

医療を変えた新薬 — 4. シクロスポリン

白神 誠
白神芳世

臓器移植への挑戦

もしも人間の体が機械のように、具合が悪くなった時に修理 (=治療) をしても良くならない部品 (=臓器) を新しいものと交換することができたら、いつまでも健康な生活が続けることができる。こんな素晴らしいことはありませんよね。iPS 細胞がその夢を実現してくれるかもしれませんが、それにはもう少し時間がかかりそうです。人工腎臓や人工心臓といった機械で代替しようとする試みもある程度の成功を収めていますが、人間の機能を完全に代替できるまでには至っていません。

「治療をしても良くならない臓器を新しいものに交換できたら…」という夢を実現しようと、1 世紀以上前から多くの医者や学者が取り組んできました。動物から動物への臓器移植の実験が繰り返され、1906 年には、フランスのジャブレイによりヤギやブタの腎臓をヒトに移植することが行われました。これを異種間移植とよびますが、結果は失敗に終わりました。1936 年にウクライナのボルノイが死体から取り出した腎臓を、急性腎不全の患者の大腿部に移植しました。これが人から人への同種移植の初めての試みでしたが、患者は 36 時間後に死亡しています。

動物や他の人間の臓器を移植しても、移植を受けた人に生着しなければ機能しません。生着が妨げられるのは、移植を受ける

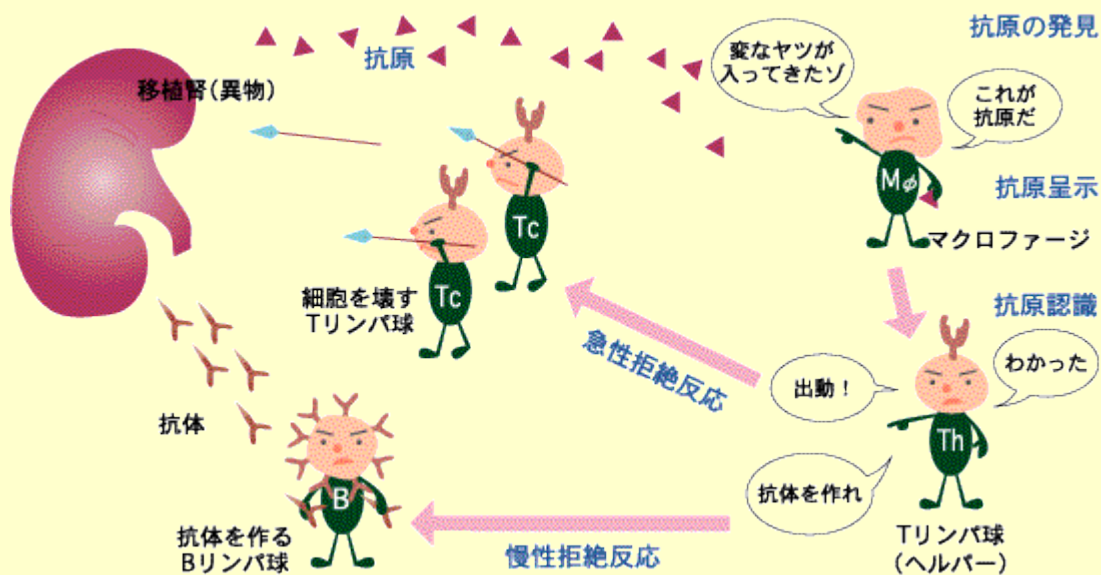
側の免疫機能が働くため、拒絶反応とよばれています。臓器移植の発展には、この拒絶反応を抑える免疫抑制剤の開発を待つ必要がありました。

拒絶反応とは

私たちの体には、外敵から体を守るために、何か異物が侵入してきたときに、これを排除しようとする仕組み (=免疫) が備わっています。移植された臓器は、移植を受ける人にとっては異物ですから、この免疫が働いて、これを取り除こうとします。これが拒絶反応です。拒絶反応には移植後 3 か月以内に起こる急性の拒絶反応と、それ以降に起こる慢性の拒絶反応があります。

それでは、拒絶反応が起こる仕組みを見てみましょう (図 1)。白血球の一種であるマクロファージが、移植された臓器を異物として認識するとその情報をヘルパー T 細胞とよばれるリンパ球 (これも白血球の一種です。) に伝えます。するとヘルパー T 細胞は、細胞障害性 T 細胞の活動を強化させて移植臓器を攻撃させます。これが急性の拒絶反応です。また、ヘルパー T 細胞は B 細胞というリンパ球に抗体を作るように促します。この抗体が移植臓器の血管に取り付いてこれを壊します。これが慢性の拒絶反応です。

図1 拒絶反応の起こり方



東京女子医科大学腎臓外科ホームページより (<http://www.twmu.ac.jp/KC/Surgery/ktx6.html>)

シクロスポリンの発見

1961年にイギリスのカーンがアザチオプリンという物質の免疫抑制作用としての有効性を確認しました。その後、1978年には、このアザチオプリンを用いて死体から摘出した腎臓の移植（死体腎移植）を行い成功させました。

臓器移植の成功率を飛躍的に高めることになったのが、新たな免疫抑制剤シクロスポリンの発見でした。シクロスポリンは、1970年にスイスのサンド・ファーマ社（現ノバルティスファーマ社）が発見した、ノルウェーのハルダンゲル高原の土壌から採取したカビが作り出す物質です。1972年には同社の研究員であるボレルがシクロスポリンに強力な免疫抑制作用があることを発見しました。そして1978年にイギリスのカーンが、死体腎移植にシクロスポリンを用い成功を収めたのです。

シクロスポリンの働き

シクロスポリンは、ヘルパーT細胞が出すリンフォカインという物質を抑えることによって、細胞障害性T細胞が増えることを抑制し、急性の拒絶反応を抑えます。免疫抑制剤は拒絶反応を抑えますが、これは異物の侵入から体を守るという本来の免疫の働きも抑えてしまいます。そのため、時として重大な感染症などを引き起こすことがあります。シクロスポリンは、アザチオプリンが免疫を担う細胞全体に傷害を与えるのに対し、拒絶反応に直接関係のある細胞のみを抑えるので、免疫力の低下が比較的少なく済むのです。また、免疫抑制剤と一緒に使われるステロイドの量を1/3以下に減らすことができ、それまで移植患者を悩ませてきた肥満、満月用顔貌、糖尿病、白内障などのステロイドによる副作用を激減させました。ただし、シクロスポリンにも腎毒性や高血圧、多毛、神経毒性、肝毒

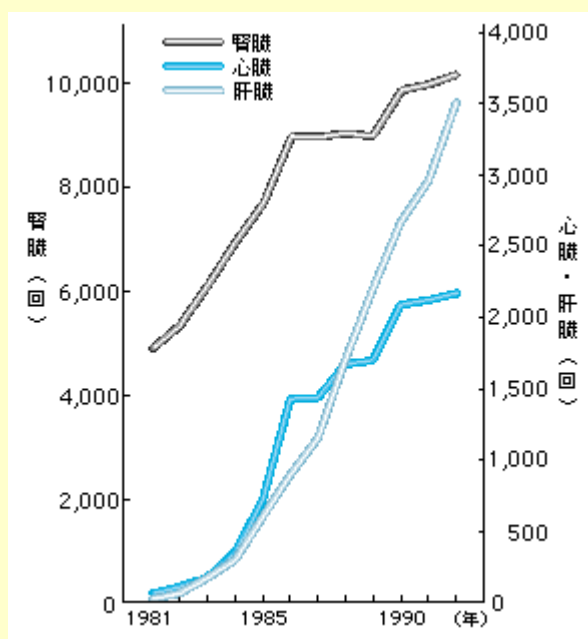
性などの副作用があることが知られています。

ところで、免疫抑制剤は、移植後ずっと使わなければならないのでしょうか？移植した臓器が機能している間は、免疫抑制剤をずっと飲み続ける必要があります。しかし、移植後 3 カ月を過ぎると拒絶反応の発生頻度は少なくなって、免疫抑制剤の使用量を減らすことができますようになります。

シクロスポリンの功績

シクロスポリンの登場が臓器移植を行う上でどのくらい画期的であったかを示す数字があります。1980 年のアメリカでのある報告によると、肝臓移植の 1 年後の生存率が、それまで用いられていたアザチオプリンでは 38% だったのが、シクロスポリンの使用で 78% に向上しました。また、同じ頃に心臓移植に使用して 1 年後の生存率が 80% を超えるという報告もありました。1983 年ごろからシクロスポリンが各国で商品化されるにつれて臓器移植の症例数も飛躍的に増大し、臓器提供が追い付かないという問題が生じるほどになりました。(図 2)

図 2 米国における移植症例数の推移



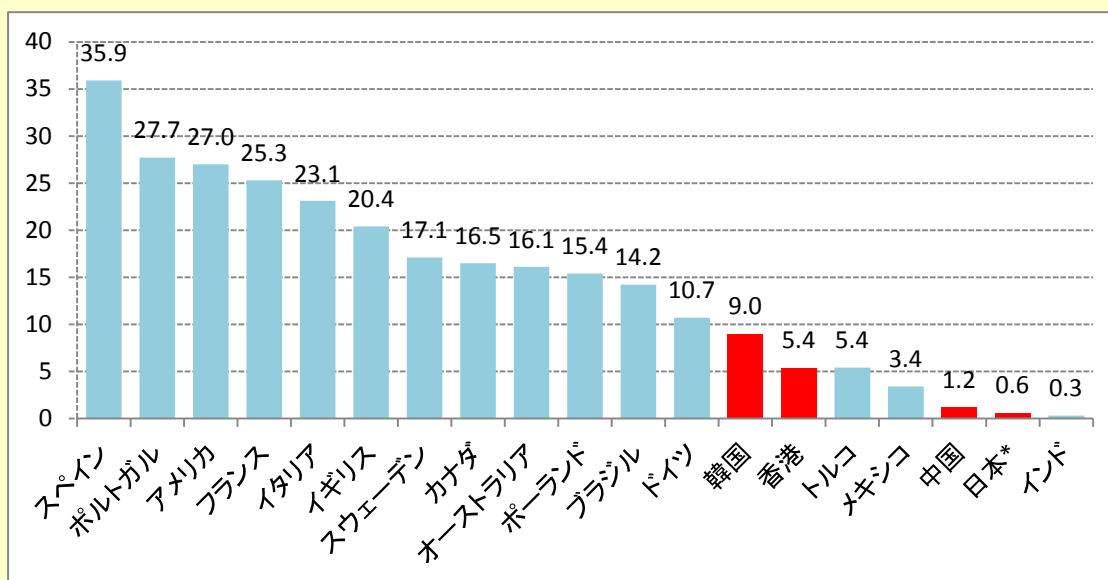
高木弘, 「シクロスポリンの登場と移植の発展」, シクロスポリンの実際, 高木弘編 国際医学出版, p7

日本の臓器移植の現状

日本でも 1986 年には発売が開始されたのですが、臓器移植は諸外国に比べてそれほど増えませんでした。これは、日本では脳死を人の死とすることに合意が得られなかったからです。そのために、肉親の生体からの腎臓や肝臓の移植が行われてきました。1997 年には法律が制定されて亡くなった方の生前の意思表示があれば脳死の状態でも臓器を提供することが可能となり、その後本人の意思が不明であっても家族の承諾があれば臓器提供が可能となったので、臓器移植も徐々に増えてきました。しかし、欧米諸国に比べると臓器提供は相変わらずかなり少ない状況にあります。(図 3) 移植医療の推進には、臓器移植に対する国民一

一人の関心と理解を高めることが必要と
 言われています。

図3 世界の臓器提供者数 (人口百万人対比) 2014年



INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION and TRANSPLANTATION
 Final numbers 2014 (Dec 2015) より

シクロスポリンの今

シクロスポリンには水に溶けないという問題がありました。このため、薬剤の吸収に個人差が生じたり、腎毒性の副作用を生じたりするなど、使用の制限がありました。これらの問題に対処するためにシクロスポリンを水と混ざり合うようにマイクロエマルジョン化した改良品が開発され、臓器移植の成績が向上しました。シクロスポリンが開発されてすでに30年が経過していますが、今日でも臓器移植にはなくてはならない物質として、広く使われているのです。