

ステロイド、免疫抑制・調節薬の作用機序と副作用

免疫性神経疾患において、表に示した薬剤(6を除く)が現在臨床的に使用されている。そのうち代表的かつ使用頻度が高いと思われる免疫抑制薬について、その構造式、作用機序、副作用等について以下に簡略に説明した。

表：免疫抑制薬の種類

1. 副腎皮質ステロイド薬
2. アルキル化薬 : cyclophosphamide, ifomide, melphalan, etc.
3. 代謝拮抗薬 : methotrexate, azathioprine, mercaptopurine, mizoribine, mycophenolate mofetil, etc.
4. アルカロイド系 : vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, etc.
5. 抗生物質 : mitomycin C, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, mitoxantrone, cyclosporin, FK506, etc.
6. その他(生物製剤)
 - 1) monoclonal antibody, 2) soluble cytokine receptor, 3) IL-1 receptor antagonist

(1)ステロイド剤(副腎皮質ステロイド glucocorticoid)

1936年に副腎皮質から複数の結晶化合物が分離され、その1つが1945年に、cortisone(肝代謝でcortisolになる)として臨床使用された。以後、電解質作用を減らした合成 glucocorticoid(以下、ステロイドと略記)が炎症性疾患に広範囲に応用されている。

作用の発現機構(細胞内動態):ステロイドは細胞膜を透過し、細胞質の glucocorticoid receptor 蛋白(GR)と結合する。結合により活性型になった GR は、核に移行し複数の標的遺伝子 DNA または転写制御因子に結合し、様々な遺伝子発現を誘導あるいは抑制する。ステロイドを用いて、これら遺伝子発現を薬理的に調節しようとするとき、GRが結合すべき標的DNAの部位と転写制御因子の数は、炎症細胞の遺伝子活性化に伴って増すと考えられる。従って、臨床使用のさいには、これに見合うだけのGRを活性化するために、ステロイド分子の必要量も増加すると考えられる。

ステロイドは、アラキドン酸カスケード(cyclooxygenase 2)、好中球と好酸球の動員、

サイトカイン合成(IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IFN- γ), 蛋白分解酵素(collagenase など)合成, 接着分子発現, リンパ球の血中への回帰, マクロファージ, 未熟 T 細胞の増殖, 化学伝達物質の放出, T 細胞機能を抑制することにより抗炎症作用, 免疫抑制作用を発揮する。一方, 非炎症細胞に作用するステロイドは, 様々な細胞の代謝機能を修飾し, glucocorticoid 作用をもたらすので, 治療における副作用が生じる(表 1-1)[1].

血中動態: cortisol は 90%が corticosteroid binding globulin(CBG)と一部アルブミン(Alb)と結合し, 結合している限りは血中にとどまる。経口投与された合成ステロイドは, 消化管から完全に吸収されるが, 製剤によって結合しやすい血清蛋白が異なる。どれも Alb とは結合するが, CBG と結合するのは hydrocortisone と prednisolone のみである。遊離のステロイドは細胞に入って薬理作用を示すか, または肝代謝を受けた後, 血中から消失する(腎排泄)。蛋白から遊離したステロイドは 1 時間以内に細胞内に入る[2].

ステロイドの薬理作用の比較: 現在, 臨床で主に使用されているステロイドの種類, 薬理作用の力価比, 塩類代謝に及ぼす影響, 化学的及び生物活性の半減期を表 1-2 に示す。Dexamethasone, betamethasone などは半減期が長く, 作用が強力である。これらの薬剤は半減期が長いばかりでなく, レセプターとの結合が強く, また細胞質からの遊離レセプターの消失時間が長い。それゆえ, 生物活性の半減期はさらに長くなる[3].

副作用とその対策: 表 1-3 にステロイドの一般的副作用を示す。また, 主な副作用については, 表 1-4 にその対策法を列記した[3].

(2)Cyclophosphamide(シクロフォスファミド cyclophosphamide; CPA)

構造, 代謝 (図 1): CPA は肝臓の cytochrome P-450 mixed-function oxidase system(2B6)によって活性化されるプロドラッグであり, その大部分が肝臓で代謝される。血中半減期は 2~10 時間である[4]. CPA はそれ自体では活性を有さないが, 生体内では図 1 に示した様に代謝され, 活性化体(phosphoramidate mustard と acrolein)に変化する。このうち phosphoramidate mustard は強いアルキル化能を有している。

分布: CPA の約 20%が血漿蛋白と結合し, 代謝産物はより蛋白結合能が強い(67%)。多発性硬化症患者での髄液移行に関する検討では, 経口投与時の血漿中及び脳脊髄液中の CPA 濃度は同等であったとの報告がある。

作用機序：アルキル化薬としての性格を有し、アルキル基が DNA の guanine と結合してこれをアルキル化することにより、核酸合成を強く阻害する。

副作用：汎血球減少、好酸球増多、低 γ グロブリン血症が認められることがあり、血球減少は用量依存性である。また、DNA 合成を阻害することで免疫抑制効果を発揮する薬剤であるため、感染症、不妊症、脱毛、肝機能障害、悪性腫瘍（悪性リンパ腫、膀胱癌等）、また頻度は低いが肺線維症が認められることがある。

悪性腫瘍患者、リウマチ性疾患患者ともに CPA 使用後、悪性腫瘍の発現が増加する報告がある。81 例の慢性関節リウマチ患者に対する長期投与で悪性腫瘍発生が一般人口に比して 4 倍、特に血液学的及びリンパ腫系腫瘍が 15 倍と増加していた。さらに、CPA 開始後 7 年以上の経過で悪性腫瘍が発生する例もあるため、長期的な観察が必要である[5]。一方、NIH のループス腎炎に対するパルス療法 of 多数例の検討では、少数の子宮頸癌以外明らかな悪性腫瘍の発現は認められず、経口投与に比してパルス療法での発癌のリスクは低いと考えられる。CPA 開始に先立って将来の発癌の可能性を患者に説明することが必要である。

嘔気に対しては、セロトニン(5-HT₃)受容体拮抗薬が効果的な場合が多く、これにより対処可能である。また、CPA の代謝産物である acrolein は aldehyde であり、出血性膀胱炎の発現における原因物質と考えられている。尿中で acrolein と結合する sodium 2-mercaptoethanesulfonate の併用が出血性膀胱炎のリスクを低下させる[6]。CPA の使用方法としては、(a)経口内服、(b)パルス療法、(c)シンクロナイズ法(パルスと血漿交換の組み合わせ)がある。このうちパルス療法は、内服法に比べ、副作用頻度が低く、治療効果も優れていると考えられ、それに伴って、投与総量が少なくすむという利点があり、1980 年代から汎用されつつある。

(3)Azathioprine(アザチオプリン azathioprine; AZP)

構造、代謝、作用機序(図 2-1, 2)：AZP は生体内で 6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine; 6-MP) に代謝され、hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase によりチオイノシン酸となり、これがイノシン酸と拮抗して、アデニル酸やグアニル酸へ変わる経路を抑制してプリンヌクレオチドの生合成を阻害する。このようにして、AZP や 6-MP は細胞の増殖期に作用し、DNA や RNA 合成を阻害し、免疫抑制効果を発揮する[7]。

分布：AZP, 6-MP とともに消化管で吸収され，単回経口投与では2時間で最高血中濃度に達し，半減期は4.5～5時間である．血漿蛋白との結合率はAZPでは30%，6-MPでは18.8%であり，組織への分布は肝臓及び腸に多い．AZPは血液脳関門，胎盤を通過し乳汁中に移行する．代謝物は大部分腎臓から排泄される．

副作用：白血球減少，貧血，血小板減少，肝機能障害，嘔気，脾炎，易感染性，脱毛，口内炎，舌炎，ショック症状，心悸亢進，間質性肺炎等が認められる場合がある．患者の状態をよく観察し，また血液検査等を施行し，それらの副作用に対して異常が認められたら減量，中止などの適切な処置を行う．自己免疫疾患に使用する際には白血球数が2000/ μ l以下になれば薬剤を中止するのが安全である．また，長期使用による催癌性（前立腺癌，卵巣癌，肺癌，リンパ腫）の危険性があり，特にリンパ腫の出現には留意して慎重に経過をみる必要がある[8]．

禁忌：癌の既往のある患者，本薬剤に過敏性ある患者，また，動物実験で催奇形性が報告されているので妊婦，または妊娠の可能性のある女性，白血球3000/ μ l以下の患者には禁忌とされている．

(4)Methotrexate(メトトレキサート methotrexate; MTX)

構造，代謝：MTX(図3)は葉酸の類似体で，プテリジン，パラアミノ安息香酸，グルタミン部を持つ．消化管から用量依存的に吸収され，食物の影響を受けない．経口摂取1～2時間後に最高血中濃度が得られる．MTXは血液脳関門を通過しにくく，大部分代謝されずに，腎臓(80%)から，一部(10～30%)は胆汁に排泄される．

作用機序：MTXは高用量で，あるいはほかの抗腫瘍薬と併用されて絨毛癌，急性リンパ球性白血病，リンパ腫，固形腫瘍に用いられる．低用量では抗炎症・免疫抑制作用を持つ薬剤として抗リウマチ薬等として用いられている[9]．

MTXは葉酸依存性の代謝経路を抑制する．Dihydrofolic acid reductaseの抑制が知られており，葉酸のdihydro-及びtetrahydrofolic acidへの還元が阻害される．これにより，DNA合成と同時に，この酵素が触媒するRNA，蛋白質の合成も阻害し，細胞がS期に転入する速度を遅延させ，抗腫瘍効果，免疫抑制効果を発揮する．

副作用：DNA合成を阻害するため，様々な副作用を呈するが主なものを列記する．口腔潰瘍，口内炎，悪心，脱毛，消化管出血，巨赤芽球性貧血，汎血球減少症，肝機能障害，間質性肺炎，肺線維症，白質脳症，女性化乳房，悪性腫瘍，日和見感染症，妊娠時

においては胎児死亡、催奇形等が多く報告されている。口腔潰瘍、口内炎は時々みられるものであるが、中止せずに済むことが多い。しかし、腎機能低下者においては、これらの症状が MTX の過剰蓄積を示す警告信号のことがある。いずれも葉酸不足によると考えられている。Calcium folinate 補充療法で改善する場合が多い。MTX の薬効を損なうことはないとされている。

(5) Mizoribine(ミゾリピン mizoribine; MZR)

構造, 作用機序 : MZR は, イミダゾール骨格を有するにも関わらず, 生体内ではプリンとして認識される(図 4-1)。投与された MZR は細胞内外の濃度差に依存して細胞内に移行し, ただちに adenosine kinase によってリン酸化される(MZR-5'-P)。MZR-5'-P は GMP の *de novo* 合成経路の律速酵素である IMP dehydrogenase (IMPDH) と GMP synthetase 活性を拮抗的に阻害する。特に IMPDH に対しては GMP synthetase の 1000 倍強力に作用する。プリン合成には *de novo* 経路と salvage 経路の 2 つがある。免疫反応が起こり T 細胞および B 細胞が活発に増殖する際には, *de novo* 経路に依存し, salvage 経路は働かない。したがって, 活発に増殖しているリンパ球では IMPDH が律速酵素となる。強力な IMPDH 阻害作用を有する MZR は, 増殖しているリンパ球に選択的に作用して GMP の生成を抑制し, グアニンリボヌクレオチドの枯渇を引き起こす。その結果, リンパ球の DNA, RNA 合成が抑制される(図 4-2)。MZR の作用として, 現在, T 細胞活性化機構の初期相であるシグナル伝達を抑制せず, T 細胞活性化の後期相におけるグアニンヌクレオチド依存性の細胞活性を抑制するものと考えられている [10]。

代謝 : MZR は腎排泄型の薬剤であり, 比較的速やかに, 尿中に排泄される。その血中濃度は腎機能に依存する。

副作用 : MZR の副作用発現率は, 14.65% であり, その主なものは, 消化器系障害 4.97%, 血液系障害 2.46%, 過敏症 2.42% である。MZR は, 他の免疫抑制剤と比較して安全性が高い薬剤であるといわれている。副作用が少ない理由として, salvage 経路に作用しないこと, DNA 中に取り込まれないこと, 肝臓で代謝されないことなどが考えられる。そのため, 腎疾患患者, 腎毒性を有する薬剤を併用している患者あるいは高齢者で腎機能が低下している患者への使用は, 骨髄機能抑制など重篤な副作用が発現する可能性があるため低用量から開始する。MZR の投与初期に尿酸値が一過性に上昇

することがあり、MZR の作用機序から尿酸値が上昇した場合、AZP の場合と違いアロプリノールの併用も可能である。臨床用量での催奇形性作用により、妊娠または妊娠の可能性のある女性に対しては禁忌である。

(6)Mycophenolate mofetil

薬理作用：Mycophenolate mofetil は、生体内でミコフェノール酸に加水分解され、活性化 T 及び B リンパ球における de novo 系のプリン合成系を選択的に阻害することにより、選択的にそれらの増殖を抑制する[11]。特に移植の際の免疫抑制剤として、ステロイド剤、cyclosporine との併用において、その効果が証明されている[12, 13]。

副作用：上記の免疫抑制作用を有することから、副作用として、血中免疫グロブリン低下、高尿酸血症、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ腫、悪性腫瘍、消化性潰瘍等が報告されてはいるものの、概して安全で、あまり重篤な臓器障害を生じず、催癌作用も少ない免疫抑制剤との評価がある[12-15]。

(6)Mitoxantrone(ミトキサントロン)

構造・薬理作用：Mitoxantrone(図 5)は、anthraquinone 系抗生物質であり、doxorubicin より抗腫瘍活性が強く、かつ quinone タイプのフリーラジカル産生能を有さないため、心毒性が少ないといわれている。しかしながら、doxorubicin による治療歴があると心毒性の危険性が増すので十分注意すべきである。Mitoxantrone の効果発現機序は、topoisomerase を介した DNA 鎖への障害を生じるためのものである。抗腫瘍剤としては、臨床的に白血病、乳癌に使用されている[16]。

副作用：粘膜障害、骨髄抑制が多く報告されている。特に、骨髄抑制には十分注意する必要がある、頻回に血液検査を行う。

Mitoxantrone の使用が、再発寛解型多発性硬化症の患者で再発回数を低下させる、または、多発性硬化症患者の疾患進行を遅らせるとの報告があるが、未だ確定された事実ではない[17]。

(7)Cyclosporin A(シクロスポリン A; cyclosporin A; CyA)

構造、薬理動態：シクロスポリンは、*Trichoderma polysporum* Rifai と *Cylindrocarpon lucidum* という 2 種類の真菌の代謝産物から単離されたアミノ酸 11 種類からなる疎水性の環状ポリペプチドである。天然に最も存在量の多いシクロスポ

リンがシクロスポリン A と呼ばれる。CyA の体内薬物動態は患者間で大きなばらつきがある。消化管からの CyA の吸収は遅く、吸収率は低い。主要な吸収場所は小腸で、健常人における CyA の bioavailability は約 30% である。血中に出現するのは、経口投与後 0 ~ 0.9 時間、吸収半減期は 0 ~ 0.4 時間と幅がある。最高血中濃度到達時間は経口投与後 1 ~ 8 時間である。CyA の吸収過程での不安定さを解消するため CyA の micro-emulsion 製剤が開発され、現在、CyA の bioavailability は大きく改善している。

分布：CyA は吸収された後、まず血中に分布し、約 60 ~ 70% が血球に取り込まれ、残りはほとんど全て血漿リポ蛋白と結合する。CyA は脂溶性のため生体内組織に広く分布する。ヒトにおいて CyA 濃度が高い組織は、白血球の豊富な臓器(胸腺、脾臓、リンパ節、骨髄)、脂肪組織及び脂肪の多い臓器(肝臓、脾臓、腎臓、副腎、甲状腺、唾液腺、肺、皮膚)である[18]。脳や筋肉の CyA 濃度は血中濃度より低く、CyA は血液脳関門をほとんど通過しない。CyA は胎盤を通過し、羊水や胎児血液中に検出され、乳汁にも移行する。

代謝：CyA は主として肝及び腸間膜のチトクロム P450 A 系酵素により代謝され、水酸化、脱メチル化などを受けるが環状構造は維持される。主代謝経路は 1 通りではなく、30 以上の代謝物が同定されている。活性代謝物の免疫抑制活性は、最も高い活性を有するものでも、CyA の 10 ~ 20% にすぎない。CyA のクリアランスは患者間で大きく変動し、0.38 ~ 3 l/hr/kg の範囲と報告されている。血中の見かけの半減期は約 19 時間であるが、組織中に広く分布するために、実際の消失半減期は 24 時間よりずっと長いと考えられている。投与された CyA の 90% 以上が胆汁中に排泄され、尿中排泄率は 6% 以下である。胆汁中でも尿中でも、未変化体は 1% 未満である。

作用機序：CyA はインターロイキン-2(IL-2)、インターフェロン γ (Interferon- γ ; IFN- γ)、その他のサイトカイン、癌遺伝子(*c-myc* 及び *c-fos*)並びにサイトカイン受容体の産生を選択的に抑制する。その作用部位は細胞質内で、細胞質内蛋白であるシクロフィリン(cyclophilin; CyP)が CyA の結合蛋白である。CyP は、蛋白折りたたみに必要なプロリンイミドペプチド結合の *cis-trans* 異性を触媒する rotamase であり、細胞質にも核にも広く分布する。CyA が CyP に結合すると、著しい立体構造の変化を起こし、*cis-trans* 異性が強力に阻害される。CyA-CyP 複合体はまた、カルシニューリン及びカルシニューリン-カルモジュリン複合体と競合的、カルシウム依存的に結合し、これらを阻害する。その結果、活性化 T 細胞内の NF-AT の活性化と DNA 結合及び

AP-3を強く阻害し、これらより、程度は弱いですがNF-κBも阻害する。これらのタンパク質はヒト IL-2 遺伝子エンハンサー上の調節部位に結合する。カルシニューリンはNF-AT の phosphatase であり、脱リン酸化されることで、NF-AT(nuclear factor of activated T cells)は活性化される。したがって、CyA によるこれらの核因子の阻害は、IL-2 遺伝子発現を阻害し、IL-2 産生の阻害を生じ、それにより免疫抑制効果を発揮する(図 6)[19].

副作用：CyA 投与に伴う副作用発現頻度は比較的高いが、一般的なものは、多毛、歯肉肥厚、神経症状（頭痛、振戦、感覚異常）、腎毒性、高脂血症、高血圧及び消化器症状（特に悪心、嘔吐）である。中でも、腎毒性は最も重要であり、臨床的投与量の範囲内でも用量依存的な腎機能障害が比較的良好に認められ、まれには溶血性尿毒症性症候群を惹起することもある。CyA 急性腎障害の主要な要因は輸入動脈収縮による腎血流低下である。しかし、CyA による重篤で不可逆的腎障害は稀であり、用量を減量するか中止すると検査値はほぼ治療開始前値に回復することが多い。とはいえ、CyA 投与中は腎機能の定期的な観察は必須であり、高齢者、腎機能障害者、高血圧患者では腎毒性の危険性がより高い。

CyA は T リンパ球系を特異的に抑制するため、他の免疫抑制薬に比し感染症全体の発症頻度は減少したものの、病原体として細菌に代わりウイルス、原虫、真菌などの比率が高い。ウイルス感染症では、サイトメガロウイルス、単純疱疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウィルスなどの頻度が高い。

血中濃度：CyA の bioavailability がきわめて不安定であり、個人差もあり、また同一個人においても投与量に対する効果が一定ではない。したがって、CyA 投与法の原則は、血中濃度をモニタリングして疾患ごとに設定する至適濃度を保つように投与量調整を行う。用法として初期投与量の設定がされていてもその後の投与量は、濃度測定に関する条件の安定している全血での投与 12 時間後の値(トラフレベル；trough level)を指標として調整される。さらに、CyA は免疫抑制効果を期待できる血中濃度と腎毒性などの無視できない副作用の出現する中毒域との差が小さいため、全血を用いた薬物動態を正確に評価することが重要となる。一般論として十分な免疫抑制効果を得るには 12 時間トラフ値で 100ng/ml 以上必要であり、300ng/ml 以上では重篤な副作用の出現頻度が増加する。そのため目標とする治療トラフレベルは、十分な免疫抑制を必要とする際には 200-300ng/ml、一般的な安全治療レベルは 100-200ng/ml、長

期にわたる CyA 療法では 50-100ng/ml を保つよう留意すべきである。このように、CyA は血中濃度に留意すべき薬品である。CyA の製剤は現在 2 種類知られており、ネオラルの方がサンディミュンより bioavailability が向上しており、いずれの製剤を使用するにあたって血中濃度モニタリングに注意を要する。

(8) Tacrolimus hydrate (FK506)

構造, 作用機序: FK506 は放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として発見されたマクロライド骨格を有する免疫抑制薬である。その免疫抑制作用は主として T リンパ球からの IL-2, インターロイキン-3(IL-3), IFN- γ など分化・増殖因子の産生を阻害することにより発揮される。

シクロスポリン(Cyclosporin)の結合蛋白であるシクロフィリン(Cyclophilin; CyP)と同様に FK506 にも細胞内の結合蛋白が存在し, FKBP(FK506 binding protein)と呼ばれている。FKBP には分子量の異なるサブタイプが存在する。抗原刺激により T リンパ球レセプターから伝達されたシグナルは, 脱リン酸化酵素であるカルシニューリンを活性化し, 細胞内の転写因子 NF-AT が脱リン酸化され, 核内に移行し, 核内に存在する転写因子 *Jun/Fos* と結合して活性化される。活性型 NF-AT はエンハンサー領域に結合することにより IL-2mRNA の転写を促進する。FK506/FKBP12 複合体はカルシニューリンを阻害し, NF-AT の核内移行を阻害することにより免疫抑制活性を発揮すると考えられている[20]。FK506 は抗原刺激により活性化した胸腺細胞や末梢 T リンパ球のアポトーシスの誘導を増加させる作用もあり, 移植臓器の免疫寛容を確立する大切な働きを担っている。FK506 は, 肝移植後, CyA で拒絶反応抑制が困難な患者, あるいは副作用のため継続投与が困難な患者に対する療法として開始され, 良好な臨床試験の結果が得られた経過からわかる通り, 現在, FK506 は CyA の約 10 ~ 100 倍の生物学的活性を有し, かつ CyA より副作用, 特に腎機能障害を引き起こしにくい免疫抑制剤との評価を得ている。

代謝, 薬理動態: FK506 は肝臓で主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝をされ, 尿中未変化体排泄率は 1%以下である。代謝物の大部分は胆汁中に排泄され, 主として脱メチル化体及び水酸化体である。FK506 は血液中では赤血球画分に多く分布し, 全血漿比は血漿中の濃度により変動する。消失半減期は $12.2 \pm 4.7\text{hr}$, 全血濃度を基にしたクリアランス, 分布容積はそれぞれ $54.1 \pm 17.3\text{ml/h/kg}$, $0.906 \pm 0.290\text{l/kg}$ である。

また、経口投与の吸収率は 10%であったという報告がある。

副作用：FK506 の副作用には、腎機能障害、高カリウム血症、高血糖、高尿酸血症、振戦、胸痛、悪性腫瘍等がある。悪性腫瘍はその主なものとして、皮膚癌、リンパ腫、消化器癌、骨髄腫などである[21]。リンパ腫は、免疫抑制下で EB ウィルス感染に関連しておき、特に 2 歳未満の乳幼児や抗リンパ球抗体併用例において発現の可能性が高いといわれている。

最後に、上記に挙げて説明した薬剤に関して、その薬効がどの細胞周期に最も効果があるかを記す(図 7)。

CPA, AZP, MTX は、上述の如く DNA 合成を強く阻害するため、S 期に効果が認められる。MZR はプリンの *de novo* 合成を抑制する。このため MZR も S 期に作用し、リンパ球の増殖や B 細胞からの抗体産生を抑制する。CyA や FK506 は、IL-2 などのサイトカインの産生を低下させることで、G₀ G₂ への移行を抑制する。

文献

- [1] Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW: Mechanism of action of steroid hormones. Text of Endocrinology (ed by Wilson JD, Foster DW), Saunders, Philadelphia, 8th Edition, pp.35-90, 1992.
- [2] Robert C. Haynes, Jr.: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. (ed by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, and Taylor P), Pergamon Press, 8th Edition, pp1444-1446, 1990.
- [3] Meldy JC: Systemic corticosteroid therapy; pharmacology and endocrinologic considerations. Ann Intern Med 81: 505, 1974.
- [4] Kovarsky J: Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: Emphasis on use in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 12: 359-372, 1983.
- [5] Baltus JAM, Boersma JW, Hartman AP, et al.: The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: A controlled retrospective follow-up. Ann Rheum Dis 42: 368-373, 1983.
- [6] Hows JM, Mehta A, Ward L, et al: Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: A prospective randomised study. Br J Cancer 50: 753-756, 1984.

- [7] Kutz P, Fauci AS: Immunosuppressive and immunoadjuvants. *Immunological Diseases* (ed by Samter M, et al.), 4th Edition, pp675-698, 1988.
- [8] Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al: Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 38:258-261, 1988.
- [9] Markham A, Faulds D: Methotrexate: a view of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis and other immunoregulatory disorders. *Clin Immunother* 1: 217-244, 1994.
- [10] Kusumi T, et al: Dual inhibitory effect of Bredinin. *Cell Biochem Funct* 7: 201-204, 1988.
- [11] Allison AC, Eugui EM: Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil(MMF). *Clin Transplant* 10:77-84, 1996.
- [12] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345:1321-1325, 1995.
- [13] Sollinger HW for the U.S. Renal Transplantation Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60:225-232, 1995.
- [14] Behrend M. A review of clinical experience with the novel immunosuppressive drug mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Nephrol* 45:336-341, 1995.
- [15] Allison AC, Eugui EM: Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 26:3205-3210, 1994.
- [16] Calabresi P, Chabner BA: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. (ed by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, and Taylor P), Pergamon press, 8th Edition, pp1244, 1990.
- [17] Calabresi PA: Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 23;58(8 Suppl 4):S10-22, 2002.
- [18] 打田和治, 高木弘: シクロスポリンの薬物動態と TDM. シクロスポリンの実際, 国

際医学出版, 東京, pp17-32, 1996.

[19] 高橋信弘, 高木弘: シクロスポリンの作用機序. シクロスポリンの実際, 国際医学出版, 東京, pp35-54, 1996.

[20] 田中洋和, 中原邦夫, 畑中洋ほか: 新規免疫抑制薬タクロリムス水和物の発見と開発, 薬学雑誌 117(8): 542-554, 1997.

[21] Wiesner RH: A long term comparison of tacrolimus(FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. Transplantation 66(4): 493-499, 1998.

表 1-1 糖質コルチコイドの生理作用と薬理作用

生理作用	薬理作用	副作用
(1)代謝作用 アミノ酸代謝：異化作用 タンパク質 アミノ酸 糖代謝：糖新生促進 アミノ酸, グリセロール ブドウ糖 脂質代謝 脂肪分解（脂肪組織） 中性脂肪 脂肪酸 コレステロール合成促進(肝臓)	筋蛋白減少 皮膚萎縮 骨基質減少 血糖上昇 遊離脂肪酸上昇 コレステロール上昇 体脂肪の増加	筋力低下 皮膚線条 骨粗鬆症 耐糖能異常, 糖尿病 高脂血症 中心性肥満
(2)視床下部・下垂体のフィードバック作用 (3)骨・カルシウム代謝作用	下垂体・副腎の抑制 腸管カルシウム吸収低下 尿中カルシウム増加 骨形成抑制	骨粗鬆症
(4)水・電解質代謝	電解質コルチコイド作用 塩分貯留	高血症
(5)炎症・免疫	プロスタグランジン, ロイコトリエン, 炎症性サイトカイン産生抑制 好中球, マクロファージ機能抑制 抗体産生抑制	抗炎症, 抗アレルギー, 抗免疫作用 易感染性

表 1-2 各種グルココルチコイドの力価と半減期

薬剤名	抗炎症力価	Na 蓄積作用の強さ	血中からの半減時間(h)	生物学的半減期(h)	作用時間からの分類
ヒドコルチゾン	1	++	1.5	8~12	単時間型
コルチゾン	0.8	++	1.5	8~12	単時間型
プレドニ	4	+	3~4	12~36	単時間型
メチプレドニゾン	5	-	3~4	12~36	単時間型
トリアムシロン	5	-	5~6	12~36	中間型
パラメタゾン	10	-	5~6	36~54	中間型
ベタメタゾン	25~30	-	5~6	36~54	長時間型

デキサメタゾン	30	-	5~6	36~54	長時間型
---------	----	---	-----	-------	------

表 1-3 ステロイド療法の主な副作用

重症副作用	軽症副作用
1.感染症の誘発・増悪 2.消化性潰瘍 3.骨粗鬆症, 骨折 4.精神障害 5.高血圧, 糖尿病 6.血圧上昇, 高血圧 7.高脂血症 8.動脈硬化, 心電図異常 9.副腎機能不全 10.無菌性骨壊死 11.白内障, 緑内障 12.血栓症 13.筋力低下, 筋萎縮	1.座瘡性発疹 2.多毛症 3.満月様顔貌, 中心性肥満 4.皮膚線条 5.皮下出血, 紫斑 6.食欲亢進, 体重減少 7.月経異常 8.多尿, 多汗 9.不眠 10.白血球増多 11.脱毛 12.浮腫 13.低カリウム血症

表 1-4 主な副作用の対策

副作用	対策
感染症	1) 投与量が多いほど感染症の合併率が高いことを念頭に早期発見に努める。 2) 肺炎, 敗血症など重症感染症のときには速やかにステロイドを減量する。 3) 原則として抗生物質の予防投与は行わない。 4) 特に免疫力が落ちている症例や結核の陳旧性病変がある症例では, ST 合剤や INH の予防投与も考慮する。
骨粗鬆症	1) 日常生活動作の維持, 筋力維持に努める。 2) 十分なカルシウム摂取 (1,000~1,200mg) を心掛ける。 3) 定期的に骨密度を測定し, 骨密度低下例には薬物療法として, ビタミン D 製剤, サイアザイド系薬剤, ビスホスホネート製剤の投与やホルモン補充療法を行う。
消化性潰瘍	1) ハイリスク症例 (非ステロイド抗炎症薬使用例, 頭蓋内疾患, 低酸素血症, 火傷) に注意する。 2) 制酸薬, H ₂ ブロッカーの併用投与を行う。
脳間・下垂体・副腎系抑制	1) 生理分泌量以上のステロイドを長期服用している症例 (プレドニゾン相当 10mg, 3年以上, 総投与量 7g 以上) では, ストレス時はアジソン病に準じて対処する。 2) 急速な減量を避ける。
動脈硬化	高脂血症, 高血圧, 高血糖, 肥満などの危険因子を積極的にコントロールする。

- | | |
|--|---|
| | 1) 食事療法
2) 薬物療法 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 降圧薬, インスリン療法 など) |
|--|---|

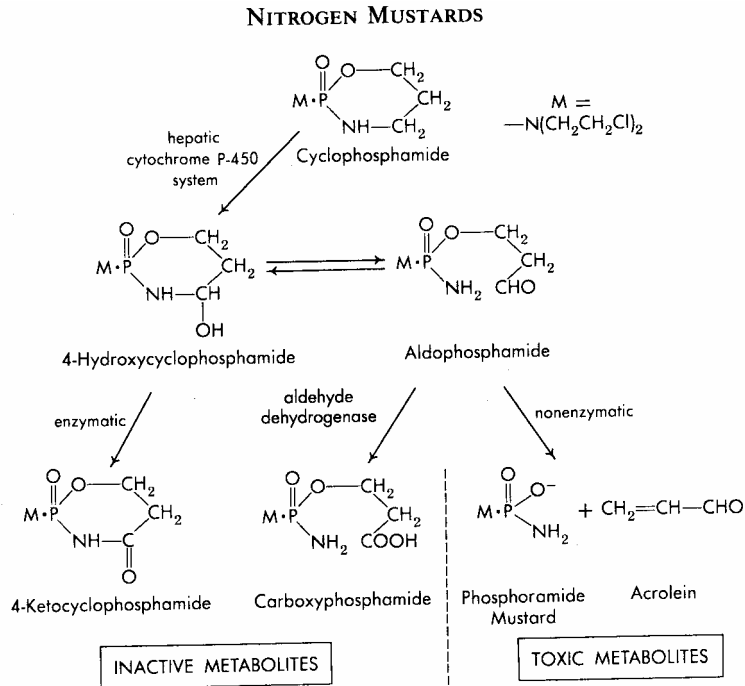
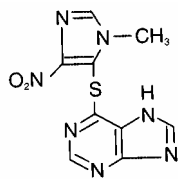


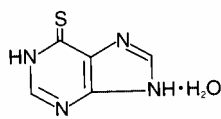
図 1 Cyclophosphamide の代謝経路



AZP

分子式 $C_9H_7N_7O_2S$

分子量 277.27



6-MP

分子式 $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$

分子量 170.20

図 2-1 AZP, 6-MP の構造式と分子量

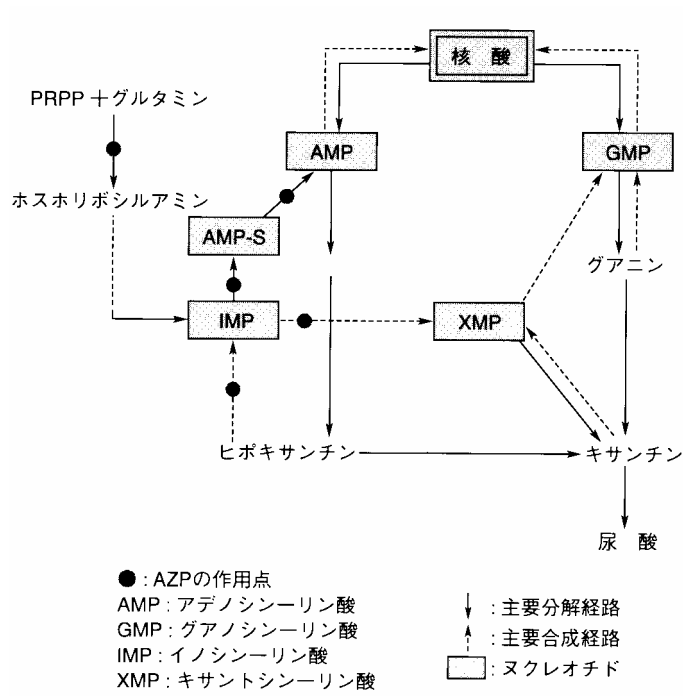


図 2-2 プリン代謝からみた AZP の作用

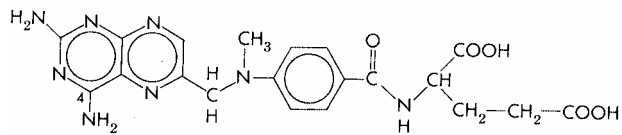


図 3 Methotrexate の構造式

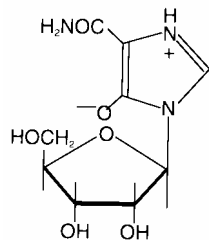
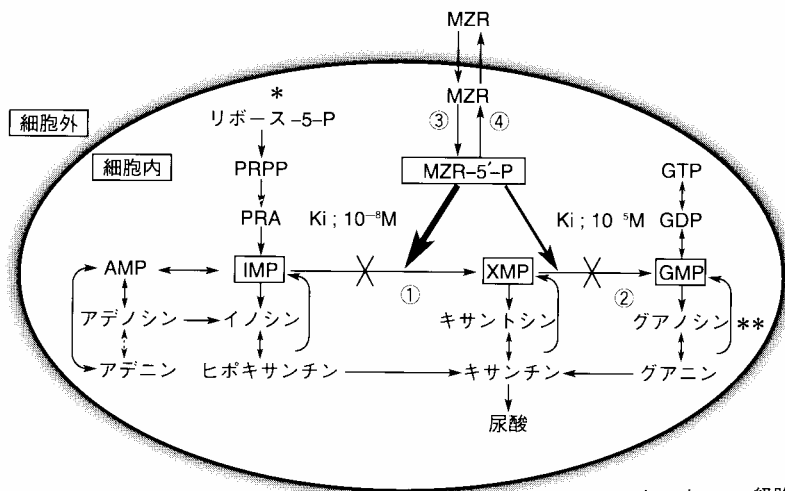


図 4-1 Mizoribine の構造式



- * : *de novo* 経路
 ** : salvage 経路
- ①IMPデヒドロゲナーゼ MZR : ミゾリビン
 ②GMPシンセターゼ PRPP : 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸
 ③アデノシンキナーゼ PRA : 5-ホスホリボシル-1-アミン
 ④5'-ヌクレオチダーゼ IMP : イノシンーリン酸
 AMP : アデノシンーリン酸
 XMP : キサントシンーリン酸
 GTP : グアノシン三リン酸
 GDP : グアノシン二リン酸
 GMP : グアノシンーリン酸

図 4-2 細胞内における Mizoribine の作用機序

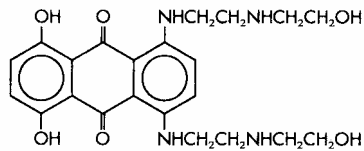


図 5 Mitoxantrone の構造式

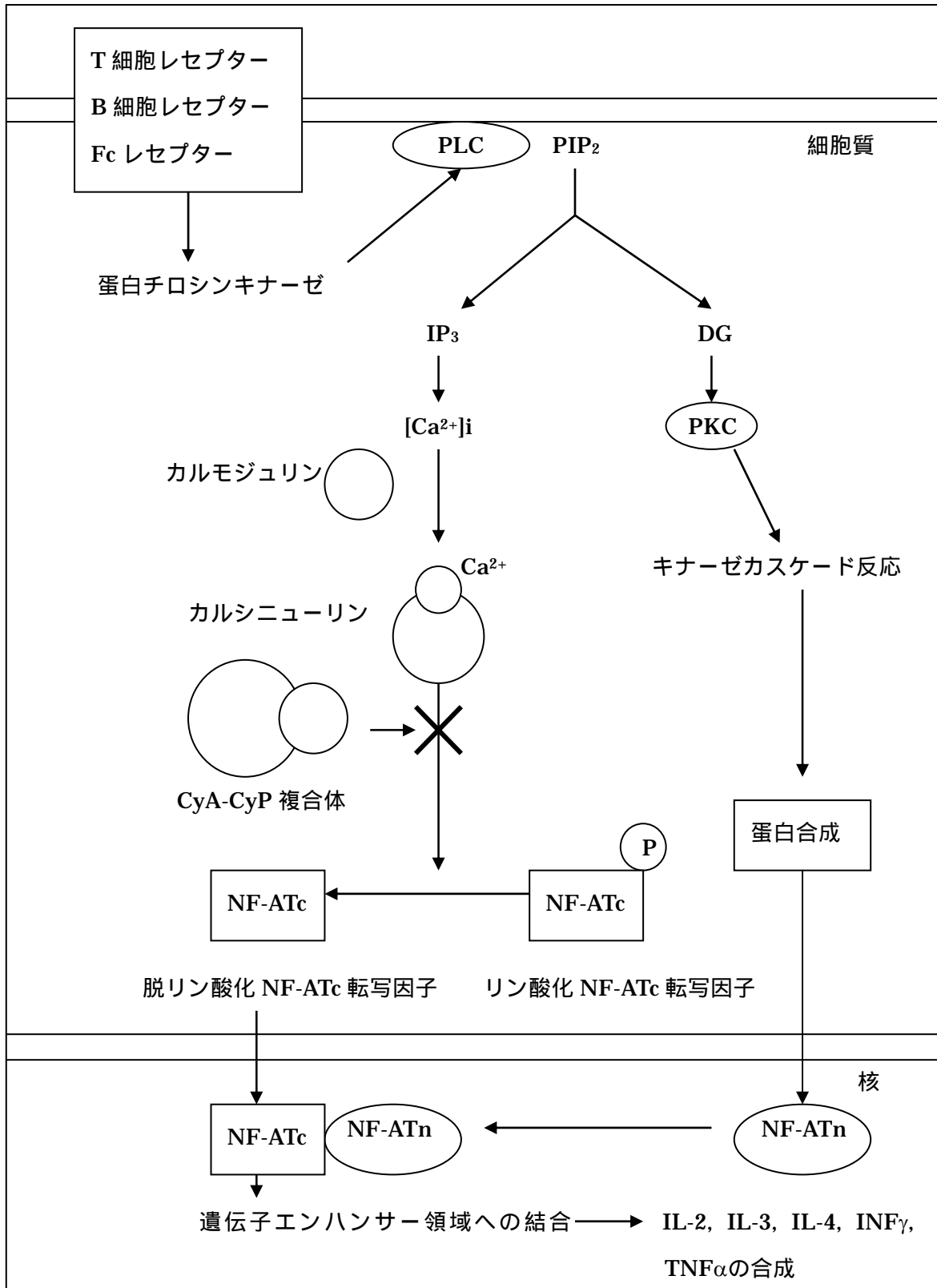


図6 CyAの作用機序

PLC:ホスホリパーゼ C, PIP:ホスファチジルイノシトール三リン酸, IP: イノシトール

三リン酸, DG:ジアシルグリセロール, PKC:プロテインキナーゼ C,
NF-AT:nuclear factor of activated T cell, n:nuclear, c:cytoplasmic

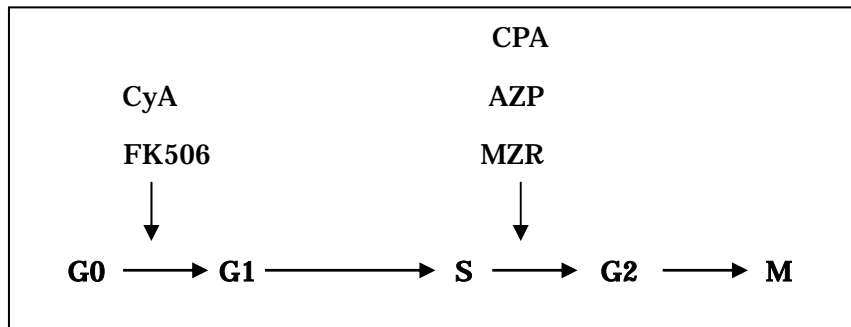


図 7 CyA, FK506, CPA, MZR, AZP の細胞周期における作用部位