

シクロスポリンの体内分布の検討—リンパ系組織への分布—

小牧市民病院泌尿器科（部長：小野佳成）

小野 佳成，山田 伸

社会保険中京病院泌尿器科（部長：大島伸一）

大島 伸一，松浦 治，竹内 宣久

DISTRIBUTION OF CICLOSPORIN IN THE LYMPHOID TISSUE

Yoshinari Ono and Shin Yamada

From the Department of Urology, Komaki Shimin Hospital

Shinichi Ohshima, Osamu Matsuura and Norihisa Takeuchi

From the Department of Urology, Shakai Hoken Chukyo Hospital

To clarify the distribution and the kinetics of ciclosporin (CSA) in the lymphatic system, we measured the CSA level of the lymph from the thoracic duct drainage (TDD) and that of the peripheral blood after oral or intravenous administration of CSA in 13 TDD pretreated patients. We also measured the CSA level of the iliac lymph nodes in 20 patients undergoing transplant surgery.

The mean CSA level of the lymph was 1,647 ng/ml in the first 2 hours, 1,551 mg/dl in the next 10 hours and 254 ng/dl in the last 12 hours in orally administered patients and the mean CSA level of the peripheral blood was 746 ng/ml at 2 hours, 263 ng/ml at 12 hours and 119 ng/ml at 24 hours later. In intravenous administration, the mean CSA level of the lymph was 68 ng/ml, 58 ng/ml and 33 ng/ml and the mean CSA level of the peripheral blood was 452 ng/ml, 105 ng/ml and 88 ng/ml respectively. The mean CSA level of the lymph node was 3,222 ng/g and the mean diffusion rate from the peripheral blood to the lymph node was 17.1. There was no difference between oral and intravenous administration.

These results indicated that (1) there is a second pathway in which orally administered CSA is transported from small bowel to general circulation; via mesentric lymph duct, thoracic duct and subclavic vein and (2) CSA is selectively uptaken by lymph node. CSA might suppress the activation of T cells in the lymph node and the lymph more effectively than in the peripheral blood.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1169-1171, 1991)

Key words: ciclosporin, distribution, lymph node

緒 言

近年、臓器移植の免疫抑制療法の主軸として使用されている ciclosporin (CSA) は拒絶反応をひきおこす T cell に特異的に作用し、その強力な免疫抑制作用により移植成績の向上に大きな役割をはたしている。しかし CSA は腎毒性をはじめとするさまざまな副作用を有し、その有効域と副作用の発生域が接近している、いわゆる安全域の小さい薬剤である。こように臨床的にはその使用法が非常に難しい薬剤にもかかわらず、ヒトの身体内での分布、動態については未解明の部分が多く、とくにリンパ球が多く存在する

リンパ系組織への分布についてはほとんど明らかにされていない。そのため免疫抑制に必要な CSA の投与量の設定も経験によるところが大きくなり、その投与中に頻回に血中濃度と測定して調整しているのが実状である。この CSA を安全かつ有効に使用していくためにはその動態、分布、とくにリンパ系組織でのそれらを把握し、すでに知られている CSA の有効濃度がそれらの組織で得られるための投与量を明らかにする必要がある。今回、上記のことを目的として CSA の経口および静注投与時のリンパ液内濃度とその推移、およびリンパ節内濃度を測定検討したので報告する。

対象および方法

1. 胸管ドレナージ (TDD) 施行患者¹⁾ での CSA の経口投与, 静脈内投与での全血, 血清, TDD 液中の CSA 濃度の測定

対象は1987年2月から1990年3月に生体腎移植の移植前治療として TDD によるリンパ球除去を施行した13症例である。CSA の投与は TDD の手術施行後2週間以上経過して胸管よりリンパ液のドレナージ量が安定した時期に行った。経静脈的投与の場合は静注用 CSA 100 mg を5% Glu-cose 100 ml に溶解したものを3時間で点滴静注した。検体の採取は CSA 投与前, 投与開始後2時間, 12時間, 24時間の時点でを行った。経口投与の場合は CSA 300 mg ないし400 mg を1回で投与した。検体採取時間は経静脈投与の場合と同様とした。

2. リンパ節内の CSA 濃度の測定

対象は1987年2月から1990年3月までに腎移植術を施行し, 手術中にリンパ節を採取した20症例である。腎移植術の約2時間前に CSA 150 mg から 300 mg (4~6 mg/kg) を経口投与, あるいは前述のごとく100 mg (2~3 mg/kg) を静注投与した。手術中に外腸骨リンパ節を採取, 同時に採血を行った。リンパ節は周囲脂肪組織を十分に除去し, 生理食塩水で洗浄後ポリロン・ホモゲナイザーにて処理, ホモジェネートされた検体をエタノールで抽出し遠心分離を行い上清を測定検体とした。なお, CSA 濃度の測定はすべてポリクローナル抗体を利用した RIA 法にて行った。

結 果

1. 胸管ドレナージ液中の CSA 濃度

経口投与例では胸管リンパ液中および全血中 CSA 濃度 (平均値) は, CSA 投与後2時間ではそれぞれ1,647と 746 ng/ml, 12時間では1,551と 263 ng/ml, 24時間では254と 119 ng/ml であり胸管リンパ液中濃度が血清濃度に比べて著しく高い傾向を認めた (Fig. 1)。静脈内投与例では胸管リンパ液中および全血中 CSA 濃度 (平均値) は CSA 投与開始後2時間ではそれぞれ68と 452 ng/ml, 12時間では58と 105 ng/ml, 24時間では33と 88 ng/ml であり胸管リンパ液中濃度は全血濃度に比べて低い傾向を認めた (Fig. 2)。

2. リンパ節組織内の CSA 濃度

リンパ節の CSA 濃度は185から 7,890 ng/g, 平均3,222 ng/g であり, 末梢血からリンパ節への拡散率 (CSA リンパ節中濃度/末梢血清濃度) は3.9から38.9 平均17.1であった。なお, 拡散率は, 経口, 静注投与

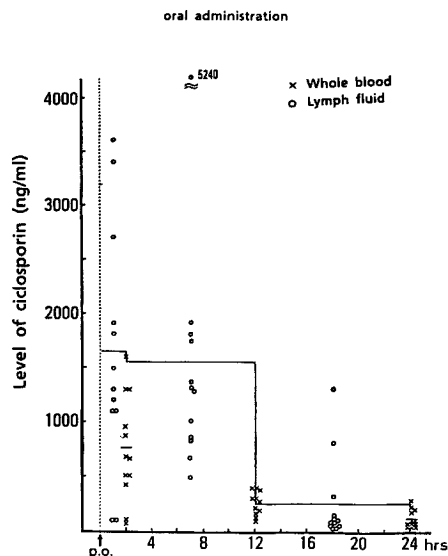


Fig. 1. CSA level of lymph fluid vs. whole blood

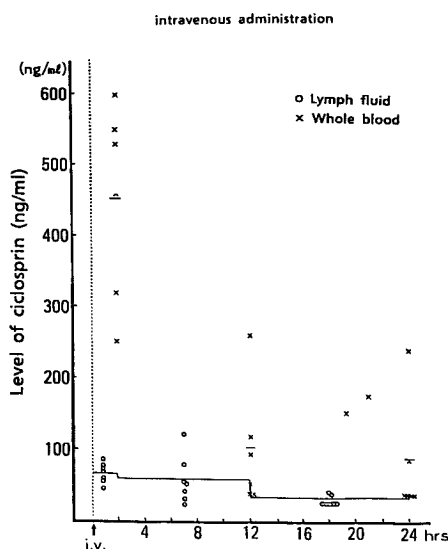


Fig. 2. CSA level in lymph fluid vs. whole blood

群間に差はみられなかった (Fig. 3)。

考 察

すでに私どもは TDD 施行患者に CSA を経口投与し血清および胸管ドレナージ液 (以下胸管リンパ液) の CSA 濃度の推移について検討し, 胸管リンパ液中の CSA 濃度が全血濃度より高いことを明らかにし, CSA が小腸→門脈→肝→静脈という経路以外にも腸管→腸管リンパ液→胸管リンパ液→静脈という経

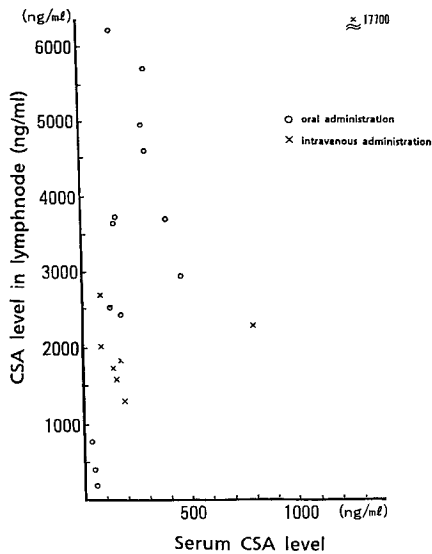


Fig. 3.

路をとっている可能性とこれらのリンパ液中でリンパ球が CSA と接触しこれにより免疫抑制作用を受けている可能性について報告した²⁾。今回の検討においても CSA を経口投与した場合の胸管リンパ液および血清の推移はすでに報告した結果と同様であった。さらに今回の検討で得られた CSA を静脈内投与した場合の胸管リンパ液の CSA 濃度は経口投与の場合とは著しく異なり全血濃度より低いという結果であったが、これは、経口投与の場合の胸管リンパ液の CSA が腸管より吸収された CSA である可能性を示唆するものであり、CSA を経口投与した場合に腸管→腸管リンパ液→胸管リンパ液→静脈という経路が存在するという私共の仮説をうらづける結果である。

CSA のリンパ節組織内濃度は全血 CSA 濃度に比較し10倍から20倍と著しく高い値をとっていた。同様の結果は症例数は少ないものの Ried らが剖検例で報告している³⁾。また今回検討した CSA のリンパ節組織内濃度はすべて小腸より遠位の外腸骨リンパ節で測定した結果であり、断定はできないもののリンパ節

へ CSA が特異的にとり込まれる可能性があることを示唆するものといえよう。

CSA はリンパ球の T cell に特異的に作用し, in vitro では 50ng/ml でインターロイキン2の産生抑制, 200ng/ml で mixed lymphocyte response の抑制をおこすことが報告されている^{4,5)}。生体内においても同様のメカニズムで免疫抑制作用を及ぼすと考えられているが生体内に投与された場合にその免疫抑制作用は血液や移植腎組織内でのリンパ球との接触という場合だけでなく、CSA が高濃度に移行、存在するリンパ節や胸管リンパ液内でリンパ球と接触して生じている可能性も示唆された。また、このことは実際の臨床の場合で時に遭遇する CSA の末梢血での濃度が免疫抑制作用を起こすには不十分な低濃度であっても拒絶反応を起こすことなく移植腎が生着されていることの理由のひとつとなつたと思われる。

文 献

- 1) Ohshima S, Ono Y, Kinukawa T, et al.: The beneficial effects of thoracic duct drainage in HLA-I haplotype identical kidney transplantation. *J Urol* 138: 33, 1987
- 2) Ono Y, Ohshima S, Yamada S, et al.: Cyclosporine level of lymph in the thoracic duct and the lymph node. *Transpl. Proc* 20: (Suppl. 1) 167, 1988
- 3) Ried M, Gibbons S, Kwok D, et al.: Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transpl. Proc* 15: (Suppl. 1) 2434, 1983
- 4) Hess AD, Colombani PM and Esa AH: Cyclosporine and the immune response; basic aspect. *Crit Rev Immunol* 6: 123, 1986
- 5) Hess AD, Esa AH and Cohombani PM: Mechanisms of action of Cyclosporine: Effect on cells of the immune system and on subcellular events in T cell activation. *Transpl. Proc* 20: (Suppl. 2) 29, 1985

(Received on March 1, 1991)
(Accepted on April 22, 1991)