎

掲載雑誌名 : The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007 Feb;133(2):548-53.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
主任指導教員 : 永安 武 教授

【緒 言】

今日、肺移植は重症肺疾患の終末期に対する治療法として確立されつつあるが、その長期成績を大きく左右するものに閉塞性気管支炎などの慢性拒絶反応がある。慢性拒絶反応の主たる原因が急性拒絶反応の不完全な抑制にあることより、サイクロスポリンやタクロリムスを中心とした初期の免疫抑制療法がその後の移植片の長期成績を大きく左右することになる。タクロリムスはサイクロスポリンよりも免疫抑制効果に優れ、閉塞性気管支炎の治療においてもその有用性を示す報告が多い。しかし、全身性に投与されている現在の免疫抑制療法においては感染、腎毒性、糖尿病、高血圧、悪性腫瘍などの重篤な副作用が常に問題となる。

理想的な免疫抑制療法の条件として、移植片に起こる初期の変化を直接コントロールし、全身性投与に伴う副作用を軽減しながら局所に十分な量の薬剤を投与できることが挙げられる。この点で気道を介した吸入による薬剤の局所投与が可能である肺は他の臓器とは異なる drug delivery による拒絶抑制効果が期待できる。

今回我々は、ラット肺移植におけるタクロリムス吸入療法の効果について、タクロリムスの筋肉内投与法と比較検討した。

【実験モデルと方法】

Lewis ラット(レシピエント)と Brown Norway ラット(ドナー)を用いて実験モデルを作成した。一側性同所性の左肺移植を行った後、BUXCO 社製のダブルチャンバー内にラットを2分間固定し、1噴霧 50 μ g のタクロリムスを頭側のチャンバーの前壁に備え付けられた穴から噴霧し吸入させた。

免疫抑制剤非投与群をコントロール群(n=7)とし、タクロリムス吸入群は、0.1%吸入用タクロリムスを1回12噴霧、1日3回投与した12-IT群(n=7)と、0.1%吸入用タ

タクロリムスを1回6噴霧、1日3回投与した6-IT群(n=7)の2群を作成し、最終吸入の1時間後に剖検を行った。タクロリムスの筋注投与群は、タクロリムス1.0mg/(kg/d)投与の1.0-IM群(n=7)、0.5mg/(kg/d)投与の0.5-IM群、0.3mg/(kg/d)投与の0.3-IM群の3群とし、剖検するまで24時間毎に同じ量を投薬した。

移植肺は、剖検後ホルマリン固定、HE染色を行い、病理組織学的な拒絶反応の程度をグレード0~4の5段階で評価した(グレード4が最も強い拒絶反応を示す)。ラットの全血液内のタクロリムス濃度は、Abbott IMX分析器を用いた微量粒子酵素による免疫測定法にて測定した。術後の副作用症状についても、各群で比較検討を行った。また、細胞増殖のマーカーである、増殖細胞核抗原染色(PCNA染色)を、移植肺における気管支随伴リンパ組織(BALT)に対して行い、各グループ間で比較した。

【結 果】

移植肺の拒絶反応の程度をHE染色にて病理組織学的に比較すると、全てのコントロール群は術後7日目で肺組織の重度破壊像であるグレード4を示した。タクロリムス筋注群では、1.0-IM群の平均の拒絶グレードは 0.71 ± 0.48 、0.5-IM群は 2.28 ± 0.48 、0.3-IM群は 3.71 ± 0.48 であった。吸入群では、12-IT群の平均の拒絶グレードが 1.42 ± 0.53 、6-IT群の平均拒絶グレードは 3.60 ± 0.54 であった。1.0-IM群と12-IT群は他のどの群との比較でも、有意に拒絶反応のグレードが軽度であった。

術後7日目の血液中のタクロリムス濃度は、12-IT群が1.0-IM群や0.5-IM群よりも有意に低値であり、下痢や体重減少などの副作用症状は、12-IT群が1.0-IM群や0.5-IM群よりも有意に軽度であった。

術後7日目の移植片におけるBALT細胞のPCNAインデックスは、1.0-IM群で $21.3\% \pm 7.8\%$ 、0.5-IM群で $26.2\% \pm 6.3\%$ 、12-IT群は $6.3\% \pm 2.2\%$ であり12-IT群が1.0-IM群や0.5-IM群に比し有意に低かった。

【考 察】

今回、急性肺拒絶をコントロールするためのタクロリムス吸入療法は、1日3回の定期的投与を行い、筋注群と同様の拒絶反応抑制効果を認めた。さらに全血液中への薬剤移行は筋注群よりも抑えられ、副作用症状も筋注群より有意に軽度であった。これは、吸入薬として免疫抑制剤を投与することで、標的とする移植肺においてのみ移行薬剤の濃度を高く保つことができた結果であったと思われる。

一方BALTは、ドナー・レシピエント間の相互反応に影響を及ぼす場であり、移植肺内や全身的な拒絶反応を加速させるように働くことが知られている。われわれは以前の報告で、BALT細胞におけるPCNAの発現が、急性拒絶反応と関連があることを示した。今回の検討では、タクロリムス吸入によって、BALTにおけるPCNAの発現は筋注群よりも有意に抑制されており、タクロリムス吸入療法の急性拒絶反応抑制効果を裏付けるものであった。

以上より、肺移植におけるタクロリムス吸入療法は、移植肺に対して効率的に薬剤を到達させ、効果的な薬剤濃度を維持しつつ、低い全身移行性を達成することができる有効なアプローチ法であり、今後、移植肺の拒絶反応コントロールにおける全身投与法に代わる有効な手段となり得る可能性が示された。